

Mesane kanserlerinde intravezikal terapi uygulamaları sırasında görülebilen komplikasyonlar ve tedavisi

Approach to the complications of intravesical therapy in bladder cancer

Dr. Turgay Güleçen, Dr. Cüneyd Özkürkçügil
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

İntravezikal tedavi yüzeysel mesane tümörleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca rekürrens üzerine pozitif etkileri gösterilmiştir. Tedavi sırasında bu ilaçlara bağlı bir takım lokal ve sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Hayatı tehdit eden komplikasyonların ürologlar tarafından iyi bilinmesi çok önemlidir. Bu yazıda intravezikal tedavilerle ilişkili yan etkiler ve bunlara yaklaşım gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: yüzeysel mesane kanseri, intravezikal terapi, komplikasyon; yaklaşım

İletişim (✉): Email:cuneyd65@yahoo.com

ABSTRACT

Intravesical therapy is widely used for superficial bladder tumors and its positive effect to recurrence has been showed. Certain local and systemic side effects and complications may occur during therapy. Because of life threatening complications, it is very important for urologists to have the knowledge of complications and their management.

Side effects and complications related to intravesical therapy and their management have been reviewed in this paper.

Key words: superficial tumor of bladder, intravesical therapy, complication, management

Yeni tanı konmuş mesane kanserlerinin %75'inden fazlası erken evre ürotelyal karsinomlardır (evre Ta, evre T1 veya karsinoma in situ (CIS)) (1). Büyük, multifokal veya yüksek gradeli tümörlerin lamina propria invazyonu gösterebileceği nüks ve progresyon olasılığının yüksek olduğu rapor edilmiştir(2). Tümör rezeksiyonu sonrası nüks oranı en az %50 olarak bildirilmiştir (3). Nüks oranlarını azaltmak ve rekürrens süresini azaltmaya yönelik intravezikal tedaviler güncelliğini korumaktadır. Erken evre mesane kanserlerinin tedavisinde çok sayıda intravezikal ajan kullanılmakta olup, bu ajanların kullanımı sırasında gelişen komplikasyonlar ve bunlara yaklaşımın ürologlar tarafından iyi bilinmesi gereklidir. Bu yazının amacı, intravezikal terapilere bağlı yan etkiler ve komplikasyonlara yaklaşımın değerlendirilmesidir.

İntravezikal immünoterapi

Bacille Calmette-Guerin (BCG)

BCG yüksek gradeli Ta, CIS veya evre T1 mesane kanserli hastalar için kullanılmaktadır. BCG, zayıflatılmış mikobakteriler ile mesanede inflamatuvar reaksiyon (alıcının immün sistemi aktive edilerek-aktif immünoterapi) oluşturarak etki etmektedir (4-7). Bu nedenle, lokal ve sistemik yan etki oranı yüksektir. İntravezikal BCG ile salınan primer

sitokinler interferon gama ve interlökin-2 (IL-2)'dir; bundan dolayı BCG ile gözlenen sistemik yan etkilerin çoğu sitokinlerin sistemik olarak eklenmesi ile görülen etkilere benzerdir (8,9). BCG'nin primer sitokin ilişkili yan etkileri 3 veya 4. uygulamaya kadar ortaya çıkmaz. Bu bulgu antijene maruziyetle artan kümülatif sitokin salınımını desteklemektedir.

Toleransı iyileştirmek ve toksisiteyi azaltmak için düşük doz BCG önerilmektedir (10). Randomize büyük bir çalışmada (N=500) 27 veya 81 mg BCG'nin hastalık progresyonu ve rekürrens üzerine etkileri benzer bulunmuştur (10). Bu çalışmada düşük doz grubunda toksisitede belirgin azalma olduğu gözlenmiştir.

Komplikasyonların gözden geçirilmesi

BCG genel olarak iyi tolere edilmekte olup beklenen yan etkileri ile gerçek komplikasyonlarının ayrımı yapılmalıdır. Lokal toksisite genelde tedavi edilebilir. Eş zamanlı serilerde yapılan çalışmalarda, doza, rejime ve lokal toksisitenin tanımına bağlı olarak %27-90 oranında lokal toksisite insidansı rapor edilmiştir. Aslında tüm hastalarda bir dereceye kadar lokal toksisite gelişmektedir (11-13).

Sistemik komplikasyonlar yaygın değildir. Hastaların %95'inden fazlası tedaviyi tolere edebilir. Lamm ve arkadaşları, 2400 vakanın

“Grip benzeri belirtiler (<38.5 0C ateş gibi), sıklıkla iritatif işeme semptomlarına eşlik eder. Tipik olarak son 24 ile 48 saatte kırgınlık, halsizlik ve hafif ateş olabilir. Eğer hastalık belirtileri şiddetliyse veya semptomlarda 48 saat sonra herhangi bir gerileme tespit edilmezse, semptomlar çözülene kadar antitüberküloz tedavi düşünülmelidir”.

verilerini değerlendirdiği bir çalışmada 39°C'den yüksek ateşin en ağır yan etki olduğunu belirtmişlerdir (14). Diğer sistemik komplikasyonlar granülatöz değişiklikler, sepsis, pnömoni, hepatit, artralji, kırgınlık, myalji ve cilt rahatsızlıklarını içermektedir.

Yan etkileri azaltmak ve toleransı artırmak için izoniazid ile adjuvan tedavi çalışmalarında, tek başına BCG tedavisine göre anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. İsoniazid, yan etkilerin azaltılmasının aksine transaminaz seviyelerinde artışa neden olmuştur (15). Çok merkezli randomize çift kör çalışmada BCG tedavisi alan hastalara ofloksasin veya plasebo verilmiştir. Yapılan değerlendirmede ofloksasinin ilaç bırakmaya neden olabildiği orta ve ağır yan etki insidansını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca ofloksasin profilaksisinin ilaca uyumu artırdığı rapor edilmiştir (%80.5'e karşın %65.5) (16).

Spesifik komplikasyonlar

BCG nin yan etkileri genel olarak lokal, sistemik veya enfeksiyöz olarak gruplandırılmaktadır. Bu yan etkiler genellikle indüksiyon tedavisi sırasında ve idame BCG tedavisinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır (17).

Lokal toksisite

Hastaların %90'dan fazlasında sistit benzeri iritatif işeme semptomları olduğu rapor edilmiştir (18,19). Hastaların %94'den fazlasında dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma, sıkışma tarzında idrar kaçırma, hematüri, akut üriner retansiyon, suprapubik ağrı, perineal

ağrı, penil ağrı gibi sistit ile ilişkili semptomlar görülebilmektedir (20). Ciddi semptomlar tipik olarak, lenfokin salınımının yol açtığı maksimal inflamatuvar cevap ile üçüncü uygulamadan sonra olur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından idrar kültürü BCG verilmeden önce elde edilmeli ve her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Doz azaltılması hastanın takiplerinde düşünülebilir ama sorun ciddi olmadıkça tedavi kesilmemelidir. Lokal belirtilerin çoğu medikal tedavinin 2 ile 3. günü içinde azalır. Ancak ciddi vakalarda, semptomlar tedavi sonrası birkaç hafta daha devam edebilir.

Gross hematüri BCG tedavisi alan hastaların %1-34'de görülür (19,21). Bu yan etki en sık tedavinin 2-3. dozunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle, kendiliğinden geçer ancak idrar kültürü alınarak enfeksiyon dışlanmalıdır. Hematüri 2-3 haftadan daha uzun sürüyorsa nöks tümör olasılığının dışlanması için sistoskopi yapılması gerekir. Sistit ve hematüri en sık gözlenen lokal yan etkidir. Bu yan etki tedavi sonrası 48 saat içinde kendiliğinden geriler (22).

İnflamatuvar toksisite

Grip benzeri belirtiler (<38.5 °C ateş gibi), sıklıkla iritatif işeme semptomlarına eşlik eder. Tipik olarak son 24 ile 48 saatte kırgınlık, halsizlik ve hafif ateş olabilir. Eğer hastalık belirtileri şiddetliyse veya semptomlarda 48 saat sonra herhangi bir gerileme tespit edilmezse, semptomlar çözülene kadar antitüberküloz tedavi düşünülmelidir (19).

Enfeksiyöz toksisite

Düşük dereceli ateş, BCG tedavisi alan hastaların %30.5'inde gelişirken, 39°C'den yüksek ateş %5-20 arasında rapor edilmiştir. Bu yan etkiler genellikle antipiretikler gibi semptomatik tedavilerin kullanımıyla veya kullanılmaksızın 48 saat içinde gerilemektedir. Bununla birlikte, persistan yüksek ateş (48 saatten uzun süre 38.5°C'den yüksek) gözlemlendiğinde BCG tedavisinin kesilmesi gerekebilmektedir. Hastaların hızlıca enfeksiyon hastalıkları ile birlikte değerlendirilmesi ve kültürleri alındıkça sonra 2 veya daha fazla antimikrobiyal ajanı içeren tedavi planlanmalıdır (22).

Yüksek ateş (>38,8-39,4 °C) ve üşüme titreme, sistemik emilimin sonucu olarak düşünülmelidir. Bu durumda, ampirik antitüberküloz tedavinin verilmesi gereklidir. Tedavide başarısızlık ya da tanıda gecikme

“Bunlar içinde travmatik kateterizasyon, iyileşmeyen rezeksiyon bölgesi ve teşhisi gecikmiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) en sık görülenlerdir.”

sepsis ve mortalitede artışa neden olabilir. BCG sepsisi gelişen hastalarda, tedavi acil ve agresif olmalıdır. Sepsis genellikle hastaların %4'den azında görülür (19). Hematürinin olmadığı olgularda enfeksiyondan korumak için TUR(TM)'den en az 2 hafta sonra BCG uygulanması önerilmektedir. Bu süre reepitelizasyon için geçmesi gereken süredir. Gross hematüri varsa düzeline kadar BCG tedavisi ertelenmelidir. Üriner sistem enfeksiyonu varlığında, enfeksiyonun antibiyotiklerle tedavisi yapılan dek BCG ertelenmelidir. Travmatik kateterizasyon söz konusu ise tedavi 1 hafta ertelenmelidir (22). Literatürde şimdiye kadar 10'dan fazla ölüm, BCG sepsisine bağlanmıştır. İntravezikal BCG ile tedavi edilen her 12,500 hasta için 1 ölüm görüldüğü tahmin edilmektedir. Solunum yetmezliği, sarılık, lökopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma meydana gelebilir. Kültür sonuçları mikobakteriler için genellikle negatiftir ve tedavi klinik şüphe üzerine başlatılmalıdır. İsoniazid (INH), rifampisin ve prazinamid tedavide yer alır (19). Hastanın bu tedaviye yanıt vermemesi halinde tedaviye etambutol eklenir. Prazinamid semptomların gerilemesinden sonra kesilebilirken, rifampisin ve INH en az 6 ay devam edilmelidir.

BCG tedavisi sırasında veya sonrasında epididimoorşit görülebilmektedir. BCG sırasında gelişen epididimoorşit kateterizasyona bağlı gram negatif basil sonucu iken, BCG sonrasında gelişen epididimoorşitte ise etken mikobakterilerdir (23). Literatürde, BCG tedavisi sırasında epididimoorşit görülme oranı %0.2-10 arasında bildirmiştir (19,24). Tedavi INH ve rifampisin içermelidir (19).

Sistemik Emilimin Önlenmesi: Sistemik emilim riskini arttıran bir takım faktörler söz konusudur. Bunlar içinde travmatik kateterizasyon, iyileşmeyen rezeksiyon bölgesi ve teşhisi gecikmiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) en sık görülenlerdir. BCG yapılacak hastanın kateterizasyonu sırasında oluşan travma enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Literatürde, travmatik kateterizasyon sonrası sistemik BCG enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan en az

yedi ölüm bildirilmiştir (19). Travmatik kate-terizasyon meydana gelir ise BCG tedavisi kesilmelidir. Bu özellikler dikkate alındığında önemli üretral darlık öyküsü BCG tedavisi için kontrendikasyon olabilir. Üretral darlığı olan hastalarda, intravezikal tedaviye başlamadan önce darlık tedavi edilmiştir.

BCG instilasyonu basınçlı olarak değil de yer çekimi etkisinde yapılmalıdır. Genel olarak, pistonu kaldırılmış bir şırınga katetere bağlanabilir ve yer çekimi kontrolünde instilasyon yapmak için bir rezervuar olarak kullanılabilir.

Geniş bir rezeksiyon yatağı olan hastalarda BCG instilasyonu öncesinde iyileşmeden emin olmak için fleksible sistoskopi kullanılabilir. Gross hematüri ya da ciddi mikroskopik hematüri instilasyon öncesinde mutlaka giderilmelidir. Periyodik idrar kültürü İYE'yi belirlemek için yararlıdır. Belirtilerin varlığı İYE için yeterli değildir. Çünkü bu tür irritatif semptomlar infeksiyon olmaksızın hastalarda görülebilmektedir.

Granülomatöz komplikasyonlar

Granülomatöz prostatitin, kısmen tedavi rejimine bağlı olarak, BCG tedavisi alan hastaların %1-27'sinde meydana geldiği bildirilmiştir (19,21). Granülomatöz prostatit, prostat pesifik antijen (PSA) düzeyi yüksek olan ya da olmayan hastalarda, genellikle parmakla rektal muayene sırasında insidental olarak bulunur. Dijital rektal muayenede prostat sert olup, ultrasonda hipoeoik alan görülebilir (19). Semptomatik hastaların küçük bir kısmında (%6) akut prostatit ve üriner retansiyon şeklinde ortaya çıkar.

Kanseri dışlamak için biyopsi gereklidir ve tanı konulduğu zaman asemptomatik hastalar gözlenebilir. Semptomatik hastalığın tedavisi 3-6 aylık süre ile 300 mg izoniazid ve 600 mg rifampisin şeklindedir (25). Semptomatik olması nedeniyle tedavi gerektiren hasta oranı %5 kadar olup devam eden semptomlar söz konusu ise tedaviye yüksek doz kinolonlar ve steroid eklenmesi gerekebilir. Ayrıca tedavinin kısa bir süre sonlandırılması da düşünülebilir (22). Lokal asemptomatik hastalar ise klinik, laboratuvar ve USG parametreleri ile takip edilmeli ve granulomlarda gerileme söz konusu değilse, prostat kanseri açısından gerekli testler yapılmalıdır (19). BCG tedavisi öncesi herhangi bir girişimsel işlem yapılmadan önce PSA düzeylerinin test edilmesi gereklidir. Eğer PSA normalse, BCG kullanımını takiben 1 yıl içinde yeniden ölçüm yapılmasına gerek yoktur. İdame tedavisi alan hastalarda PSA

seviyesi 12 aylık idame tedavisinden önce belirlenmelidir. Sık enstrumantasyon sonucu PSA düzeyindeki artışı değerlendirmek zordur. Bu olgularda, 2-3 ay INH tedavisi vererek PSA'daki artışın sebebi değerlendirilebilir. Eğer BCG tedavisi verilmesinden sonra uzun bir süre geçmiş ise direkt biyopsi yapılmaz.

Daha az sıklıkla granülomatöz orşit veya granülomatöz balanit gelişebilir (26). Tedavi rifampisin ve INH ile 3-6 aydır. Bakteriyel enfeksiyon dışlanmalıdır. Bazı vakalarda orşektomi gerektiren abse gelişimi gözlenebilir.

BCG ile tedavi edilen hastaların %1' den azında granülomatöz hepatit ve pnömoni gelişebilir (19). Granülomatöz hepatit ve BCG sepsisinden bir ölüm vakası bildirilmiştir (27). Tanı-koymak için ateş takibi, karaciğer enzim yüksekliği ve akciğer grafisi gereklidir. Granülomatöz hepatit tanısının doğrulanması için karaciğer biyopsisi gereklidir. Hastaneye yatışı, sıvı tedavisi ve asetaminofen verilmelidir. Şiddetli hastalıkta INH ve rifampine etambutol eklenerek 3 ay tedavi verilmelidir.

Granülomatöz reaksiyonlar aynı zamanda mesane içinde de olabilir (28,29). Kontrakte mesane hastaların %1'den azında oluşabilir. Ancak idame tedavisi alan hastalar daha fazla risk altındadır. Kontrakte mesanenin tedavisi hidrodistansiyon ve BCG tedavisinin kesilmesinden oluşmaktadır. Eğer konservatif yöntemler başarısız olursa sistektomi gerekebilir (30). Üretral obstrüksiyon orifisteki inflamasyon ve ödeme sekonder ortaya çıkabilir ve hastaların %0.3'den azında rapor edilmiştir (31).

Eklem komplikasyonları

Artralji nadir görülür ancak şiddetlidir. Eklem tutulumu vakalarının yaklaşık %0.5'inde ortaya çıkar (19). Artrit genellikle son tedaviden sonra ve 2 haftadan kısa bir süre içinde gelişir. Artralji son tedaviden birkaç gün içinde de gelişebilir ve daha sonraki dozlarda daha da şiddetli olabilir (32). Semptomlar, genellikle BCG tedavisinin kesilmesi, NSAII kullanımı ve bazı vakalarda steroid ile geriler. Artrit, Reiter sendromu kompleksi içinde ortaya çıkabilir (33).

Nadir komplikasyonlar

Penil ödem ve meatal ülserasyon lenf nodu tutulumuyla ve lenf nod tutulumu olmadan gözlenmiştir (34). Üç aylık INH ve rifampisin tedavisi verilebilir. Diğer nadir saptanan

“Kimyasal sistit, MMC tedavisi sırasında en sık görülen yan etki olup; %0-39 arasında görülmektedir.”

komplikasyonlar nefrojenik adenom, immün kompleks glomerülo nefrit, koroidit, kardiyak toksisite, süpüratif lenfadenit, mikotik anevrizma, aortoduodenal fistül, lupus vulgaris ve iskelet kas lezyonlarıdır (35). Tedavi sonrasında mesane hemanjiomu gelişebildiği de bildirilmiştir (36). Ayrıca kısa süreli steroid tedavisi ile gerileyen bilateral orbital inflamasyon vakası da bildirilmiştir (37).

İdame tedavisi ve takip

Hafif derecede lokal ve sistemik yan etki olan hastalarda, BCG için doz ayarlaması gereksizdir. Tedaviden 48 saat sonra şiddetli lokal yan etkiler ve sistemik toksisite gelişen hastalarda, semptomlar gerileye kadar doz bekletilir. Bundan sonra düşük doz BCG (1/3,1/6,1/12, ve 1/100 dilusyon) ile semptomların şiddeti azaltılır (19,38). Organizmanın sistemik absorpsiyonu şüphesi olmadıkça INH'nin profilaktik kullanımı gereksizdir.

Birçok çalışma uzun dönem idame tedavisinin iyi tolere edilemediğini göstermiştir (%16-65.5)(39-41). İdame tedavisi alanlarda, idame tedavisi almayanlara göre daha yüksek oranda yan etki gözlemlendiği ve tolerabilitenin tedavi sayısı ve süresi ile direk ilişkili olduğu tespit edilmiştir (39).

Çoğu hastada doz azaltılması yan etkiden dolayı gerekir. Bu durumda, ilaç etkinliğinde azalma gözlenmemektedir (10,42-45). Bununla birlikte multifokal tümörlü olgular ve rekürrens için yüksek riskli tümörü olan hastalarda full doz BCG verilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (10).

Deri testi: arındırılmış proteinden türeyen (PPD) dönüşüm

Pozitif PPD deri testi, intravezikal BCG ile tedavi edilen hastaların ortalama %34'de görülebilir ve BCG tedavisinin komplikasyonu olarak değerlendirilmemelidir (46). Tedaviye olumlu cevapların PPD dönüşümü olan hastalarda daha sık görülmesine rağmen, bu durum güvenilir bir gösterge olmadığı gibi, prognoz veya tedaviye tolerans olarak değerlendirilmemelidir (19,21,47).

İnterferonlar (İFN)

İFN'lar antiviral, antiproliferatif ve immün modülatör özelliği olan proteinlerdir. Üç sınıf IFN tanımlanmıştır (48). İFN'lar antijen sunumu için makrofajları uyarır, sitokin salınımını ve natural killer hücre aktivitesini artırır, dolaylı olarak T ve B lenfositleri aktive eder (49).

En çok çalışılan, İFN-alfadır. Tek başına kullanıldığında, lokal inflamatuvar etkiler ve düşük dereceli ateş dışında iyi tolere edilir (50). Etki doz bağımlıdır (10 milyon- 100 milyon U aralığında). İFN-alfa, BCG'den daha az etkili ve daha pahalıdır. BCG'ye refrakter tümörlerde kullanılabilir (51-53). BCG tedavisine yanıt-sız ve CIS'li hastalarda, İFN-alfaya tam yanıt bir yılda %15-20 iken, 2-3 yıl gibi uzun süreli takipte bu oran %12'dir (13). Tek merkezden bildirilen bir çalışmada (1-2 yıl takipli hastalarda); 50 milyon U İFN-alfa ve düşük doz BCG'nin birlikte kullanımının tek başına BCG kullanımından daha başarılı olduğu gösterilmiştir (51).

Komplikasyonlar

İFN'un çoğu yan etkisi, lenfokin salınımıyla ilişkilidir. Akut İFN toksisitesi olarak %0-27 arasında değişen oranlarda; titreme, ateş, baş ağrısı, myalji ve halsizlik gibi flulike semptomlar oluşabilmektedir (50,54). Kronik toksisite kilo kaybı, anemi ve yorgunluğu içerir. Bazı hastalarda lokal sistit ve hematüri gelişir (%0-10) (55). Çoğu yan etkiler tedavinin ilk 24-48 saati içinde veya tedavinin sonlandırılması ile düzelir. Tedavi genelde semptomatik olup doz azaltımı tedaviye yardımcı olabilir.

O'Donell ve ark; BCG ile İFN-alfa 2b tedavisini karşılaştıran bir faz-2 randomize çalışmada hastaların %5.3'ünde sistemik yan etki geliştiğini rapor etmişlerdir (56). Daha düşük doz BCG kullanımıyla şiddetli inflamatuvar ve infeksiyöz olayların azaldığı görülmüştür.

İntravezikal İFN'le ilişkili toksisite hafif ve geçici olup tedavinin sonlandırılmasıyla tamamen geri dönüşlüdür. Doz azaltımı (25-100 milyon U, gerekliyse) tedavinin sürdürülmesinde bir yöntemdir.

Intravezikal kemoterapi

İntravezikal kemoterapi, Ta ve T1 mesane kanser tedavisinde önemli bir tedavi yöntemidir. En sık kullanılan ilaçlar, mitomisin C (MMC), epirubisin, doxorubisin ve valrubisindir. Yüksek molekül ağırlıklı olan kemoterapötik ilaçların absorpsiyon riski düşüktür. Sonuç olarak, sistemik toksisite BCG'dan daha düşüktür. Bundan

Grade 1: Orta dereceli ve 48 saatten az (genellikle intravezikal tedavinin modifikasyonu gerekmez)
Grade 2: Şiddetli ve/veya 48 saatten uzun süren (genellikle semptomlar gerileyinceye kadar tedavinin kesilmesi gerekir)
Grade 3: Lokal, bölgesel, sistemik ve immünoallerjik (genellikle semptomlar gerileyinceye kadar tedavinin kesilmesi gerekir)
Grade 4: Sistemik BCG reaksiyonları (BCG tedavisinin kesilmesi gerekir).

dolayı, intravezikal kemoterapinin kullanımı, BCG tedavisine bağlı ölümler ve sepsis riskini ortadan kaldırmaktadır.

Mitomisin C

MMC, DNA sentezini inhibe ederek etki gösteren alkilleyici bir ajandır (57-59). Yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle MMC kolaylıkla absorbe edilemez, bundan dolayı sistemik reaksiyon insidansı düşüktür.

Kimyasal sistit, MMC tedavisi sırasında en sık görülen yan etki olup; %0-39 arasında görülmektedir (45,60). Hastaların %3 ve daha azında ciddi sistite bağlı olarak tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir (47). Yaygın semptomlar disüri, suprapubik rahatsızlık ve sık veya acil işemeyi içermektedir. Ortaya çıkan semptomlar palyatif olarak tedavi edilmeden önce üriner sistem enfeksiyonları dışlanmalıdır. Bu yan etki nedeniyle tedavi kesilmeden önce doz azaltılması gündeme gelmelidir. Ancak sistitin düşük dozlarda da oluşabileceği unutulmamalıdır.

Avuç içi, ayak tabanı, perine, göğüs ve yüz derisinde görülen egzema benzeri deskuamasyon MMC'nin başka bir yan etkisidir. Bazı araştırmacılar generalize döküntülerin de görüldüğünü bildirmişlerdir (47,61). Dermatolojik toksisite oranları %4-12 arasında bildirilmiştir. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ve ilacın cilt ile direkt temasının sonucu olarak kontakt dermatit gelişen 2 vaka bildirilmiştir (62).

deGroote ve ark., 6 hastada gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu bildirmişlerdir. Bu hastaların tamamında döküntüler ikinci uygulama sonrası gelişmiştir. Bu bulgu, dermatit için MMC sensitivitesinin gerekli olduğunu desteklemektedir (62).

Dermatolojik toksisiteler işeme sonrası ellerin ve genital bölgenin yıkanması ile önlenilebilir. Topikal steroidler tedaviye devam edilmesine rağmen bazen reaksiyonu suprese edebilir (62). Döküntü arttığında MMC tedavisi genellikle kesilir. Çoğu vakada, yenidoğan tedavi dermatitin rekürrensi ile sonuçlanır. Bazı araştırmacılar sistemik yanıtın oluşup oluşmadığını görmek için %0.1'lik MMC yama testleri kullanılarak cilt testleri yapılması gerektiğini ileri sürmekte olsa da, bu çok tercih edilen bir yöntem değildir (63). Literatürde bir vakada gangren nedeniyle MMC tedavisinden 3 ay sonra penektomi gerekmiştir (46).

İntravezikal MMC sonrası miyelosüpresyon nadirdir (64). Genelde bu hastalar lökopeni için ek bir risk faktörüne sahiptir ve ilacın bu durumla ilişkili bir faktör olduğunu ileri sürmek güçtür.

İntravezikal MMC tedavisi sırasında olgu sunumu tarzında mesane duvarı kalsifikasyonları bildirilmiştir (65).

MMC instilasyonunun nadir komplikasyonu mesane kontraktürüdür (60). Mesane kapasitesinde azalma çok sayıda araştırmacı tarafından bildirilmiş olsa da, çoğu hastada tedavi öncesi ölçümler yapılmadığı için bu bulgunun yorumlanması zordur. Rezeksiyon sırasında MMC eklenmesi mesane kapasitesindeki ciddi azalma için major risk faktörüdür. Mesane perforasyonu ve ekstavazasyonu olduğunda MMC verilir ise peritonit, pelvik ağrı, fibrozis ve nekroz gelişebilir (66-68). Perforasyon şüphesi varsa sistogram ile mesane bütünlüğü doğrulanana kadar MMC tedavisi kesilmelidir (67).

Doksürubisin, epirubisin ve valrubisin

Doksürubisin, Epirubisin ve valrubisin antirasklin antibiyotiklerdir. Doksürubisin pTa ve pT1 tümörlerin tedavisi ve profilaksisinde primer olarak kullanılmaktadır. Doksürubisin büyük molekül ağırlığı nedeni ile minimal emilir ve sistemik komplikasyonlar nadirdir. Ancak lokal toksisite daha sık görülür.

Dizüri, sıkışma hissi ve suprapubik ağrı şeklinde oraya çıkan kimyasal sistit hastaların %13-56'da görülmektedir (59). Semptomatik hastalarda idrar kültürleri alınarak bakteriyel enfeksiyon ekarte edilmeli ve tedavi

Tablo 1. Uluslar arası Mesane Kanseri Grubunun İntravezikal Tedavilerle İlişkili Lokal ve Sistemik Yan Etkiler İçin Önerileri.

Yan etki	Grade	Yaklaşım
Bakteriyal olmayan kimyasal sistit	1	Oksibutinin, Fenazopiridin, Propaanetelin bromid ve NSAİİ
	2	Oksibutinin, Fenazopiridin, Propaanetelin bromid ve NSAİİ
Gross Hematüri	1-2	Hemorajik sistiti dışlamak için idrar kültürü, idrar rengi açılıncaya kadar tedavi askıya alınmalı, pıhtı için kateterizasyon ve mesane irrigasyonu gerekebilir.
Mesane kontraktürü	≥2	Semptomlar düzelinceye kadar instillasyonlar askıya alınabilir. Hidrodistansiyon.
Üreteral obstrüksiyon	≥2	Genellikle geçicidir ve kendini sınırlar. Kasa invaze (T2) mesane tm ekarte edilmelidir. Perkütan drenaj veya üreteral kateter gerekebilir.
Semptomatik granülomatoz prostatit	>2	Yüksek doz florokinolon. 3 aylık İzoniazid ve rifampisin başla, steroid ilave et.
Epididimoorşit	>2	Yüksek doz florokinolon. İzoniazid ve rifampisin 3 ay. Çok şiddetli ve kalıcı ise orşiektomi.
Kontakt dermatit	≥2	Önleme; İşlem sonrası el ve genital bölgenin yıkanması. Topikal steroidlar.
Genel kırıklık, ateş	1	Ateş düşürücü olsun yada olmasın genellikle 48 saat içinde düzeler.
Kalıcı, yüksek ateş (>38.5 OC ve >48 h)	≥2	BCG uygulamasının durdurulması Hızlıca değerlendirme Kültürü içeren tanısal değerlendirme yapılırken 2 veya daha fazla antimikrobiyal ajanın hızlıca başlanması (florokinolonlar, izoniazid, rifampisin gibi) İnfeksiyon hastalıkları uzmanına konsulte edilmesi
Sistemik BCG reaksiyonu	4	Önleme; - BCG tedavisi TURMT den en az iki hafta sonra başlanmalıdır (Hematürisi yoksa) BCG tedavisini bırakma Ciddi enfeksiyonda; - Yüksek doz florokinolon - İzoniazid, rifampisin ve etambutol 6 ay - Yüksek doz kortikosteroid (semtomlar olduğu sürece) - Gram negatif bakteriler ve Enterokoklar için Nonspesifik antibiyotikler ampirik olarak düşünülebilir
Allerjik reaksiyon	1-2	Antibiyotikler ve NSAİİ BCG uygulamasının durdurulması
	3-4	BCG uygulamasının durdurulması İzoniazid ve rifampisin tedavisi, devam eden semptomların varlığında steroid kullanımı
Myelosupresyon	3-4	İntravezikal tedavinin kesilmesi Lökosit sayısı takibi

BCG: bacillus Calmette-Guerin, **NSAIDs:** non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, **TURMT:** mesane tümörü için transuretral reseksiyon.

edilmelidir. Çoğu seride sistemik yan etkiler nadirdir ve hastaların %5'den azında görülür. Çok nadir olarak taşikardi ve bronkospazmın eşlik ettiği ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmekle birlikte difenhidraminle tedavi edilmiştir. Bir olguda, subkutan adrenaline tedavi gerekmiştir (69,70).

Valrubisin doksorubisinin semisentetik analogu olup hayvan modellerinde yüzeysel mesane tümörlerinde antitümör aktivitesi ile doksorubisine göre daha yüksek etkinlik ve daha düşük lokal ve kardiyak toksisite göstermiştir (71). Sistektomi adayı olmayan BCG'ye refrakter CIS hastaları için valrubisin önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Lokal mesane semptomları valrubisin ile %90 oranında görülebilmektedir. Polaküri, dizüri, sıkışma hissi hastaların yaklaşık %60'ında görülebilen en sık yan etkilerdir. Semptomlar hafiften ciddiye kadar

devam etse de tedaviyi sonlandırmayı gerektirmez. Daha nadir yan etkiler İYE, üriner retansiyon ve idrarda kötü kokudur.

İntravezikal tedavilere bağlı komplikasyonlara genel bakış

Dünya Sağlık Örgütü'nün ilaç yan etkileri dikkate alınarak yapılan gradlemesi kullanılarak, Uluslararası Mesane Kanseri Grubu tarafından intravezikal tedavilerle ilişkili lokal ve sistemik yan etkilere yaklaşım için öneriler belirlenmiştir (Tablo 1) (19,22). Kullanılan gradeleme sistemine göre

Grade 1: Orta dereceli ve 48 saatten az (genellikle intravezikal tedavinin modifikasyonu gerekmez)

Grade 2: Şiddetli ve/veya 48 saatten uzun süren (genellikle semptomlar gerileyinceye kadar tedavinin kesilmesi gerekir)

Grade 3: Lokal, bölgesel, sistemik ve immünoallerjik (genellikle semptomlar gerileyinceye kadar tedavinin kesilmesi gerekir)

Grade 4: Sistemik BCG reaksiyonları (BCG tedavisinin kesilmesi gerekir).

Sonuç

Yüzeysel mesane kanserinde tedavi yönetimi çoğunlukla intravezikal adjuvan tedavi ile sağlanır. Bu tedavi sırasında dikkatli teknik uygulama, hasta seçimi ve hasta gözlemlenmesi ile uzun dönem komplikasyonlar minimize edilebilir. Hasta için değişebilecek geniş perspektifteki bireysel toksisite profiline ve bunlara yaklaşımı üroloğun iyi bilmesi gerekir. Buna benzer olarak çeşitli ajanların farklı toksisite riskleri olsa da intrakaviter tedavinin standart prensiplerine bağlı olarak oluşabilecek komplikasyonlar en aza indirilebilir.

Kaynaklar

1. Cancer Facts and Figures 2005, Atlanta, American Cancer Society, 2005
2. Catalona WJ. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology, 6th ed. Walsh P, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Philadelphia: WB Saunders 1992, 1094-1136.
3. Herr HW, Laudone VP, Whitmore WF. An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. *J Urol* 1987; 138: 1363-1367
4. el-Demiry MI, Smith G, Ritchie AW, et al. Local immune responses after intravesical BCG treatment of carcinoma in situ. *Br J Urol* 1987; 60: 543-548.
5. Prescott S, James K, Hargreave TB, et al. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol* 1992; 147:1636-1942.
6. Böhle A, Nowc C, Ulmer AJ, et al. Elevations of cytokines interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol* 1990; 144: 59-64.
7. Böhle A, Gerdes J, Ulmer AJ, et al. Effects of local bacillus Calmette-Guérin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. *J Urol* 1990; 144: 53-58.
8. Patard JJ, Saint F, Velotti F, et al. Immune response following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations in superficial bladder cancer: a review [editorial]. *Urol Res* 1998; 26: 155-159.
9. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 272-274.
10. Martinez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of Intravesical bacilli Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89: 671-680.
11. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, et al. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 13:272-274
12. Witjes JA, van der Meijden AP, Witjes WP, et al. A randomised prospective study comparing intravesical instillation of mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1672-1676.
13. Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, et al. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol* 1997; 157:1246-1249.
14. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in bladder cancer. *J Urol* 1992; 147:596-600.
15. Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, et al. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol* 1997; 157:1246-1249.
16. Colombel M, Saint F, Chopin D, et al. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guérin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006; 176:935-939.
17. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. for the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. *Eur Urol* 2003; 44: 429-434.
18. Molina JM, Rabin C, D'Agay MF, et al. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guérin: successful treatment with steroids. *J Urol* 1992; 144:695-697.
19. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, et al. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol* 2000; 37(Suppl 1):33-36.
20. Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, et al. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer* 1987; 60: 326-333.
21. DeHaven JI, Traynellis C, et al: Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guérin toxicity. *J Urol* 1992; 147:738-742.
22. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol* 2008; Suppl 7: 667-674
23. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005; 65: 175.
24. Krege S, Giani G, Meyer R, et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Gue' rin. Participating clinics. *J Urol* 1996; 156: 962-966.
25. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacilli Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325:1205-1209.
26. Yusuke H, Yoshinori H, Kenichi M, et al. Granulomatous balanoposthitis after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy. *Int J Urol* 2006; 13(10):1361-1363.
27. Ersoy O, Aran R, Aydinli M, et al. Granulomatous hepatitis after intravesical BCG treatment for bladder cancer. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25(8):258-259.
28. Whittaker JA, Bentley DP, Melville-Jones GR, et al: Granuloma formation in patients receiving BCG immunotherapy. *J Clin Pathol* 1976; 29:693-697.
29. van der Meijden AP, de Jong WH, Steerenberg PA, et al. Intravesical BCG administration in the guinea pig. A histomorphological study. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1988; 55:207-215.
30. Nieder AM, Sved PD, Stein JP, et al. Cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder reconstruction for management of bacillus Calmette-Guérin-induced bladder contractures. *Urology* 2005; 65:909-912.
31. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006; 175:2004-2010.
32. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int* 2006; 26:481-488.
33. Tektonidou MG. Reiter's syndrome during intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1368-1369.
34. Baniel J, Lev Z, Engelstein D, et al. Penile edema and meatal ulceration after intravesical instillation with bacillus Calmette-Guérin. *Urology* 1996; 47:932-934.
35. Kureshi F, Kalaaji AN, Halvorson L, et al. Cutaneous complications of intravesical treatments for bladder cancer: granulomatous inflammation of the penis following BCG therapy and penile gangrene following mitomycin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 328-331.
36. Saribacak A, Ozkucukugil C, Ozkan L. Arteriovenous hemangioma of the urinary bladder following intravesical treatment. *Urol J* 2011; 8: 251-253.
37. Takeuchi A, Taguchi M, Satoh Y, et al. Bilateral orbital inflammation following intravesical bacille Calmette-Gue' rin immunotherapy for bladder cancer. *Jpn J Ophthalmol* doi 10.1007/s10384-012-0120-0
38. Lamm DL. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. *Eur Urol* 1999; 37(Suppl SA):9-15.
39. Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F, et al. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol* 2001; 165:1488-1491.
40. Saint F, Irani J, Patard JJ, et al. Tolerability of bacille Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2001; 57:883-999.
41. Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, et al. Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer* 1995; 75:552-559.
42. Centers for Medicare & Medicaid Services. Available at <http://www.cms.hhs.gov/>
43. Brosman SA: The use of bacillus Calmette-Guérin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985; 134:36-39.
44. Gruenewald IE, Stein A, Rashcovitsky R, et al. A 12 versus 6-week course of bacillus Calmette-Guérin prophylaxis for the treatment of high risk superficial bladder tumours. *J Urol* 1997; 157:487-491.
45. Böhle A, Jocham D, Bock PR, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90-95.
46. Melekos MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin prophylactic treatment for superficial bladder tumors: results of a controlled prospective study. *Urol Int* 1990; 45:137-141.
47. Rintala E, Jauhainen K, Kaasinen E, et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta and T1) superficial bladder cancer. *Finnbladder Group. J Urol* 1996; 156:56-59.
48. Horoszewicz JS, Murphy GP. An assessment of the current use of human interferons against in therapy of urologic cancers. *J Urol* 1989; 142:1173-1180.
49. Nelson BE, Borden EC: Interferons. biological and clinical effects. *Semin Surg Oncol* 1989; 5:391-401.
50. Torti FM, Shortliffe LD, Williams RD, et al. Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1988; 6:476-483.
51. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC, et al. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose BCG is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guérin alone previously failed. *J Urol* 2001; 166:1300-1304.

52. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C, et al. and National Bacillus Calmette-Guérin/Interferon Phase 2 Investigator Group. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004; 172: 888-893.
53. Punnen SP, Chin JL, Jewett MA. Management of bacillus Calmette-Guérin (BCG) refractory superficial bladder cancer: results with intravesical BCG and Interferon combination therapy. *Can J Urol* 2003; 10:1790-1795.
54. Belldegrun AS, Franklin JR, O'Donnell MA, et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol* 1998; 159:1793-1801.
55. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 86.
56. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C National Bacillus-Calmette-Guérin/Interferon Phase 2 Investigator Group: Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004; 172:888-893.
57. Prout Jr GR, Griffin PP, Nocks BN, et al. Intravesical therapy of low stage bladder carcinoma with mitomycin C: comparison of results in untreated and previously treated patients. *J Urol* 1982; 127:1096-1098.
58. Shida, Horaguchi T, Shinozaki T, et al. Treatment of bladder cancer with instillation of mitomycin C. *Jpn J Clin Urol* 1967; 21:1057.
59. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19:529-539.
60. Eijsten A, Knönagel H, Hotz E, et al. Reduced bladder capacity in patients receiving intravesical chemoprophylaxis with mitomycin C. *Br J Urol* 1990; 66:386-388.
61. Nissenkorn I, Herrod H, Soloway MS, et al. Side effects associated with intravesical mitomycin. *J Urol* 1981; 126:596-597.
62. de Groot AC, Conemans JM. Systemic allergic contact dermatitis from intravesical instillation of the antitumor antibiotic mitomycin C. *Contact Dermatitis* 1991; 24:201-209.
63. Colver GB, Inglis JA, McVittie E, et al. Dermatitis due to intravesical mitomycin C: a delayed-type hypersensitivity reaction?. *Br J Dermatol* 1990; 122:217-224.
64. Zein TA, Friedberg N, Kim H. Bone marrow suppression after intravesical mitomycin C treatment. *J Urol* 1986; 136:459-460.
65. Drago PC, Badalament RA, Lucas J, et al. Bladder wall calcification after intravesical mitomycin C treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1989;142:1071-1072.
66. Cliff AM, Romaniuk CS, Parr NJ. Perivesical inflammation after early mitomycin C instillation. *BJU Int* 2000; 85:556-557.
67. Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Horenblas S. Unusual complication after immediate postoperative intravesical mitomycin C instillation. *Eur Urol* 2003; 43:711-712.
68. Doherty AP, Trendell-Smith N, Stirling R, et al. Perivesical fat necrosis after adjuvant intravesical chemotherapy. *BJU Int* 1999; 83:420-423.
69. Crawford ED, McKenzie D, Mansson W, et al. Adverse reactions to the intravesical administration of doxorubicin hydrochloride: report of 6 cases. *J Urol* 1986; 136:668-669.
70. Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997; 158:68-73.
71. Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D, et al. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladiamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1997; 49:471-475.