

Поддерживающая внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ как стандарт профилактики и лечения у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря промежуточной и высокой групп риска

Б.Я. Алексеев, М.П. Головащенко

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Несмотря на то, что терапия вакциной БЦЖ считается наиболее эффективным методом лечения и профилактики рецидивов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, поддерживающий режим терапии применяется недостаточно часто. До сих пор остается нерешенным вопрос: требуется ли проведение пролонгированных курсов внутрипузырных инстилляций БЦЖ с целью получения оптимальных результатов?

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, БЦЖ, поддерживающая терапия

Maintenance intravesicular therapy with BCG vaccine as a standard for the prevention and treatment of non-muscle invasive bladder cancer in moderate and high risk groups

B. Ya. Alekseev, M. P. Golovashchenko

P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Notwithstanding the fact that BCG vaccine therapy is considered to be the most effective method to treat and prevent non-muscle invasive bladder cancer recurrences, maintenance therapy is performed insufficiently often. Whether long-term courses of intravesicular BCG installations are needed to obtain optimal results remains unsolved so far.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, BCG, maintenance therapy

Введение

В настоящее время применение вакцины БЦЖ является наиболее эффективным методом адъювантной терапии у больных немышечно-инвазивным (НМИ) раком мочевого пузыря (РМП) промежуточной/высокой групп риска развития рецидива и прогрессирования. Результаты многочисленных рандомизированных исследований и последующие мета-анализы продемонстрировали, что поддерживающая терапия (ПТ) вакциной БЦЖ превосходит и внутрипузырную химиотерапию, и индукционную терапию БЦЖ в предотвращении рецидива и прогрессирования НМИ РМП [1–9]. Однако, несмотря на большую базу доказательств в поддержку БЦЖ, продолжаются дискуссии относительно применения ПТ в повседневной практике, особенно у больных группы промежуточного риска.

Предоставленные данные различных иммунологических исследований на животных, рандомизированных клинических исследований и метаанализов подтверждают преимущество использования вакцины БЦЖ в режиме ПТ [10].

В чем необходимость поддерживающего режима БЦЖ?

У большинства больных НМИ РМП риск рецидива, прогрессии опухоли и смерти сохраняется в течение всей жизни. Терапия БЦЖ существенно снижает эти риски посредством индуцирования местного и системного иммунного ответа [11]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали множественные положительные иммунологические реакции на БЦЖ, среди которых наиболее важные Т-клеточные зависимые противоопухолевые ответы [12–14]. Однако БЦЖ-индуцированная иммунная стимуляция со временем ослабевает и эффективность от проведенной БЦЖ терапии снижается через 12–18 мес [9], а через 10 лет после последней инстилляции полностью утрачивается [15].

Проведенные исследования на животных также подтверждают, что БЦЖ-индуцированный защитный иммунитет со временем ослабевает. D.F. Reichert и D.L. Lamm в проведенной *in vivo* работе на прививной опухоли (МВТ2) не показали преимущества от повторного воздействия вакциной БЦЖ, проведенной через

8 мес после начальной БЦЖ. Однако было обнаружено, что иммунотерапия, проведенная через 10–15 мес от исходной, существенно снижала темпы роста опухоли мочевого пузыря [16]. Эти результаты не только подтверждают необходимость проведения ПТ, но и указывают на то, что клинические исследования с коротким периодом наблюдения могут приводить к ошибочному выводу об отсутствии необходимости в ПТ, если иммунный ответ на БЦЖ остается сильным.

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований

Известно, что чтобы продемонстрировать статистически значимое снижение показателей рецидива опухоли, прогрессирования заболевания и смертности на фоне БЦЖ-терапии, клинические исследования должны отвечать определенным требованиям: 1) необходимо использовать эффективную схему ПТ, 2) должен быть адекватный размер выборки и 3) достаточный период наблюдения. Три рандомизированных исследования (во всех использовалась схема 3-недельной ПТ в течение 2–3 лет) соответствовали этим критериям и продемонстрировали эффективность ПТ вакциной БЦЖ: исследование Юго-Западной онкологической группы (SWOG) 8507, Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) 30911 и Японского исследовательского совета [1, 8, 9].

В исследовании SWOG было включено 550 больных НМИ РМП высокого риска, которых рандомизировали в 2 группы: 1) только индукционная терапия БЦЖ и 2) индукционная терапия БЦЖ + 3-недельная схема ПТ (3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес). За медиану периода наблюдения 90 мес безрецидивная выживаемость (БРВ) в 1-й и во 2-й группе составила 36 и 77 мес соответственно ($p < 0,0001$) [1].

В исследовании EORTC больных НМИ РМП групп промежуточного ($n = 497$) и высокого ($n = 323$) риска и без сопутствующей карциномы *in situ* (CIS) после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря рандомизировали в 3 группы: 1) 6 еженедельных внутривезикулярных инстилляций эпирубицина, 2) БЦЖ и 3) БЦЖ + изониазид. Все 3 группы также получали 3-недельную ПТ в течение 3 лет, как и в исследовании SWOG. За медиану периода наблюдения 9,2 года такие показатели, как время до первого рецидива (отношение рисков — ОР 0,62; $p < 0,001$), время до появления отдаленных метастазов (ОР 0,55; $p = 0,046$), общая (ОР 0,76; $p = 0,023$) и опухолеспецифическая выживаемость (ОР 0,47; $p = 0,026$), были существенно выше в группах, где использовали вакцину БЦЖ. Исследователи пришли к выводу, что применение БЦЖ-терапии одинаково эффективно у больных промежуточной и высокой групп риска [8].

Преимущества ПТ БЦЖ в исследованиях SWOG и EORTC подтверждаются результатами проведенной

работы Японским исследовательским советом. Больные РМП ($n = 115$) со стадией Tа или T1 без CIS были рандомизированы в группы: 1) эпирубицина на 2-й неделе и каждую 2-ю неделю в последующие 7 нед, 2) индукционной терапии БЦЖ 6 нед или 3) индукционной + ПТ БЦЖ по 3 еженедельные инстилляций в 3, 6, 12 и 18 мес (половина продолжительности 3-недельной схемы ПТ). Через 2 года от начала наблюдения показатель БРВ составил 28; 65 и 85% для 1, 2 и 3-й групп соответственно ($p < 0,0001$) [9].

Результаты различных метаанализов

Наиболее показательные результаты, демонстрирующие целесообразность проведения ПТ, получены авторами большого метаанализа 24 исследований с участием 4863 больных (EORTC). В 4 исследованиях применяли только 6-недельный индукционный курс. За медиану периода наблюдения 2,5 года и максимального периода 15 лет у 9,8% (260/2658) пациентов на фоне проводимой БЦЖ-терапии и у 13,8% больных контрольной группы наблюдалось прогрессирование РМП. Преимущество в БРВ наблюдалось только в группе больных, которым проводили ПТ. В целом при лечении вакциной БЦЖ в режиме ПТ наблюдалось снижение риска прогрессирования на 37% ($p = 0,00004$) [2].

В метаанализе сравнительных исследований, включающем 2749 больных с промежуточным и высоким риском НМИ РМП, А. Böhle и соавт. сопоставили терапевтическую эффективность и токсические проявления длительного применения иммунотерапии БЦЖ и митомицина С (ММС). В 11 включенных в анализ протоколов 1421 больной получали БЦЖ и 1328 — ММС. Медиана наблюдения составила 26 мес. У 38,6% больных в группе БЦЖ и 46,4% в группе химиотерапии были выявлены рецидивы РМП ($p = 0,005$). В общей сложности в 7 из 11 исследований показано преимущество иммунотерапии в поддерживающем режиме [3].

Метаанализ 25 клинических исследований ($n = 4767$), проведенный R.J. Нап и соавт., еще больше дополняет базу доказательств преимущества ПТ БЦЖ. Авторами показано снижение риска рецидива на 39% у больных, получавших БЦЖ-терапию ($p < 0,0001$), а в случае, когда использовали режим ПТ, — на 53% в сравнении с только индукционным курсом БЦЖ ($p = 0,004$). Кроме того, было обнаружено, что папиллярная опухоль лучше отвечает на терапию, чем CIS ($p = 0,0008$). Исходя из этого, исследователи сделали вывод, что адьювантная внутривезикулярная БЦЖ с поддерживающим режимом должна стать терапией выбора для больных НМИ РМП [6].

Результаты недавно выполненного IPD (individual patient data) метаанализа 9 исследований с использованием индивидуальных данных о пациентах ($n = 2820$)

не выявили разницы между группами БЦЖ и ММС во времени до возникновения первого рецидива ($p = 0,09$). Однако в исследованиях, в ходе которых проводилась ПТ, риск рецидива снизился на 32 % в группе БЦЖ в сравнении с ММС ($p < 0,0001$). В исследованиях без применения ПТ в группе БЦЖ риск рецидива повышался на 28 % ($p = 0,006$) [7].

Различные метаанализы, упомянутые выше, подтверждают преимущество ПТ вакциной БЦЖ в снижении развития рецидива и прогрессирования НМИ РМП при сравнении с химиотерапией или просто с индукционной терапией. Проведенный M.D. Shelley и соавт. систематический обзор (Cochrane review) более 80 рандомизированных исследований и 11 мета-анализов указывает на то, что внутрипузырная БЦЖ-терапия с поддерживающим режимом может стать «золотым стандартом» в лечении больных НМИ РМП промежуточного и высокого риска. При неэффективности либо при невозможности применения БЦЖ на основании проведенного анализа авторами предложено использовать внутрипузырную химиотерапию [17].

Дозировка и оптимальная схема поддерживающей терапии БЦЖ

В настоящее время нет единого мнения по поводу того, какая схема ПТ является наилучшей. Однако исследования SWOG 8507 и EORTC 30911 доказывают, что 3 еженедельные инстилляции в 3 и 6 мес после индукции и затем через каждые 6 мес до 3 лет, демонстрируют наилучшие результаты снижения показателей прогрессирования, рецидива и смертности. Предложенную схему рекомендует Международная группа по РМП (IBCG), Первая международная консультативная группа по опухолям мочевого пузыря (FICBT) и Американская урологическая ассоциация [18–21]. По мнению Европейской ассоциации урологов, 3 последовательно проведенные еженедельные инстилляции обеспечивают максимальный иммунный ответ; ПТ рекомендуется проводить в течение как минимум 1 года [19].

В большинстве клинических исследований и мета-анализов применялась стандартная дозировка (81 мг), при этом оптимальная доза БЦЖ не установлена по настоящее время. Данные некоторых исследований свидетельствуют, что 1/3 дозы (27 мг) обеспечивает схожие результаты по количеству рецидивов и прогрессированию, что и стандартная [22, 23]. Однако было установлено, что дозировка БЦЖ 81 мг у больных с множественными опухолями ($p = 0,048$) и высоким риском достоверно увеличивает показатели БРВ ($p = 0,082$) [22].

Преимущество ПТ перед химиотерапией у больных с промежуточным риском

Во всех значимых клинических руководствах больным НМИ РМП промежуточной группы риска

в качестве адъювантного лечения предлагается либо БЦЖ-терапия, либо внутрипузырная химиотерапия. Тем не менее, представленные результаты EORTC, IPD и систематического обзора демонстрируют преимущества ПТ у больных с промежуточным риском. Авторы считают, что ПТ вакциной БЦЖ должна стать терапией выбора для данной когорты больных [7, 8, 17, 24]. В исследовании EORTC 30911, дизайн которого представлен ранее, доля рандомизированных больных НМИ РМП группы промежуточного риска составила около 60 %. После периода наблюдения 9,2 года полученные результаты свидетельствовали о преимуществе БЦЖ перед эпирубицином. Анализ данных в зависимости от группы риска показал статистически достоверное преимущество иммунотерапии у больных НМИ РМП промежуточного риска [8].

По мнению M. Huncharek и соавт., в клинические исследования включали больных, которые ранее получали химиотерапию, это могло исказить полученные результаты в пользу БЦЖ [25, 26]. IPD-метаанализ, проведенный P.U. Malmström и соавт., определил значительное снижение риска рецидива (на 32 %) при применении БЦЖ в сравнении с ММС в тех исследованиях, в которых применяли ПТ ($p < 0,0001$). Эффективность БЦЖ в режиме ПТ была достоверно выше как у больных, которые ранее получали внутрипузырную химиотерапию, так и у тех, кто ее не получал. В исследование было включено 74 % больных с промежуточным риском [7].

В свою очередь, R. Järvinen и соавт. провели сравнительный анализ отдаленных результатов эффективности ПТ вакциной БЦЖ и продолжительным введением ММС у больных часто рецидивирующим НМИ РМП с клинической стадией Ta/T1 без CIS. Оба режима были представлены 5 еженедельными и последующими ежемесячными инстилляциями в течение 2 лет. Общая продолжительность наблюдения составила 8,5 года, в то время как средняя продолжительность наблюдения за пациентами, которые живы, — 19,4 года. Основной задачей являлась оценка времени до первого рецидива и общей смертности, второстепенной — оценка времени до прогрессирования и опухолеспецифической смертности. Рецидив выявлен в группе ММС у 36 (80,0 %) из 45 больных, в то время как в группе БЦЖ-терапии только у 26 (59,1 %) из 44. При общем анализе результатов обеих групп отмечалась тенденция к улучшению результатов БРВ ($p = 0,1$) и снижению показателей опухолеспецифической смертности ($p = 0,2$) в группе БЦЖ-терапии. Разницы показателей общей смертности не отмечено. Исследуемая популяция была слишком малой для заключительного доказательства прогрессии или выживаемости. В заключение авторы делают вывод: интенсивная внутрипузырная БЦЖ-терапия приводит к длительному и значительному снижению частоты рецидивов

рования у больных с промежуточным и высоким риском [27].

Возможные препятствия для проведения ПТ Токсические реакции

Ранние публикации о случаях смерти от сепсиса, вызванного БЦЖ, и о широкой распространенности других БЦЖ-ассоциированных явлениях, например цистита, в значительной степени повлияли на отношение к применению не только ПТ, но и стандартного индукционного курса. Сегодня, когда накоплен опыт применения БЦЖ, побочные явления менее выражены, а по данным последних публикаций, случаев смерти очень мало, если есть вообще. Тяжелые токсические реакции встречаются менее чем у 5 % пациентов, и большинство таких побочных эффектов можно успешно лечить сопутствующей терапией практически во всех случаях [28].

Цистит — наиболее распространенная токсическая реакция и причина отказа от проведения стандартной и интенсивной БЦЖ-терапии, встречается приблизительно у 80 % больных. На фоне цистита часто наблюдается гематурия, которая, вероятней всего, связана с объемом проведенной ранее ТУР [29, 30]. К более тяжелым местным побочным явлениям относят гранулематозный простатит и орхиэпидидимит, причиной развития которых, вероятно, служит БЦЖ-контаминированная моча. Редко могут наблюдаться сморщенный мочевой пузырь и обструкция мочеточников. Сморщивание мочевого пузыря, вероятно, ассоциируется с многократными ТУР и проведением ПТ. Обструкция мочеточников, видимо, вызвана выполнением резекции и последующим фиброзом вокруг отверстия мочеточника [31–34].

Системные побочные эффекты встречаются реже, чем местные, но обычно протекают тяжелее. Наиболее часто встречаются общее недомогание, повышение температуры, миалгия и тошнота. Приблизительно у 30 % больных в ответ на БЦЖ развивается субфебрильная температура, а повышение температуры до 39 °С и выше наблюдается у 5–20 %. Эти побочные эффекты, как правило, проходят в течение 48 ч при использовании жаропонижающих или без них [35].

Около 30–50 % пациентов прекращают терапию БЦЖ не по медицинским причинам [36–38]. Эти данные свидетельствуют о том, что существуют также и другие факторы, зависящие от пациента и врача, которые влияют на соблюдение режима ПТ.

Проспективное рандомизированное исследование, включающее 111 больных НМИ РМП высокого риска, выявило, что у тех пациентов, которые получили не менее 3 курсов ПТ БЦЖ, риск рецидива был существенно ниже, чем у тех, кто прошел только курс индукционной БЦЖ (ОР 0,23; $p = 0,0064$). Через 12 мес после окончания курса ПТ показатель БРВ

составил 89 % для больных, получивших минимум 3 курса ПТ, 67 % — для тех, кто прошел 2 цикла, и 41 % — для тех, кто получил только индукционную терапию и 1 цикл ПТ ($p = 0,0003$) [39].

В работе А. Picard и соавт. изучено влияние досрочного прекращения БЦЖ-терапии на показатели рецидива и прогрессирования. Исследователи обнаружили, что прекращение БЦЖ-терапии является независимым прогностическим фактором рецидива заболевания. Показатели БРВ и ОВ доказывают, что прекращение индукционной терапии существенно повышало риск как рецидива, так и прогрессирования. Прекращение ПТ на ранних сроках также ассоциировалось с повышением риска рецидива и с тенденцией к прогрессированию заболевания [37].

Способы лечения и профилактики осложнений БЦЖ-терапии

В рамках проведенного рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования 115 больных с первичным или рецидивирующим НМИ РМП (Ta/T1, CIS, G_{1–3}) распределили на 2 группы лечения: 1) 6 курсов + 3 еженедельные инстилляции БЦЖ (81 мг) + офлоксацин (200 мг) или 2) та же схема терапии + плацебо. Две капсулы офлоксацина/плацебо давали через 6 и 18 ч после первого мочеиспускания после инстилляции БЦЖ. Степень выраженности побочных явлений оценивали по международной классификации СТС (common toxicity criteria — общие критерии токсичности). Результаты этого исследования показали, что офлоксацин существенно снизил частоту возникновения нежелательных явлений II степени тяжести на 22,2 % в период между 4-й и 6-й инстилляциями ($p = 0,017$), а частоту возникновения нежелательных явлений III степени тяжести — на 21,5 % в период между 1-й и 9-й инстилляциями ($p = 0,019$) [40].

Таким образом, профилактическое назначение офлоксацина 200 мг (2 приема) после инстилляций БЦЖ — простой и практичный метод повышения переносимости БЦЖ. Однако для подтверждения этих результатов необходимо провести крупные рандомизированные контролируемые исследования [41].

Оптимальным решением в лечении сморщенного мочевого пузыря с целью снятия тяжелой симптоматики нижних мочевых путей и минимизации риска рецидива и/или прогрессирования может стать радикальная цистэктомия с пластикой мочевого пузыря [42].

Хотя гранулематозный простатит, как правило, бессимптомен, у 5 % больных необходимо приостановить инстилляции и провести симптоматическое лечение комбинацией изониазида и рифампицина в течение 3 мес + назначить фторхинолоны и стероиды в высоких дозах для снятия персистирующих симптомов. Такая схема лечения назначается и при орхиэпидидимите [35].

Выводы

Многочисленные рандомизированные исследования и метаанализы показали, что ПТ вакциной БЦЖ превосходит химиотерапию и индукционную терапию БЦЖ в предотвращении рецидива и прогрессирования НМИ РМП. Современные клинические практические руководства рекомендуют БЦЖ как внутривезикулярную терапию выбора для лечения больных группы высокого риска. Данные последнего исследования EORTC 30911, IPD-метаанализа, а также систематического обзора, проведенного M.D. Shelley и соавт., подтверждают преимущество ПТ вакциной БЦЖ перед внутривезикулярной химиотерапией у больных с промежуточным и высоким

риском. Более того, IPD-метаанализ подтвердил, что ПТ БЦЖ более эффективна как у больных, ранее получавших химиотерапию, так и у тех, кто ее не получал. Таким образом, в настоящее время ПТ может рассматриваться как «золотой стандарт» профилактики рецидивирования и прогрессирования НМИ РМП промежуточного и высокого риска.

Было показано, что неадекватное соблюдение режима ПТ отрицательно отражается на результатах БРВ. Основной причиной несоблюдения режима терапии считают БЦЖ-ассоциированные токсические реакции, однако такие явления можно предотвращать и эффективно лечить у подавляющего большинства больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124–9.
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964–70.
- Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90–5.
- Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682–6.
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Witjes J.A. et al. Bacillus Calmette-Guerin 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;174:86–91.
- Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A metaanalysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216–23.
- Malmström P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247–56.
- Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:766–73.
- Hinotsu S., Akaza H., Naito S. et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumor (TURBT) for non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2011;108(2):187–95.
- Lamm D., Persad R., Colombel M., Brausi M. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin: The standard of care for the prophylaxis and management of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2010;9:715–34.
- Taniguchi K., Koga S., Nishikido M. et al. Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol* 1999;115:131–5.
- Chen F., Zhang G., Iwamoto Y., See W.A. BCG directly induces cell cycle arrest in human transitional carcinoma cell lines as a consequence of integrin cross-linking. *BMC Urol* 2005;5:8.
- O'Donnell M.A., DeWolf W.C. BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. New prospects for an old warhorse. *Surg Oncol Clin North Amer* 1995;4:189–202.
- Prescott S., James K., Hargreave T.B. et al. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol* 1992;147:1636–42.
- Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997;158:62–7.
- Reichert D.F., Lamm D.L. Long term protection in bladder cancer following intravesical immunotherapy. *J Urol* 1984; 132:570–3.
- Shelley M.D., Mason M.D., Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36:195–205.
- Bladder cancer: guideline for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. American Urological Association Web site. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bc&CFID=673377&CFTOKEN=95927192&jsessionid=843082c98dcd9c03ed6c6863583e7735217f>.
- Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. Guidelines on Ta, T1(non-muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology Web site. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/TaT1%20\(non-muscle%20invasive\)%20bladder%20cancer%202010.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/TaT1%20(non-muscle%20invasive)%20bladder%20cancer%202010.pdf). Updated 2009.
- Lamm D., Colombel M., Persad R. et al. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7:651–66.
- Soloway M.S., editor. International consultation on bladder tumours. *Urology* 2005;66 (Suppl 1):1–125.
- Martinez-Pineiro J.A., Flores N., Isorna S. et al., for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671–80.
- Martinez-Pineiro J.A., Solsona E. et al.,

- for CUETO (Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 174:1242–7.
24. Lamm D., Böhle A., Palou J. et al. Re: Per-Uno Malmström, Richard J. Sylvester, David E. Crawford, et al. An individual patient data metaanalysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57:p7–9.
25. Huncharek M., Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: meta-analytic reevaluation. *Am J Clin Oncol* 2003;26:402–7.
26. Huncharek M., Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a meta-analytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27:522–8.
27. Järvinen R., Kaasinen E., Sankila A. et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent Ta, T1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009; 56(2):260–5.
28. Witjes J.A., Palou J., Soloway M. et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008;7:667–74.
29. Böhle A., Balck F., von Wiertersheim J., Jocham D. The quality of life during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 1996;155:1221–6.
30. Lundholm C., Norlen B.J., Ekman P. et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1996;156:372–6.
31. Krige 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-Guérin. *Participating Clinics. J Urol* 1996;156:962–6.
32. Lamm D.L. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:565–72.
33. 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.
34. Steg A., Leleu C., Debre B. et al. Systemic bacillus Calmette-Guérin infection: 'BCGitis' in patients treated by intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *Eur Urol* 1989;16:161–4.
35. Witjes J.A., Palou J., Soloway M. et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008;7:667–74.
36. Rischmann P. Improving compliance of BCG immunotherapy: practical approaches to managing side-effects. *Eur Urol Suppl* 2006;5:660–2.
37. Picard A., Champetier D., Perrin P. et al. Discontinuance of BCG instillation for non-muscle invasive bladder cancer: prognostic impact on recurrence. Poster presented at: European Association of Urology 25th Annual Congress; April 16–20, 2010; Barcelona, Spain.
38. Van der Meijden A.P.M., Sylvester R.J., Oosterlinck W. et al. for the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin 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;44:429–34.
39. Decobert M., LaRue H., Harel F. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin in high-risk non-muscle invasive bladder cancer: how much is enough? *Cancer* 2008; 113:710–6.
40. 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; 176:935–9.
41. Buckley R., Rischmann P., Colombel M. et al. Prophylactic ofloxacin to improve tolerance of BCG instillations: two-year results of a prospective double-blind placebo-controlled study in patients with bladder cancer [Abstract PD-11.12]. Poster presented at: Societe Internationale d'Urologie (SIU) 28th Congress; November 12–16, 2006; Cape Town, South Africa.
42. Nieder A.M., Sved P.D., Stein J.P. et al. Cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder reconstruction for management of bacille Calmette-Guérin-induced bladder contractures. *Urology* 2005;65:909–12.