

Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

К.М. Фигурин

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Константин Михайлович Фигурин kfigurin@mail.ru

Рассмотрено современное состояние проблемы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с использованием вакцины БЦЖ. Приведены данные метаанализов зарубежных исследований по изучению эффективности применения БЦЖ-терапии при данной патологии.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, вакцина БЦЖ, внутрипузырная БЦЖ-терапия, эффективность, побочные явления

Intravesical BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer

К.М. Фигурин

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the state-of-the-art of BCG vaccine treatment for non-muscle invasive bladder cancer. It gives data on the meta-analyses of foreign studies of the efficiency of BCG therapy in this pathology.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, vaccine, intravesical BCG therapy, efficiency, adverse events

Вакцина БЦЖ применяется при раке мочевого пузыря (РМП) более 30 лет и является наиболее эффективным препаратом для внутрипузырной терапии. Несмотря на длительное изучение БЦЖ-терапии, остается много неясных вопросов, а результаты различных исследований часто противоречивы. В связи с этим мы решили рассмотреть современное состояние проблемы лечения мышечно-неинвазивного (МНИ) РМП с использованием вакцины БЦЖ.

Штамм БЦЖ был получен в результате 13-летнего (1908–1921 гг.) культивирования вирулентного штамма *M. bovis* на желчноглицериновой питательной среде. После 230 пассажей с интервалами 2 нед Кальметт и Герен получили штамм, потерявший исходную вирулентность. Он был назван по имени авторов — *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) и стал использоваться для вакцинации человека против туберкулеза. В дальнейшем было отмечено, что у больных туберкулезом реже развиваются злокачественные опухоли. Это послужило основанием для изучения эффективности БЦЖ при злокачественных новообразованиях.

В 1976 г. А. Morales и соавт. опубликовали результаты внутрипузырного применения БЦЖ у больных поверхностным РМП [1]. С тех пор применение вакцины БЦЖ при МНИ РМП получило широкое распространение.

Следует сказать, что первоначально полученный штамм БЦЖ был передан в различные лаборатории мира, где для сохранения он многократно перевивал-

ся. В результате новых пассажей микобактерии, сохранив свою антигенную активность, приобрели некоторые отличительные свойства.

Проспективных исследований, посвященных сравнению эффективности и токсичности различных штаммов БЦЖ при РМП, очень мало. В ходе исследования W.P. Witjes и соавт. применялись БЦЖ RIVM, БЦЖ Tice и ММС при РМП pTa–pT1 и карциноме *in situ* (CIS). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 57% при применении ММС, 54% при использовании БЦЖ RIVM и 36% при применении БЦЖ Tice. ММС и БЦЖ RIVM были одинаково эффективны ($p = 0,53$), ММС был более эффективен, чем БЦЖ Tice ($p = 0,01$); достоверных различий между штаммами БЦЖ не было ($p = 0,07$) [2].

В метаанализе Sylvester и соавт., опубликованном в 2002 г., авторы не нашли различий в эффективности штаммов Pasteur, Frappier, Tice, Connaught и RIVM [3].

Не найдено различий в эффективности между различными штаммами БЦЖ (Pasteur, Connaught, RIVM, Tice, Tokyo 172, Danish 1331) и в другом метаанализе 25 рандомизированных исследований [4].

G.N. Thalmann и соавт. применяли БЦЖ после трансуретральной резекции (ТУР) у 80 больных МНИ РМП группы высокого риска. Сорок два пациента получали БЦЖ Immucyst (1 инстилляция = $1,5\text{--}5 \times 10^8$ КОЕ), а 38 — БЦЖ Oncotice (1 инстилляция — 5×10^8 КОЕ). Медиана времени наблюдения — 2,6 года. Рецидивы заболевания выявлены у 31% боль-

ных, получавших БЦЖ Immucyst, и у 68 % пациентов, получавших БЦЖ Oncotice ($p = 0,02$). Побочные эффекты были сравнимы [5].

В целом, однако, считается, что все образованные субштаммы обладают эффективностью при МНИ РМП.

Механизм действия БЦЖ

В настоящее время общепризнано, что механизм противоопухолевого эффекта БЦЖ является иммунным, причем важную роль играет действующая иммунная система организма-хозяина опухоли.

Для развития местной иммунной реакции необходимо связывание БЦЖ со стенкой мочевого пузыря. В ответ на микобактериальную стимуляцию клетки уротелия выделяют цитокины, включая интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухолей α , интерферон (ИФН) γ . Через несколько часов после инстилляций БЦЖ развивается сложный каскад провоспалительных реакций. Стенку мочевого пузыря инфильтрирует большое количество нейтрофилов, моноцитов — макрофагов, которые выделяют свои характерные цитокины и хемокины в дополнение к вышеуказанным. Это вызывает приток различных подвидов лимфоцитов, например CD4⁺-Т-лимфоцитов, и баланс выделяемых цитокинов смещается в сторону цитокинов Т-хелперов 1-го типа [6]. Последующее эффективное уничтожение клеток РМП зависит от функции CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, а также естественных киллеров (NK-клеток). Эти цитотоксические Т-лимфоциты, и особенно NK-клетки, по-видимому, являются основными исполнителями, уничтожающими клетки РМП при БЦЖ-иммунотерапии [7].

Применяемые дозы

За более чем 30-летнее применение вакцины БЦЖ при МНИ РМП применялись и продолжают применяться различные разовые дозы препарата. Однако прослеживается тенденция к уменьшению применяемых доз, что обусловлено в первую очередь необходимостью снижения токсичности БЦЖ-терапии.

Ж.А. Martinez-Pineiro и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании применяли дозы БЦЖ (Connaught) 81 мг (1-я группа) и 27 мг (2-я группа) у 155 больных МНИ РМП с высоким риском и не получили достоверных различий в эффективности: прогрессия отмечена в 24,7 и 26 %, отсроченная цистэктомия проведена в 8,4 и 9,5 %, опухолеспецифическая выживаемость составила 86,96 и 83,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Авторы заключили, что 3-кратно уменьшенная доза столь же эффективна, как и стандартная при МНИ РМП стадии T1G₃ и CIS [8].

А. Ожеа и соавт. в мультицентровом кооперированном проспективном рандомизированном исследовании применяли у 430 больных РМП со стадиями TaG₂,

T1G₁₋₂ без CIS адъювантную терапию вакциной БЦЖ (Connaught) в дозах 27 и 13,5 мг и митомицином в дозе 30 мг. БРВ была значительно выше в группе применения БЦЖ 27 мг по сравнению с группой митомицина; не было статистических различий между группами БЦЖ, а также между группой БЦЖ 13,5 мг и группой митомицина. Безрецидивный интервал был достоверно больше при применении БЦЖ в дозе 27 мг. Локальная и системная токсичность также была выше в группе БЦЖ 27 мг. Авторы пришли к выводу, что 1/3 стандартной дозы БЦЖ (27 мг) является минимальной эффективной дозой при адъювантном лечении опухолей промежуточного риска [9].

М. Unda и соавт. также сравнили долговременные результаты применения БЦЖ в дозах 81 и 27 мг. Авторы отметили одинаковую эффективность при длительном наблюдении в отношении прогрессии, общей и опухолеспецифической выживаемости. Кроме того, при применении редуцированной дозы было достоверно меньше локальных ($p = 0,017$) и системных ($p = 0,042$) побочных эффектов. Все это позволило рекомендовать редуцированную дозу, особенно для поддерживающего лечения [10].

Режимы БЦЖ-терапии

Внутрипузырные инстилляций БЦЖ в мочевой пузырь начинают через 3–4 нед после ТУР мочевого пузыря. Это время необходимо для заживления раневых поверхностей и предотвращения системных осложнений. Однако некоторые авторы считают возможным начинать лечение в более ранние сроки [11].

Режим внутрипузырной БЦЖ-терапии с 6 ежедневными инстилляциями, предложенный А. Morales и соавт. [1], применяется до сих пор в большинстве исследований и считается стандартным индукционным курсом. Однако приблизительно у 40 % больных одного 6-недельного индукционного курса иммунотерапии недостаточно для полной регрессии опухоли, тогда как у большинства из них ответ на лечение появляется после повторного 6-недельного курса. Как правило, речь идет о пациентах с CIS. МНИ РМП, персистирующий после 2-го индукционного курса, считается БЦЖ-рефрактерным.

С целью снижения частоты побочных эффектов некоторые авторы увеличивают интервал между инстилляциями [12].

Как правило, время удерживания БЦЖ в мочевом пузыре составляет 1–2 ч. Некоторые авторы для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов уменьшают время удерживания до 30 мин [13].

Поддерживающая терапия

Вопрос о поддерживающей терапии все еще обсуждается, поскольку результаты различных исследований противоречивы.

В контролируемом рандомизированном исследовании SWOG [14] было показано, что поддерживающее лечение, проводимое 3-недельными циклами через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес после индукционного курса, привело к значительному снижению частоты рецидивов: при сроке наблюдения, превышающем 7 лет, частота рецидивов составила 53 % в группе больных без поддерживающей терапии и 25 % в группе с поддерживающей иммунотерапией ($p < 0,0001$).

В 2 метаанализах (R.J. Sylvester и соавт., A. Böhle и соавт.), включающих 24 и 11 клинических исследований, убедительно показано повышение эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии, если индукционный курс дополнялся поддерживающим лечением [3, 15, 16].

Важная роль поддерживающей терапии иллюстрируется метаанализом P.-U. Malmström и соавт., включающим 2820 больных, вошедших в 9 рандомизированных исследований. В целом не было разницы в риске рецидива между пациентами, получавшими митомицин С (ММС) и БЦЖ ($p = 0,09$). Если применялась поддерживающая БЦЖ-терапия, риск рецидива в группе БЦЖ уменьшался на 32 % по сравнению с группой ММС ($p < 0,0001$) (рецидивы: БЦЖ — 43,2 %, ММС — 57,9 %). Если поддерживающая БЦЖ-терапия не применялась, риск рецидива в группе БЦЖ увеличивался на 28 % по сравнению с группой ММС ($p = 0,006$) (рецидивы: БЦЖ — 42,6 %, ММС — 31,8 %) [17].

Поддерживающая терапия наиболее часто проводится 3-недельными циклами через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес после индукционного курса [14]. Схема с 3 последовательными инстилляциями БЦЖ выбрана потому, что ранее было показано, что максимальная пролиферация лимфоцитов отмечается после 3 инстилляций у всех больных, сенсibilизированных к микобактериям. Однако применяются и другие режимы поддерживающей БЦЖ-терапии.

L. Martinez-Pineiro и соавт. в ходе исследования CUETO рандомизировали 398 больных МНИ РМП со стадиями TaG₃, T1G₃ и/или CIS в группу только наблюдения после индукционного курса БЦЖ-терапии (81 мг Connaught) или проведения поддерживающего лечения. Последнее состояло из 1 внутрипузырной инстилляции БЦЖ через каждые 3 мес на протяжении 3 лет. Авторы не отметили преимуществ поддерживающего лечения, проводимого в таком режиме, по сравнению с применением после TUR только индукционного курса БЦЖ-терапии: у 33,1 % больных в группе наблюдения и 28,4 % в группе поддерживающей БЦЖ-терапии отмечен рецидив, а у 15,3 % в группе наблюдения и у 12,4 % в группе БЦЖ наблюдалась прогрессия [18].

D. Lamm и соавт. на основании анализа литературы считают, что БЦЖ-терапия с поддерживающим курсом в настоящее время должна считаться «золотым стандартом» лечения и профилактики МНИ РМП

в группах высокого и промежуточного риска. Наиболее эффективной схемой поддерживающего лечения является схема с 3 еженедельными инстилляциями, проводимыми через 3 и 6 мес после индукционного курса и затем через каждые 6 мес до 3 лет [19].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2011 г. отмечено, что поддерживающая БЦЖ-терапия необходима в течение как минимум 1 года, хотя оптимальная схема поддерживающего лечения не определена [20].

Влияние на рецидивы РМП

Вакцина БЦЖ — наиболее эффективный препарат для профилактики рецидивов МНИ РМП после TUR. Преимущество БЦЖ-терапии подтверждено результатами многих метаанализов и рандомизированных исследований по сравнению эффективности БЦЖ и химиотерапии (ХТ) [4, 15, 21].

В метаанализе 25 рандомизированных исследований, включающем 2342 пациента, получавших после TUR БЦЖ-терапию, и 2425 больных, не получавших лечения или получавших любое другое лечение, показано достоверное снижение частоты рецидивов в группе БЦЖ-терапии. Метаанализ субгруппы из 9 исследований по сравнению эффективности только TUR и TUR + БЦЖ продемонстрировал значительное преимущество применения адъювантной БЦЖ-терапии. Преимущество БЦЖ перед любым другим лечением было выраженным при папиллярных опухолях и использовании поддерживающего курса. Авторам не удалось подтвердить достоверное снижение частоты рецидивов при МНИ РМП стадии T1G₃ [4].

В исследовании EORTC 30911, охватывающем 957 больных, рандомизированных в группы лечения эпирубицином, БЦЖ и БЦЖ с изониазидом, проанализированы данные 837 больных. Отмечено преимущество в обеих группах БЦЖ перед эпирубицином. По сравнению с эпирубицином БЦЖ уменьшала риск рецидива (ОР 0,62, $p < 0,001$), риск развития отдаленных метастазов (ОР 0,55, $p = 0,046$), риск смерти (ОР 0,76, $p = 0,023$), риск смерти от РМП (ОР 0,47, $p = 0,026$). Не было достоверной разницы во времени до прогрессии (ОР 0,84, $p = 0,55$) и смертности, не связанной с РМП ($p = 0,21$). Преимущество БЦЖ наблюдалось в большей степени при опухолях промежуточного риска, чем при высоком риске [22].

Проведение поддерживающей терапии играет большую роль в предотвращении рецидивов МНИ РМП. P.-U. Malmström и соавт. в метаанализе 9 рандомизированных исследований показали, что при применении поддерживающей БЦЖ-терапии риск рецидива достоверно уменьшался по сравнению с группой больных, у которых применялся индукционный курс внутрипузырной ХТ ММС. И наоборот, если использовали только индукционную БЦЖ-терапию, риск

рецидива увеличивался по сравнению с группой, в которой применяли ММС [17].

По данным других авторов, применение БЦЖ в поддерживающей терапии эффективнее ХТ ММС как при проведении только индукционной ХТ, так и при проведении поддерживающего лечения [23].

Влияние на прогрессирование

Результаты различных исследований о влиянии БЦЖ-терапии на прогрессирование заболевания противоречивы. Данные одних авторов показывают, что БЦЖ-терапия уменьшает частоту прогрессии опухоли или увеличивает промежуток времени, в течение которого болезнь не развивается дальше, другие исследователи не видят преимущества БЦЖ по сравнению с ХТ.

R.J. Sylvester и соавт. изучили данные 24 рандомизированных исследований, включающих 4863 пациентов со стадиями Ta, T1 или CIS со средним временем наблюдения 2,5 года. Авторы выявили уменьшение прогрессии в группе больных, получавших БЦЖ-терапию, на 27% по сравнению с пациентами, не получавшими адъювантного лечения после ТУР или получавшими любую другую терапию ($p = 0,001$). Уменьшение риска прогрессии наблюдалось только у больных с поддерживающей БЦЖ-терапией. Авторы отметили, что преимущества БЦЖ перевешивают потенциальный риск осложнений у больных групп среднего и высокого риска рецидива и прогрессии [3].

Другой метаанализ 9 клинических исследований (1277 пациентов получали БЦЖ и 1133 — ММС) при медиане времени наблюдения 26 мес показал, что у 7,67% пациентов в группе БЦЖ и 9,44% в группе ММС отмечена прогрессия. Данные группы из 5 исследований, в которых БЦЖ применяли в поддерживающей терапии, показали достоверное преимущество БЦЖ перед ММС. В 4 исследованиях, где поддерживающая БЦЖ-терапия не проводилась, различий в прогрессии между группами не выявлено [16].

Метаанализ 9 рандомизированных исследований, посвященных лечению CIS, показал, что БЦЖ-терапия приводит к уменьшению прогрессии на 26% по сравнению с внутривезикулярной ХТ другими препаратами [24].

Однако во многих работах не найдено достоверных различий в частоте прогрессии опухоли между больными, получающими после ТУР БЦЖ или внутривезикулярную ХТ ММС [9, 17, 25].

Применение БЦЖ у пациентов группы высокого риска

Согласно рекомендациям EORTC к группе высокого риска относят новообразования *Ta–T1 высокой степени злокачественности с CIS или без нее, только CIS*. Риск рецидива в течение 1 года составляет 61%, в течение 5 лет — 78%. Риск прогрессии в течение 1 года достигает 5–17%, в течение 5 лет — 17–45%.

Именно при этих новообразованиях рекомендуется БЦЖ-терапия.

Уменьшение частоты рецидивов и прогрессии МНИ РМП высокого риска в результате адъювантного применения БЦЖ после ТУР по сравнению только с ТУР было ранее продемонстрировано во многих исследованиях. Сравнению внутривезикулярной БЦЖ-терапии и ХТ при опухолях высокого риска также посвящено много работ. Так, в исследовании 30911 EORTC, в которое было включено 837 больных РМП стадии Ta–T1 G₁₋₃, после ТУР сравнивалась эффективность эпирубицина, БЦЖ (Tice) и БЦЖ в сочетании с изониазидом. Во всех 3 группах проводилась поддерживающая терапия. Преимущество БЦЖ наблюдалось как при опухолях промежуточного риска, так и при опухолях высокого риска [22].

Сравнение эффективности БЦЖ-терапии (OncoTICE) и комбинации эпирубицина в дозе 50 мг и ИФН α -2b 10 млн ЕД было проведено в рандомизированном исследовании, включающем 250 больных РМП стадии T1 G₂₋₃ [26]. После 6-недельного индукционного курса в обеих группах проводилась поддерживающая терапия продолжительностью до 24 мес. При медиане времени наблюдения 15 мес отмечено преимущество БЦЖ в отношении рецидивов ($p = 0,012$). БРВ при наличии сопутствующей CIS была достоверно выше в группе БЦЖ ($p < 0,001$), при G₃ наблюдалось недостоверное преимущество в группе БЦЖ ($p = 0,055$), при G₂ — различий не отмечено ($p = 0,09$). Не выявлено достоверных различий в отношении частоты прогрессии и токсичности лечения.

M.D. Shelley и соавт. провели метаанализ 6 рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности БЦЖ и ММС у больных МНИ РМП. В исследованиях применялись различные штаммы БЦЖ: *Pasteur F*, *Danish strain 1331*, *Tice*, *Connaught* и *RIVM*. Было показано, что у больных группы высокого риска применение БЦЖ-терапии приводит к уменьшению вероятности рецидива на 31% по сравнению с результатами применения ММС. Только в 2 работах можно было сравнить прогрессию и ОВ при медиане времени наблюдения 2,2–7,2 года: достоверных различий между группами не отмечено [27].

Метаанализ R.F. Nan и J.G. Pan не подтвердил достоверное преимущество БЦЖ в отношении рецидивов заболевания при опухолях T1G₃ [4].

Применение БЦЖ при CIS более эффективно, чем внутривезикулярная ХТ. При метаанализе 9 рандомизированных исследований сравнили эффективность БЦЖ, митомицина, эпирубицина, адриамицина и комбинации адриамицина с митомицином при CIS [24]. Полная регрессия наблюдалась у 68,1% больных, получавших инстилляции БЦЖ, и у 51,5% использовавших внутривезикулярную ХТ. В отдаленные сроки отсутствия болезни зарегистрировано у 46,7% больных, лечив-

шихся БЦЖ, и у 26,2% получавших ХТ. В группе БЦЖ отмечено уменьшение риска прогрессии на 26%. Внутрипузырная БЦЖ-терапия считается методом выбора при раке *in situ*.

Для снижения токсичности лечения применяют комбинации БЦЖ и ХТ. Последовательное применение ММС и БЦЖ на протяжении 36 мес в рандомизированном исследовании EORTC 30993 II фазы оказалось столь же эффективным, как и БЦЖ-терапия: при среднем времени наблюдения 4,7 года полная регрессия составила 75,6 и 73,8% в группе ММС + БЦЖ и только БЦЖ соответственно [28].

БЦЖ-терапия эффективна как при первичном раке *in situ*, так и при CIS, ассоциированном с папиллярной опухолью.

БЦЖ-терапия при МНИРМП промежуточного риска

Если при опухолях высокого риска БЦЖ-терапия рекомендуется после ТУР как первоочередное лечение, то в отношении новообразований промежуточного риска такой четкости нет. В рекомендациях EORTC указано, что может применяться как адъювантная внутрипузырная ХТ с продолжительностью лечения не более 1 года, так и адъювантная БЦЖ-терапия в полной или редуцированной дозе с поддерживающим лечением минимально до 1 года [20].

Действительно, опубликованные результаты различных исследований противоречивы. Так, G. Moutzouris и соавт. в рандомизированном исследовании, охватывающем 234 больных, сравнили эффективность адъювантного применения высокой дозы (80 мг) эпирубицина с эффективностью БЦЖ-терапии. В обеих группах проводилось поддерживающее лечение после индукционного курса. Медиана времени наблюдения — 21 мес. Авторы не нашли достоверных различий в частоте рецидивов заболевания: 31,2% в группе эпирубицина и 20,4% в группе БЦЖ ($p = 0,1$). Различий в токсичности лечения также не отмечено [29].

В 2 крупных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано преимущество БЦЖ-терапии перед ХТ ММС и эпирубицином в отношении предотвращения рецидивов [9, 22].

M.G. Friedrich и соавт. в мультицентровом рандомизированном исследовании, включающем 495 больных немышечно-инвазивным РМП групп среднего и высокого риска, сравнили эффективность индукционного курса БЦЖ-терапии (применялся штамм RIVM 2×10^8 КОЕ) с 6-недельным курсом ХТ ММС (20 мг) и с 6-недельной терапией ММС, дополненной проддерживающим лечением в течение 36 мес. Трехлетняя БРВ составила 65,5% в группе БЦЖ, 68,6% в группе митомицина и 86,1% в группе митомицина с поддерживающим лечением ($p = 0,001$) [30].

P.-U. Malmström и соавт. в метаанализе 9 рандомизированных исследований, охватывающем 2820 боль-

ных (23% относились к группе высокого риска), показали, что, если применялась поддерживающая БЦЖ-терапия, риск рецидива в этой группе уменьшался на 32% по сравнению с группой ММС (рецидивы в группе БЦЖ — 43,2%, в группе ММС — 57,9%, $p < 0,0001$). Если поддерживающая БЦЖ-терапия не применялась, риск рецидива в группе БЦЖ увеличился на 28% по сравнению с группой ММС (рецидивы в группе БЦЖ — 42,6%, в группе ММС — 31,8%, $p = 0,006$) [17].

Нет ясности и в вопросе влияния БЦЖ-терапии на прогрессирование РМП. В метаанализе R.J. Sylvester и соавт. было показано, что если БЦЖ-терапия дополнялась поддерживающим лечением, то в отношении предотвращения прогрессии она имела преимущество перед ХТ [3].

В метаанализе A. Böhle, P.R. Bock также показано уменьшение риска прогрессии при БЦЖ-терапии, сопровождающейся поддерживающим лечением, перед ХТ ММС. Если поддерживающая БЦЖ-терапия не проводилась, преимущество БЦЖ отсутствовало [16].

В других исследованиях не найдено различий в частоте прогрессии между группами БЦЖ и ММС [17] и группами БЦЖ и эпирубицина [22].

Комбинации БЦЖ с другими препаратами

Gallagher и соавт. (2008) применяли комбинацию БЦЖ и ИФНа у 1106 больных МНИ РМП. Включались как пациенты с безуспешной БЦЖ-терапией, так и не получавшие ранее иммунотерапии. Дозы БЦЖ составляли в диапазоне от стандартной до 1/10 стандартной дозы, ИФН применялся в дозах от 50 до 100 МЕ. Лечение состояло из индукционного курса и поддерживающей терапии продолжительностью до 18 мес. Двухлетняя БРВ равнялась 59% у не получавших ранее БЦЖ и 45% у больных с неудачами БЦЖ. Больные с рецидивами МНИ РМП, развившимися более чем через 12 мес после БЦЖ-терапии, отвечали на комбинированное лечение так же, как и пациенты, не получавшие ранее БЦЖ [31].

В исследовании EORTC 30993 II фазы сравнили эффективность последовательного применения митомицина и БЦЖ и только БЦЖ. После индукционного курса проводилась поддерживающая терапия сроком до 36 мес. При среднем времени наблюдения 4,7 года показатель полной регрессии достиг 75,6 и 73,8% в группах митомицин + БЦЖ и только БЦЖ соответственно [28].

E. Kaasinen и соавт. у больных с CIS проводили 6 инстилляций митомицина с последующими разовыми ежемесячными введениями поочередно митомицина и БЦЖ, в другой группе вводили БЦЖ в дозе 120 мг по такой же схеме. Полная регрессия через 1 год составила 78,9 и 77,9% в 1-й и 2-й группах соответственно. При среднем времени наблюдения 56 мес

безрецидивный интервал был достоверно больше в группе БЦЖ. В этой же группе отмечалась тенденция к сокращению частоты прогрессии. Местная и системная токсичность была достоверно ниже в группе миномицина [32].

Побочные проявления и осложнения внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ

Выделяют локальные и системные побочные проявления внутривезикулярной БЦЖ-терапии. Наиболее часто местное побочное действие выражается в развитии дизурии различной степени выраженности (отмечают до 80 % больных) и макрогематурии (отмечают до 40 % пациентов). Обычно подобные симптомы появляются после 2–3 введений БЦЖ, развиваются через 2–3 ч после инстилляций и продолжаются в течение 1–2 сут. Чаше указанные проявления проходят самостоятельно, или может быть проведено симптоматическое лечение.

До 20 % больных отмечают выраженную дизурию, не проходящую к моменту следующей инстилляции. В таких случаях лечение должно быть прервано или отложено. Проводится обследование, при наличии мочевой инфекции проводится лечение. БЦЖ-терапия может быть затем продолжена с дозой, сниженной до 30 и даже до 10 %.

При тяжелых циститах, длящихся более 10 дней, лечение прекращается, назначаются фторхинолоны в течение 3–6 нед; могут быть назначены стероидные гормоны, если симптомы сохраняются более 2 нед [33].

Относительно редко (3–5 %) наблюдаются локальные осложнения в виде симптоматических гранулематозных циститов, простатитов, эпидидимитов.

Системным проявлением побочного действия БЦЖ-терапии является повышение температуры тела, которое отмечают до 40 % пациентов в день инстилляции. Обычно температура не превышает 38,5 °C и длится не более 24 ч. Специального лечения не требуется, или могут применяться жаропонижающие препараты. При повышении температуры до 38,5 °C и продолжительности лихорадки до 24 ч назначаются нестероидные противовоспалительные препараты. Если температура повышается до 39 °C и длится до 48 ч, лечение следует прервать. Проводятся обследование на наличие мочевой инфекции и соответствующее лечение. Следующая доза БЦЖ должна быть уменьшена.

При повышении температуры более 39 °C с продолжительностью более 48 ч, сопровождающимся ознобами, падением артериального давления, следует начать лечение фторхинолонами, обследовать на наличие мочевой инфекции и чувствительность к антибиотикам. Лечение БЦЖ следует прекратить. При лихорадке, длящейся более 24 ч, начинают лечение изониазидом и рифампицином. При подозрении на

сепсис больной должен быть госпитализирован и добавлены стероидные гормоны [33].

При БЦЖ-сепсисе назначается терапия 3 противотуберкулезными препаратами: изониазидом (300 мг/сут), рифампицином (600 мг/сут) и этамбутолом (1200 мг/сут). В обязательном порядке добавляется антибиотик широкого спектра действия для лечения возможного уросепсиса не туберкулезной этиологии. Антибактериальную терапию сочетают с применением кортикостероидов: гормональная терапия предотвращает угрожающую жизни гиперергическую реакцию. Следует отметить, что отсутствие бактериологического подтверждения БЦЖ-сепсиса не служит противопоказанием для назначения терапии.

К системным осложнениям могут быть отнесены и аллергические реакции на введение БЦЖ. Их частота составляет менее 1 %. Они проявляются в виде кожной сыпи, артритов, артралгий.

При гриппоподобном синдроме (разбитость, миалгия, артралгия, головная боль) и других побочных проявлениях проводят лечение в зависимости от выраженности симптомов. При тяжелых угрожающих жизни состояниях БЦЖ-терапию прекращают.

В развитии системных осложнений играют роль 2 главных механизма: гематогенное распространение БЦЖ и иммуноаллергическая реакция. Как правило, системные осложнения развиваются после грубых травматичных катетеризаций мочевого пузыря с последующим введением БЦЖ или при слишком раннем начале иммунотерапии после ТУР мочевого пузыря. Однако описаны наблюдения системной БЦЖ-инфекции с поражением внутренних органов, скелета, развившейся через несколько месяцев и даже лет после проведения внутривезикулярной иммунотерапии.

Отмечено, что осложнения чаще развиваются у больных пожилого возраста, в связи с чем рекомендуется с осторожностью проводить поддерживающую терапию у больных старше 70 лет и вообще не проводить у пациентов старше 80 лет.

Около 20 % пациентов прерывают терапию вакциной БЦЖ из-за токсических проявлений [34].

Преодоление токсичности БЦЖ-терапии

Высокая частота побочных проявлений и осложнений по сравнению с внутривезикулярной ХТ уменьшает возможность применения БЦЖ-терапии. Один из возможных путей преодоления токсичности БЦЖ — уменьшение разовой дозы препарата. Показано, что применение низких доз оказывает такой же терапевтический эффект, как и стандартные дозировки, а частота осложнений значительно уменьшается [8–10].

В ряде исследований продемонстрировано, что увеличение интервала между инстилляциями [12], уменьшение времени удерживания препарата в моче-

вом пузыре [13] также способствуют снижению частоты побочных проявлений, не сказываясь на противоопухолевой эффективности БЦЖ-терапии.

Некоторые исследователи для уменьшения токсических проявлений БЦЖ-терапии профилактически применяли антибактериальные препараты во время лечения. Показано, что применение офлоксацина уменьшало развитие тяжелых и средней тяжести побочных эффектов и не влияло на развитие легких побочных явлений [35]. Похожие результаты получены в другом исследовании в отношении прулифлоксацина [36]. По данным V. Serretta и соавт., применение прулифлоксацина в дозе 600 мг через 6 ч после инстилляции БЦЖ снижало местную токсичность и не влияло на системную токсичность классов ПВ и ПИАЕс [37]. Во всех исследованиях профилактическое применение антибиотиков не отражалось на противоопухолевой активности БЦЖ.

Неудачи БЦЖ-терапии

Выделяют следующие типы неудач БЦЖ-терапии.

БЦЖ-рефрактерность:

- неудача в достижении полной регрессии опухоли к 6 мес от начала БЦЖ-терапии несмотря на проведение 2-го индукционного курса или поддерживающей терапии по причине персистенции опухоли или быстрого рецидива;

- любая прогрессия опухоли по стадии, степени злокачественности или распространенности — к 3 мес от начала БЦЖ-терапии.

БЦЖ-резистентность:

- рецидив или персистенция опухоли к 3 мес после индукционного цикла;

- рецидив меньшей степени злокачественности, стадии или распространенности, выявленный не позже чем через 6 мес после повторного курса БЦЖ-терапии с ТУР или без нее.

Рецидив после БЦЖ-терапии:

- рецидив после достижения полной регрессии к 6 мес (по времени появления выделяют ранний рецидив — в течение 12 мес, промежуточный — 12–24 мес, поздний — более чем через 24 мес).

Рецидив во время активного лечения может быть квалифицирован как БЦЖ-рефрактерная болезнь.

Непереносимость БЦЖ: болезнь рецидивирует при незаконченном лечении, поскольку вследствие серьезных побочных проявлений и непереносимости БЦЖ лечение необходимо прекратить [38].

Выявление опухоли при первой контрольной цистоскопии служит достоверным плохим прогностическим признаком. По данным C.R.W. Lockyer и соавт., из 35 больных, у которых при первом контрольном обследовании после БЦЖ-терапии была обнаружена опухоль, у 21 (60 %) наблюдалась прогрессия, 14 (40 %) умерли от рака, тогда как из 77 больных с цистоскопи-

чески полной регрессией прогрессия отмечалась у 9 (12 %), а умерли 4 (5 %) больных [39].

По мнению многих авторов, у больных, подвергнутых ТУР и БЦЖ-терапии, персистирующий или рецидивный РМП T1G₃ и/или CIS, выявленный через 3 мес наблюдения, должен быть показанием к срочной цистэктомии [40–43].

При рецидиве, развившемся в течение года после БЦЖ-терапии и относящемся к группе низкого риска, а также при позднем (более чем через 1 год) рецидиве высокого риска может обсуждаться вопрос о повторном проведении БЦЖ-терапии [44]. Показано, что больные с поздними рецидивами, которым проводилось лечение низкими дозами БЦЖ в сочетании с ИФН α, отвечают на терапию так же, как и первичные пациенты, получающие стандартные дозы БЦЖ и ИФН α [45].

Прогноз эффективности БЦЖ-терапии

Неудачи БЦЖ-терапии ассоциируются с высоким риском прогрессии и опухолеспецифической смертности, поэтому чрезвычайно актуально выявить факторы, определяющие эффективность лечения.

На сегодняшний день нет надежных прогностических критериев для предсказания эффективности БЦЖ-терапии, поэтому при выборе метода лечения следует руководствоваться клиническими и морфологическими параметрами, которые могли бы указать на вероятность рецидива и прогрессии. В частности, многие авторы придают большое значение наличию лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) во фрагментах опухоли, полученных после ТУР, отмечая ее как неблагоприятный прогностический фактор прогрессирования заболевания. Так, по данным С.Т. Lee и соавт., у 30 % больных МНИ РМП стадии cT1 обнаружена ЛВИ. Пациенты с ЛВИ имеют риск заниженного стадирования в 81 %, а больные без ЛВИ — в 36 % случаев ($p < 0,001$) [46].

Также неблагоприятный прогностический фактор прогрессии — сопутствующая CIS [47, 48]. S. Masood и соавт. сообщили, что у больных МНИ РМП стадии T1 высокой степени злокачественности наличие CIS приводит к повышению стадии после цистэктомии в 55 % наблюдений по сравнению с 6 % у больных без CIS [48].

При наличии у пациента нескольких неблагоприятных прогностических факторов (опухоль размером > 3 см, мультифокальное поражение, сопутствующая CIS, вовлечение предстательной железы) рекомендуется отдать предпочтение радикальной цистэктомии [47, 49].

Независимыми предсказателями прогрессии опухоли у 1062 больных МНИ РМП, получавших БЦЖ в ходе 4 рандомизированных исследований CUETO, были: рецидивный рак, высокий показатель G, стадия T1, рецидив при первой цистоскопии [11]. Во мно-

гих работах женский пол отмечается как неблагоприятный фактор развития рецидива и прогрессии [11, 50].

Отмечена более низкая эффективность БЦЖ-терапии и повышенный риск рецидива и прогрессии у больных пожилого возраста [51, 52].

Противопоказания

БЦЖ-терапия потенциально противопоказана из-за угрозы развития тяжелых осложнений в некоторых ситуациях. К ним относятся: промежуток времени после ТУР < 2 нед, травматичная катетеризация мочевого пузыря, гематурия, стриктура уретры, активный туберкулез, ранее перенесенный БЦЖ-сепсис, иммуносупрессия. Хотя выполнение внутрикожной туберкулиновой пробы (Манту) не всегда проводится перед началом БЦЖ-терапии, выявление гиперчувствительности к туберкулину может предупредить врача о возможных серьезных побочных эффектах лечения.

Заключение

Таким образом, БЦЖ является наиболее эффективным препаратом для внутрипузырной терапии МНИ РМП, причем противоопухолевая активность сохраняется у всех вновь образованных штаммов.

У больных группы высокого риска применение БЦЖ-терапии с поддерживающим курсом позволяет достоверно снизить частоту рецидивов по сравнению с внутрипузырной ХТ. Несколько метаанализов рандомизированных исследований показали, что БЦЖ-

терапия с поддерживающим лечением позволяет уменьшить вероятность прогрессирования заболевания. Однако единое мнение в отношении влияния БЦЖ-терапии на прогрессию отсутствует.

Продemonстрировано преимущество БЦЖ-терапии перед ХТ ММС и эпирубицином в плане предотвращения рецидивов при опухолях промежуточного риска; в отношении прогрессирования заболевания результаты исследований противоречивы.

Проведение поддерживающей БЦЖ-терапии играет важнейшую роль в предотвращении рецидивов и прогрессирования МНИ РМП. Уменьшение риска прогрессии наблюдалось только у больных, которым проводилось поддерживающее лечение. Наиболее эффективна схема поддерживающей терапии, состоящая из 3 еженедельных инстилляций, проводимых через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес.

Преодоление токсичности БЦЖ-терапии заключается в применении низких доз (1/3 стандартной), увеличении интервала между инстилляциями, уменьшении времени удерживания препарата в мочевом пузыре, проведении БЦЖ-терапии на фоне применения антибактериальных препаратов (офлоксацина, прюлифлоксацина)

На сегодня нет надежных прогностических критериев для предсказания эффективности БЦЖ-терапии, поэтому при выборе метода лечения следует руководствоваться клиническими и морфологическими параметрами, которые могли бы указать на вероятность рецидива и прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА

- Morales A., Eidinger D., Bruce A. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180–3.
- Witjes W.P., Witjes J.A., Oosterhof G.O., Debruyne M.J. Update on the Dutch Cooperative Trial: mitomycin versus bacillus Calmette-Guerin-Tice versus bacillus Calmette-Guerin RIVM in the treatment of patients with pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the urinary bladder. *Dutch South East Cooperative Urology Group. Semin Urol Oncol* 1996;14(Suppl 1): 10–6.
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Lamm D.L. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patient with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–70.
- Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216–23.
- Thalmann G.N., Birkhaeuser F., Rentsch C.A. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) used for intravesical in the treatment of nonmuscle invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder: Does the strain matter? *Eur Urol Suppl* 2007; 6(2): 61.
- Suttman H., Riemensberger J., Bentien G. et al. Neutrophil granulocytes are required for effective Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer and orchestrate local immune responses. *Cancer Res* 2006;66:8250–7.
- Brandau S., Riemensberger J., Jacobsen M. et al. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy. *Int J Cancer* 2001;92:697–702.
- Martinez-Pineiro J.A., Solsona E., Rodriguez R.H. et al. 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(4, part 1):1242–7.
- Ojea A., Nogueira J.L., Solsona E. et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13,5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52(5):1398–406.
- Unda M., Madero R., Solsona E. et al. Long-term follow up of the effectiveness of standard dose BCG (81 mg. connaught strain) comparing with a three fold reduce dose (27 mg.) in high risk non muscle invasive bladder cancer. CUETO group. *Eur Urol Suppl* 2009; 8(4):No 655.
- Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992–1002.
- Bassi P., Spinadin R., Carando R. et al. Modified induction course: a solution to side-effects? *Europ Urol* 2000; 37 (Suppl. 1):31–2.
- Andius P., Fehrling M., Holmäng S. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: Experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int* 2005;96(9):1290–3.

14. Lamm D.L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. *Europ Urol* 2000;37 (Suppl. 1):9–15.
15. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1): 90–5.
16. Böhle A., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63:682–7.
17. Malmström P.-U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patients data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247–56.
18. Martinez-Pineiro L., Hernandez R., Zabala J.A. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for TaG3 or T1G3 and/or carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised CUETO Group study. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):298, abstr 08.
19. 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.
20. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. European Association of Urology. Pocket Guidelines 2011 edition. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer. P 7–20.
21. Jarvinen R., Kaasinen E., Sankila A. et al. Long-term Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Maintenance Mitomycin C Instillation Therapy in Frequently Recurrent T1T1 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.
22. 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(5):766–73.
23. Hall M.C., Chang S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178:2314–30.
24. Sylvester R., Van der Meijden A., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of carcinoma in situ: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol Suppl* 2005;4(3):219. No 866.
25. Gårdmark T., Jahnson S., Wahlquist R. et al. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int* 2007;99(4):817–20.
26. Duchek M., Johansson R., Jahnson S. et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010;57:25–31.
27. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumor recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485–90.
28. Oosterlinck W., Kirkali Z., Sylvester R.J. et al. Sequential chemo-immunotherapy with Mitomycin C (MMC) and bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus BCG alone in patients with carcinoma in situ (CIS) of the urinary bladder. Results of EORTC GU Group randomized phase II study 30993. *Eur Urol Suppl* 2010;9(2):91, abstr 189.
29. Moutzouris G., Lykourinas M., Malourovass D. et al. Prospective, randomized, comparative study of high dose intravesical epirubicin versus BCG for prophylaxis in intermediate risk superficial bladder tumors. *Eur Urol Suppl* 2007;6(2):171.
30. Friedrich M.G., Pichlmeier U., Schwaibold H. et al. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52(4): 1123–30.
31. Gallagher B.L., Joudi F.N., Maymí J.L., O'Donnell M.A. Impact of Previous Bacille Calmette-Guérin Failure Pattern on Subsequent Response to Bacille Calmette-Guérin Plus Interferon Intravesical Therapy. *Urology* 2008; 71:297–301.
32. Kaasinen E., Wijkström H., Malmström P.-U. et al. Alternating Mitomycin C and BCG instillations alone versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Europ Urol* 2003;43:637–45.
33. Droller M.J. Urothelial tumors. American cancer society. Atlas of clinical oncology. 2004 BC Decker Inc Hamilton. London.
34. Van der Meijden A.P., Sylvester R.J., Oosterlinck W. et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumours 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.
35. Rischmann P., Colombi M., Saint F. et al. Prophylactic ofloxacin to improve tolerance of BCG intravesical instillations: a randomised prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study in patients with mid to high risk superficial bladder tumours. *Eur Urol Suppl* 2005;4(3):219. No 868.
36. Autorino R., De Sio M., Perdonà S. et al. short-term administration of prulifloxacin represent a reasonable strategy in the prevention of intravesical bcg-induced to xicity? *Eur Urol Suppl* 2009; 8(4):283No 650.
37. Serretta V., Ruggirello A., Scuto F. et al. Can single dose prulifloxacin improve patients' compliance to bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy? *Eur Urol Suppl* 2010;9(2):92, abstr 191.
38. Persad R., Lamm D., Brausi M. et al. Current approaches to the management of non-muscle invasive bladder cancer: comparison of current guidelines and recommendations. *Eur Urol Suppl* 2008;7(10):637–50.
39. Lockyer C.R.W., Sedgwick J.E.C., Gillat D.A. Beware the BCG failures: a review of one institution's results. *Eur Urol* 2002;42:542–6.
40. Gattegno B. T1G3 Bladder Cancer: Conservative Management or Cystectomy? *Eur Urol* 2004;45:399–400.
41. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001; 166(4):1296–9.
42. Herr H.W., Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706–8.
43. Skinner E.C. The best treatment for high-grade T1 bladder cancer is cystectomy. *Urol. Oncol* 2007;25:523–5.
44. Witjes A. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: Does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol* 2009;27:322–4.
45. Brian L. Gallagher, Fadi N. et al. Impact of previous Bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to Bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008; 71:297–301.
46. Lee C.T., Montie J.E., Zhang Y.X. et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in cT1 bladder cancer. *J Urol* 2005;173(4):246, abstr 911. AUA Annual Meeting, Program Abstracts. San Antonio. AUA 2005. May 21–26, abstr № 911.
47. Denzinger S., Fritsche H.-M., Otto W. et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;52(1):146–52.
48. Masood S., Sriprasat S., Palmer J.H. et al. T1G3 bladder cancer — indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2004;36:41–4.
49. Malavaud B. T1G3 Bladder Tumours: The case for radical cystectomy. *Eur Urol* 2004;45:406–10.
50. Palou J., Gaya J.M., Sylvester R. et al. Prognostic factors for recurrence and progression in T1G3 bladder cancer treated with BCG: CIS in the prostatic urethra and gender. *Eur Urol Suppl* 2009; 8(4):285. No 658.
51. Montesino-Semper M., Madero-Jarabo R., Solsona-Narbón E. et al. Treatment of carcinoma in situ of the bladder associated or not associated to non-muscle invasive transitional carcinoma using two different BCG doses: The standard or one-third dose. A five year follow-up. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(2):9, abstr 188.
52. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al. Effect of age on treatment outcome and tolerance in patients with stage Ta T1 papillary carcinoma of the bladder treated with maintenance bacillus Calmette-Guerin: Results of EORTC GU Group study 30911. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):285. No 659.