

# Поддерживающая внутривезикулярная 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](mailto: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 внутривезикулярных 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 метаанализы продемонстрировали, что поддерживающая терапия (ПТ) вакциной БЦЖ превосходит и внутривезикулярную 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 Та или Т1 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. Nap 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 метаанализов 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 инстилляций 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 (IBCГ), Первая международная консультативная группа по опухолям мочевого пузыря (FICBT) и Американская урологическая ассоциация [18–21]. По мнению Европейской ассоциации урологов, 3 последовательно проведенные еженедельные инстилляций обеспечивают максимальный иммунный ответ; ПТ рекомендуется проводить в течение как минимум 1 года [19].

В большинстве клинических исследований и метаанализов 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 исследовании 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. Ricard 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<sub>1-3</sub>) 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 инстилляций 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 инстилляцию 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.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Reichert D.F., Lamm D.L. Long term protection in bladder cancer following intravesical immunotherapy. *J Urol* 1984; 132:570–3.
17. 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.
18. 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=843082c98dc9c03ed6c6863583e7735217f>.
19. 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.
20. 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.
21. Soloway M.S., editor. International consultation on bladder tumours. *Urology* 2005;66 (Suppl 1):1–125.
22. Martinez-Pineiro J.A., Flores N., Isorna S. et al., for CUETO (Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico). 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.
23. 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-Guérin 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-Guérin 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-Guérin 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 Wietersheim 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. Krega 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-Guérin 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.