

Η ενδοκυστεϊκή ανοσοθεραπεία με BCG

Τι μας δείχνουν οι μελέτες μέχρι σήμερα;

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η τέταρτη σε συχνότητα κακοήθεια μεταξύ των ανδρών στο Δυτικό κόσμο, μετά τον καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Όμως, η μεγάλη συχνότητα υποτροπών τον καθιστά πιθανώς τον πιο διαδεδομένο καρκίνο από τους τέσσερις και σίγουρα τον ακριβότερο στη θεραπεία ανά ασθενή¹. Περίπου 5% των θανάτων από καρκίνο στους ανθρώπους οφείλονται στο ουροθηλιακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η υψηλή συχνότητα υποτροπών των επιφανειακών ουροθηλιακών καρκινωμάτων της κύστης αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό δίλημμα για το γιατρό, ένα βασανιστικό πρόβλημα για τον ασθενή και ένα σοβαρό οικονομικό πρόβλημα για την κοινωνία². Η ενδοκυστεϊκή έγχυση ζώντων εξασθενημένων στελεχών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης BCG αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα θεραπείας για την προφύλαξη της υποτροπής και της πρόοδου της νόσου σε ασθενείς με μη διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης και καρκίνο in situ, καθώς και για τη θεραπεία ασθενών που έχουν ήδη εμφανίσει υποτροπή της νόσου³.

Η ιστορία του BCG

Το BCG δεν είναι νέο φάρμακο. Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Albert Calmette και Camille Guirin το 1921 για την προστασία νεογέννητων από μητέρες που έπασχαν από φυματίωση. Από τότε πάνω από ένα δισεκατομμύριο παιδιά σ' όλο τον κόσμο έχουν εμβολιαστεί με BCG⁴. Η ενδοκυστεϊκή χορήγηση BCG προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Alvaro Morales (1976), ο οποίος ανέφερε ότι η ενδοκυστεϊκή έγχυση BCG ελάττωσε σημαντικά τις υποτροπές των όγκων της κύστης σε 9 ασθενείς, προκαλώντας τοπική ανοσοδιέγερση⁵. Το 1980 ο Lamm δημοσίευσε την πρώτη μελέτη, που έδειχνε ότι το BCG ελάττωσε τις υποτροπές του καρκίνου της κύστης⁶. Το 1990 το FDA ενέκρινε τη χορήγηση του BCG στην αντιμετώπιση του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης⁷.

Μηχανισμός δράσης του BCG

Ο μηχανισμός δράσης του BCG στο βλεννογόνο της κύστης δεν είναι επακριβώς γνωστός, αλλά γενικά θεωρείται ότι προκαλεί μια σύνθετη τοπική ανοσοολογική αντίδραση, στην οποία εμπλέκονται τόσο το κυτταρικό, όσο και το χυμικό σκέλος της ανοσίας⁸. Προκαλεί αύξηση της κυτταροτοξικότητας των μακροφάγων, ενεργοποίηση της ειδικής δράσης των T ημφοκυττάρων φυσικών φονέων (NK), ενεργοποίηση ημφοκυττάρων και παραγωγή κυττοκινών από τα βοηθητικά T κύτταρα (TFNa, IL2, INFa, INFy 5-7). Η αντινεοπλασματική δράση των μεταβολιτών αυτών παίζει καθοριστικό ρόλο για την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων^{9,10}.

Οι οδηγίες για τη χορήγηση του BCG περιλαμβάνουν: Η έναρξη γίνεται τουλάχιστο 2 εβδομάδες μετά τη διουρηθρική αφαίρεση του νεοπλασματος και όχι εφόσον υπάρχει αιματοουρία, χορηγείται μόνο επί αρνητικής καλλιέργειας ούρων, αναστέλλεται η έγχυση μετά από τραυματικό καθετηριασμό της κύστης και συνιστάται η έγχυση του φαρμάκου με την ελάχιστη δυνατή πίεση¹¹. Ο ασθενής περιορίζει τη λήψη υγρών και δεν καταναλώνει καφεϊνούχα ποτά 4 ώρες πριν την έγχυση, ώστε να μπορέσει να κρατήσει το φάρμακο στη κύστη του για 2 ώρες. Στο διάστημα αυτό είναι καλό να αλλιάζει θέση κάθε 15-20 λεπτά, ώστε το φάρμακο να έρθει σε επαφή με όλη την επιφάνεια της κύστης.

Η θεραπεία εισαγωγής του BCG ακολουθεί και σήμερα το εμπειρικό σχήμα που ο Morales εφάρμοσε προ 30ετίας, των 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων, παρά το ότι έχουν δοκιμαστεί μερικές τροποποιήσεις. Όμως στη θεραπεία συντήρησης ακολουθούνται διάφορα σχήματα, που κυμαίνονται από 10 εγχύσεις μέσα σε διάστημα 18 εβδομάδων, μέχρι 30 εγχύσεις σε διάστημα 3 χρόνων¹². Η βέλτιστη συχνότητα και διάρκεια της θεραπείας συντήρησης παραμένει άγνωστη. Βασισμένη στην έκταση της ενδοκυστεϊκής ανοσοολογικής αντίδρασης προτείνεται η χορήγηση 3 συνεχών εβδομαδιαίων εγχύσεων, μια βδομάδα μετά την κυστεοσκόπηση του τριμήνου και εξαμήνου και στη συνέχεια τον 12°, 18°, 24°, 30° και 36° μήνα, που παρέχει τη μέγιστη ανταπόκριση¹³.

Η υπεροχή του BCG

Ήδη από το 1992 και από πολλές μελέτες ήταν γνωστό ότι οι

I. Δημητριάδης¹, Α. Ντάφος²
¹Διευθυντής, ²Ειδικευόμενος Ουρολόγος,
 Ουρολογική Κλινική, Αχιλλοπούλειο
 Γενικό Νοσοκομείο Βόλου

ασθενείς που δεν ακολουθούσαν ένα θεραπευτικό σχήμα μετά τη διουρηθρική αφαίρεση επιφανειακών όγκων της κύστης υποτροπιάζαν σε διάστημα ενός έτους από την επέμβαση σε ποσοστό 55%, σε αντίθεση με το 30% των υποτροπών μετά θεραπεία με BCG¹⁴. Την ίδια χρονιά ο Lamm δημοσίευσε τα αποτελέσματα των μελετών του για την αποτελεσματικότητα του BCG στο καρκίνωμα in situ, σύμφωνα με τα οποία η ενδοκυστεϊκή χορήγηση BCG οδηγεί σε πλήρη ανταπόκριση, σε ποσοστό 83-93%¹⁵.

Τέσσερις μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση BCG μετά από διουρηθρική αφαίρεση είναι ανώτερη απ' ό,τι η διουρηθρική αφαίρεση μόνη της ή η διουρηθρική αφαίρεση και χημειοθεραπεία στην πρόληψη των υποτροπών των TaT1 όγκων (level of evidence: 1a)^{16,17,18,19}. Δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η θεραπεία με BCG εμποδίζει ή τουλάχιστον καθυστερεί τον κίνδυνο πρόοδου της νόσου (level of evidence: 1a)^{20,21}. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της EAU συνιστούν σαν αρχική επιλογή για τους μη διηθητικούς όγκους υψηλής κακοήθειας, μετά τη διουρηθρική εκτομή, τις ενδοκυστεϊκές εγχύσεις BCG²². Μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων μελετών έχουν δείξει την υπεροχή των ενδοκυστεϊκών εγχύσεων BCG έναντι της mitomycin C στην πρόληψη των υποτροπών της νόσου^{20,23}.

Ανεπιθύμητες εκδηλώσεις

Το BCG φαίνεται να είναι πολύ αποτελεσματικό, παρουσιάζει όμως αυξημένη τοξικότητα. Οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις διακρίνονται σε:

- Τοπικές, όπου συγκαταλέγονται η συχνουρία και το αίσθημα καύσου ή πόνου κατά την ούρηση, η αιμορραγική κυστίτιδα, η ρικνή κύστη, η ουρηθρική απόφραξη, η επιδυμιτίδα και η ορχεοεπιδυμιτίδα, η συμπτωματική κοκκιωματώδης προστατίτιδα, καθώς και η πνευμονοφρίτιδα όταν συνυπάρχει κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση.
- Συστηματικές, όπου περιλαμβάνονται ο πυρετός, το ρίγος, οι νυκτερινές εφιδρώσεις, η γενική αδιαθεσία, οι αρθραλγίες και μυαλγίες και η συστηματική TBC^{24,25}. Στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζονται καθημερινά μελέτες με διάφορα περιστατικά ανεπιθύμητων εκδηλώσεων μετά από ενδοκυστεϊκή χορήγηση BCG. Αναφέρουμε ενδεικτικά: παροδική ανουρία που απαιτεί νεφροστομία²⁶, οστεομυελίτιδα²⁷ και σήψη και ανεπάρκεια πολυηπιλών οργάνων²⁸. Όμως, με την αυξανόμενη εμπειρία από τη χορήγηση BCG οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις φαίνεται να είναι λιγότερες και λιγότερο σοβαρές. Οι σοβαρές παρενέργειες συναντώνται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών και μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων (level of evidence: 2)²⁹.

Μειωμένες δόσεις του BCG

Λόγω των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων έχουν παρουσιαστεί αρκετές μελέτες που προτείνουν διαφορετικές μειωμένες δόσεις του BCG. Το επιδιωκόμενο απ' όσες αυτές τις μελέτες είναι να φανεί πως η ελάττωση της δόσης μπορεί να ελαττώσει την τοξικότητα του BCG χωρίς να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Τέτοιες είναι οι μελέτες των Agrawal και συνεργατών από την Ινδία³⁰, καθώς και μία πολυκεντρική ισπανική μελέτη³¹ που καταλήγουν στο ότι η ελάττωση της δόσης στο 1/3 είναι το ίδιο αποτελεσματική όσον αφορά στην πρόοδο της νόσου σε ασθενείς με υψηλό κινδύνου T1G3 και Tis καρκίνους, αλλά με σημαντικά μειωμένη τοξικότητα. Παρόλα αυτά, και αυτοί συστήνουν την πλήρη δόση όταν υπάρχουν πολυηπιλιοί όγκοι. Ο Ojeda και συνεργάτες προτείνουν επίσης πρόσφατα σαν καταλληλότερη δόση του BCG το 1/3 της πλήρους δόσης³².

Όμως, μπορούμε να πούμε ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί η βέλτιστη δόση, τόσο για τη θεραπεία εισαγωγής, όσο και για τη θεραπεία διατήρησης³³.

Συνδυασμός BCG με άλλα φάρμακα

Για την ελάττωση της τοξικότητας και την πιθανή βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του BCG έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού με άλλα φάρμακα. Τέτοια είναι μια μελέτη από το Μάαστριχτ συνδυασμού

του BCG με ισονιαζίδη, χωρίς όμως ελάττωση των παρενεργειών³⁴. Επίσης, μελέτη συνδυασμού χημειο-ανοσοθεραπείας με επιρουμπικίνη και BCG που δεν έδωσε καλά αποτελέσματα³⁵, όπως και η φάση 3 μελέτη με διαδοχική χορήγηση μιτομυκίνης C και BCG που δεν έδωσε σημαντικές διαφορές στην τοξικότητα και στην αποτελεσματικότητα από την μονοθεραπεία^{36,37}.

Τέλος, υπάρχουν μελέτες συνδυασμού του BCG με ιντερφερόνες, με ελαττωμένη δόση του BCG στο 1/3 της κανονικής, που προτείνονται και για βελτίωση της αποτελεσματικότητας μετά από υποτροπή με μονοθεραπεία. Για παράδειγμα, σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσεως 2 με 467 ασθενείς, στους οποίους το BCG είχε αποτύχει, χορηγήθηκε BCG σε χαμηλή δόση μαζί με IFN-α³⁸. Μετά από 24 μήνες μέση παρακολούθηση, το 45% παρέμεινε ελεύθερο όγκου. Οι μελέτες αυτές πάντως δεν είναι πείσει ώστε να περιληφθεί η χορήγηση BCG με ιντερφερόνη στα guidelines της Ευρωπαϊκής ή της Αμερικάνικης Ουρολογικής Εταιρείας^{39,40,41}.

BCG και στατίνες

Η υπερλιπιδαιμία είναι πολύ συχνή στο γενικό πληθυσμό και ως εκ τούτου στους ασθενείς με καρκίνο της κύστης και θεωρείται σαν ένας θεραπεύσιμος παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Για την αντιμετώπισή της συχνά χορηγούνται στατίνες που θεωρούνται γενικά ασφαλή φάρμακα. Μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το Δεκέμβριο του 2006 στο New England Journal of Medicine ανέφερε ότι η λήψη στατινών για την υπερλιπιδαιμία έβαζε σε κίνδυνο πρόοδου της νόσου ασθενείς με επιφανειακό όγκο κύστης και θεραπεία με BCG⁴². Αυτά τα ευρήματα όμως ανατράπηκαν σύντομα, τον Μάρτιο του 2007, με μια άλλη μελέτη και αυτή στο New England Journal of Medicine, όπου Ουροογκολόγοι απ' το MD Anderson's έλεγξαν τη χρήση στατινών με ταυτόχρονη θεραπεία με BCG σ' ένα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, καταλήγοντας στο ότι δεν υπήρχε διαφορά στην πρόοδο της νόσου, είτε οι ασθενείς ελάμβαναν αρχική μονοθεραπεία με BCG, είτε αρχική και θεραπεία συντήρησης⁴³. Ως εκ τούτου, θα πρέπει οι θεράποντες Ουρολόγοι να θεωρήσουν τα μέχρι τώρα δεδομένα ανεπαρκή, ώστε να συστήσουν διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες για την αποτυχία στην ενδοκυστεϊκή ανοσοθεραπεία με BCG;

Σύμφωνα με μια μελέτη από τη Γαλλία που ανέλυσε όλες τις αντίστοιχες μελέτες της τελευταίας 25ετίας, δεν βρέθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την ανταπόκριση των όγκων της κύστης στην ενδοκυστεϊκή θεραπεία με BCG⁴⁴.

Υπάρχουν, όμως, αυξανόμενες ενδείξεις ότι ανοσοολογικοί παράγοντες πιθανόν να προβλέπουν την ανταπόκριση στο BCG. Έτσι, για παράδειγμα το 2007 βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της χαμηλής έκφρασης της HSP90 (<40%) και της μη ανταπόκρισης στο BCG, κάτι που μπορεί να οδηγήσει στην πρόταση πρώιμης κυστεκτομής στους ασθενείς υψηλού κινδύνου⁴⁵. Την ίδια χρονιά βρέθηκε σημαντικά χαμηλή έκφραση των υποδοχέων των κυττάρων NK (φυσικών φονέων), NKp30, NKp44 και NKp46 σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην ενδοκυστεϊκή θεραπεία με BCG⁴⁶. Τα θετικά αποτελέσματα από μεγάλης προοπτικές μελέτες θα επιτρέψουν την εφαρμογή του ελέγχου των ανοσοολογικών παραγόντων στην κλινική πράξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Αν και το BCG είναι πολύ αποτελεσματική θεραπεία, υπάρχει συμφωνία ότι δεν πρέπει όλοι οι ασθενείς με μη διηθητικό καρκίνο της κύστης να αντιμετωπίζονται με BCG, λόγω της αυξημένης τοξικότητάς του. Τελικά, η επιλογή της θεραπείας θα εξαρτηθεί από τον κίνδυνο υποτροπής και πρόοδου της νόσου που εμφανίζει ο κάθε ασθενής. Έτσι, η χρήση του BCG δεν θα αλλιάξει τη φυσική πορεία της νόσου σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής και πρόοδου της νόσου και μπορεί να θεωρηθεί υπερβολική. Το BCG ενδείκνυται:

- σε περίπτωση παρουσίας καρκινώματος in situ στην ουροδόχο κύστη και
 - σε ασθενείς με όγκους υψηλού κινδύνου πρόοδου της νόσου, όπου δίνεται πάντα και σαν θεραπεία διατήρησης.
- Οι ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου όγκους της κύστης επωφελούνται από τη θεραπεία με BCG, είτε όταν δεν ανέχονται τη χημειοθεραπεία, είτε όταν εξακολουθούν να υποτροπιάζουν παρά τις επανειλημμένες εγχύσεις με χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η

αποτυχία της ενδοκυστικής χημειοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει στη λήψη απόφασης χορήγησης BCG, ακόμη και σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι όμως παρουσιάζουν υποτροπές.

Βιβλιογραφία

- Avritscher EB, et al: Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology* 2006 Sep; 68(3):549-53.
- Jemal A, et al: Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8.
- Suzuki S, et al: *Int J Clin Oncol* 2002; 7:289-293.
- Fine PEM, Carneiro IAM, Milstein JB, Clements CJ. (1999). Issues relating to the use of BCG in immunisation programmes. Geneva: WHO.
- Morales A, Eldinger D and Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *L Urol* 1976; 116:180.
- Lamm DL, et al: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980 Jul; 124(1):38-40.
- FDA Clears PACIS (TM) BCG for Bladder Cancer: Immunotherapy Drug Licensed for Marketing in the U.S. by UroCor And Manufactured by BioChem Pharma 1990.
- Kelley DR, et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results. *J Urol* 1985 Jul; 134(1):48-53.
- Poppas DP, et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin induces the antiangiogenic chemokine interferon-inducible protein 10. *Urology* 1998 Aug; 52(2):268-75; discussion 275-6.
- De Reijke TM, et al. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer; processing, stability and prognostic value. *J Urol* 1996; 155:477.
- Rischmann P, et al. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol* 2000; 37(suppl.) 1:33-6.
- Zlotta AR, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37(4):470-477.
- Lamm DL, 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(4):1124-1129.
- Morales A. From the 19th to the 21st centuries: BCG in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21(suppl.) 2:2-6.
- Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992 Aug; 19(3):499-508.
- Shelley MD, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guirin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88(3):209-216.
- Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guirin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6):1216-1223.
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1):90-95.
- Shelley MD, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guirin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93(4):485-490.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168(5):1964-1970.
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4):682-687.
- Oosterlinck W, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002 Feb; 41(2): 105-12.
- Bohle A, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90-95.
- Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. (Review) *Urol Clin North Am* 1992; 19:565-572. PMID: 1636240 UI: 92343129.
- Berry DL, et al. Local toxicity patterns associated with intravesical bacillus Calmette-Guerin: A Southwest Oncology Group Study. *Int J Urol.* 1996 Mar; 3(2):98-100; discussion 101.
- Kaneko T, et al. Transient anuria requiring nephrostomy after intravesical bacillus Calmette-Guirin instillations for superficial bladder cancer. *Int J Urol* 2006 Mar; 13(3):294-5.
- Nemeth J, et al. Bone marrow infection with bacillus Calmette-Guirin (BCG) after intravesical immunotherapy. *Wien Klin Wochenschr* 2008 Feb; 120(3-4):121-123.
- Elmer A, et al: Sepsis and multiple organ failure after BCG-instillation for bladder cancer. *Internist (Berl)* 2004 Aug; 45(8):935-9.
- Van der Meijden AP, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003 Oct; 44(4):429-34.
- Agrawal MS, et al: The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette Guirin in superficial bladder transitional cell carcinoma. *Urology* 2007 Dec; 70(6):1075-8.
- Club Urologico Epañol de Tratamiento Oncológico (CUETO). 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 Oct; 174(4 Pt 1):1242-7. Comment in: *J Urol.* 2006 May;175(5):1960; author reply 1960-1.
- Ojea, 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 Nov; 52(5):1398-406.
- Zlotta AR, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? *Eur Urol* 2000; 37(4):470-477.
- Van der Meijden AP, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001 Aug; 166(2):476-81.
- Keilchi Tozawa, et al. Intravesical Combined Chemolmmunotherapy with Epirubicin and Bacillus Calmette-Guirin Is Not Indicated for Superficial Bladder Cancer. *Urol Int* 2001; 67:289-292.
- Witjes JA, et al. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1999 May; 161(5):1582-3.
- Erkki Rintala, et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder Group. *J Urol* 1996 Jul; 156(1):56-9; discussion 59-60.
- Joudi FN, et al: Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guirin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006 Jul-Aug; 24(4):344-8.
- Beldegren AS, et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol* 1998 Jun; 159(6):1793-801.
- Lam JS, et al. Bacillus Calmete-Guirin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol* 2003 Sep-Oct; 21(5):354-60.
- O' Donnell MA, et al. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol* 2001 Oct; 166(4):1300-4, discussion 1304-5.
- Hoffmann P, et al. Use of Statins and Outcome of BCG Treatment for Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2705-2707, Dec 21, 2006.
- Kamat AM, et al. Statins and the Effect of BCG on Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1276-1277, Mar 22, 2007.
- Saint F, et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after Bacillus Calmette-Guirin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003 Apr; 43(4):351-60; discussion 360-1.
- Lebret T, et al. HSP90 expression: a new predictive factor for BCG response in stage Ta-T1 grade 3 bladder tumours. *Eur Urol* 2007 Jan; 51(1):161-6; discussion 166-7.
- Yutkin V, et al. The expression level of ligands for natural killer cell receptors predicts response to bacillus Calmette-Guerin therapy: a pilot study. *J Urol* 2007 Dec; 178(6):2660-4.