

INTRAVEZIKÁLNÍ LÉČBA NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

INTRAVESICAL THERAPY OF URINARY BLADDER TUMOURS

přehledový článek

**Viktor Soukup, Otakar Čapoun,
Michael Pešl, Zuzana Feherová,
Tomáš Hanuš**

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Došlo: 19. 12. 2013.

Přijato: 24. 1. 2014.

Kontaktní adresa

MUDr. Viktor Soukup, Ph.D.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: viktor.soukup@seznam.cz

Práce byla podpořena grantem TIP ČR
FR-TI3/666.

Střet zájmů: žádný.

Souhrn

Soukup V, Čapoun O, Pešl M, Feherová Z, Hanuš T. Intravezikální léčba nádorů močového měchýře

Adjuvantní intravezikální léčba je podle současných doporučených postupů indikována u každého pacienta se svalovinu detruzoru neinfiltrojícím karcinomem močového měchýře. U pacientů s nízkým rizikem formou jednorázové bezprostřední instilace, v ostatních rizikových skupinách formou další následné instilační léčby ve smyslu intravezikální chemoterapie či intravezikální léčby vakcínou BCG. Indikace k intravezikální léčbě by měla vycházet z určení individuálního rizika recidivy a progresu nádoru. Jednorázová instilace cytostatika bezprostředně po transuretrální resekci tumoru by měla být podána u všech pacientů, kde předpokládáme nádor s nízkým a středním rizikem. U pacientů s nízkým rizikem tumoru Ta je tento způsob adjuvantní

léčby dostatečný. U všech ostatních pacientů by měla navázat další následná intravezikální léčba – u nemocných se středně rizikovým nádorem adjuvantní instilační léčba vakcínou BCG v plné dávce a délce podávání 1 rok či adjuvantní intravezikální chemoterapie v délce trvání do 1 roku. Pacienti s vysokým rizikem by měli být léčeni intravezikální instilační léčbou vakcínou BCG v plné dávce a délce trvání 1–3 roky. U pacientů s vysokým rizikem progresu je možné uvážit neodkladnou radikální cystektomii jako alternativu k instilační léčbě. U pacientů refrakterních k léčbě vakcínou BCG by měla být provedena radikální cystektomie.

Klíčová slova:

nádor močového měchýře, adjuvantní instilační léčba, intravezikální chemoterapie, BCG, recidiva, progresu.

Summary

Soukup V, Čapoun O, Pešl M, Feherová Z, Hanuš T. Intravesical therapy of urinary bladder tumours

According to current guidelines, intravesical treatment should be offered to every patient with non-muscle invasive bladder cancer. The type of intravesical therapy should be based on the risk of recurrence and progression. In patients with low risk Ta tumours, a single intravesical instillation, immediately following resection, is recommended. A full course of intravesical chemotherapy or BCG instillation is recommended in all remaining risk groups. In patients with intermediate-risk tumours, one immediate post-resection administration of intravesical chemotherapy should be followed by one year of full course BCG treatment, or additional intravesical chemotherapy for a maximum of one year. In patients with high-risk tumours, full-dose intravesical BCG for

1–3 years should be administered. In tumours with a high risk of progression, immediate radical cystectomy should be considered. In BCG refractory tumours, a radical cystectomy should be performed as well.

Key words:

urinary bladder tumours, adjuvant intravesical therapy, intravesical chemotherapy, BCG, recurrence, progression.

ÚVOD

Karcinom močového měchýře (KMM) je nejčastější malignitou močového traktu, u mužů patří mezi 7. nejčastější, u žen mezi 17. nejčastější karcinom s incidencí 27 na 100 000 u mužů a 6 na 100 000 u žen (1).

Přibližně 75 % pacientů má v době diagnózy nádor ohraničený na sliznici (Ta, TIS) nebo dosahující hloubkou své invaze do podslizničního vaziva (T1). Tato skupina nádorů močového měchýře je označována jako svalovinu detrusoru neinvazivní karcinomy močového měchýře (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC). Lze je kompletně odstranit transuretrální resekci (TUR) a je pro ně charakteristická vysoká četnost recidiv v pooperačním období, která v nejrizikovější skupině NMIBC v rámci dlouhodobého sledování dosahuje až 80 % (2). Adjuvantní intravezikální léčba navazuje na transuretrální resekci s cílem snížit vysokou četnost recidiv a možnost nádorové progresse. Pro volbu vhodné adjuvantní intravezikální léčby je zásadní zařazení pacienta do příslušné skupiny podle rizika recidivy a progresse tumoru močového měchýře.

ODHAD RIZIKA RECIDIVY A PROGRESSE Ta, T1 UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

V praxi je zřejmé, že NMIBC představují onemocnění s velmi heterogenním průběhem. Na jedné straně stojí nádory s minimálním maligním potenciálem a na druhé straně agresivní povrchové nádory, které přes intenzivní

lokální léčbu záhy přecházejí do infiltrující formy. Předpověď průběhu onemocnění již v době diagnózy je základním problémem léčby NMIBC.

Analýzou individuálních dat 2596 pacientů s Ta, T1 nádory močového měchýře zařazených do sedmi studií EORTC (the European Organization for Research and Treatment of Cancer) bylo určeno šest klinických prognostických faktorů, které je možné získat během transuretrální resekce a při následném patologickém vyšetření preparátu. Mezi ně patří: počet nádorů, velikost nádoru, počet předchozích recidiv, hloubka nádorové invaze (kategorie T), míra histologické diferenciace (nádorový grade) a přítomnost tumoru *in situ* (TIS). Výše uvedené faktory patřily mezi nejvýznamnější pro odhad budoucího chování nádoru a daly vzniknout hodnoticímu systému a tabulkám rizika, s jejichž pomocí lze získat odhad chování nádoru v krátkodobém i dlouhodobém horizontu u individuálního pacienta (2).

Určitým problémem je, že standard léčby je v současnosti částečně odlišný ve srovnání s dobou, kdy byly realizovány EORTC studie, jejichž analýzou vznikly tabulky rizika. Pacienti nebyli léčeni udržovací léčbou vakcínou BCG a nebyla u nich prováděna druhá doba transuretrální resekce. Oba postupy totiž dokážou zlepšit prognózu nemocných.

Nově byl publikován hodnotící systém a tabulky rizika pro pacienty léčené vakcínou BCG. Vznikl analýzou dat srovnávající různé způsoby podání vakcíny BCG v rámci studií CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Hodnotící systém je založen na sedmi prognostických faktorech: pohlaví, věku, počtu předchozích recidiv, počtu nádorů, kategorii T, přítomnosti TIS, míře

histologické diferenciaci (3). Odhad rizika recidivy pomocí těchto tabulek je nižší než ten, který získáme z EORTC tabulek. Důvodem je zřejmě vyšší účinnost intravezikální léčby vakcínou BCG ve srovnání s intravezikální chemoterapií.

Mezi další významné klinické prognostické faktory u podskupiny pacientů s T1G3 nádory léčenými vakcínou BCG patří ženské pohlaví a nálezy TIS v prostatice uretře u mužů (4).

Pro individuální odhad rizika v určitých časových intervalech od operace je doporučeno použití EORTC tabulek rizika. Z EORTC tabulek rizika vychází i rozdělení do tří rozdílných rizikových skupin v doporučených postupech Evropské urologické společnosti pro diagnostiku a léčbu NMIBC (5) (tab. 1).

JEDNORÁZOVÁ BEZPROSTŘEDNÍ POOPERAČNÍ INTRA VEZIKÁLNÍ INSTILACE CYTOSTATIKA

Jednorázové intravezikální podání cytostatika bezprostředně po transuretrální resekci dokáže zahubit nádorové buňky uvolněné během výkonu, současně se předpokládá i určitý účinek na reziduální nádorové buňky v místě resekce či na drobné přehlédnuté a neošetřené nádory (6–9). V původní meta-analýze sedmi randomizovaných studií bylo oproti pouhému sledování po TUR prokázáno významné snížení četnosti recidiv ve prospěch jednorázové instilace cytostatika, absolutní rozdíl činil 11,7 %. Určitým nedostatkem je fakt, že většina hodnocených pacientů (> 80 %) měla solitární nádor, rovněž nešlo o meta-analýzu z indivi-

duálních dat pacientů, a přesnou dobu do recidivy tak nebylo možné hodnotit (10). Podobný účinek jednorázové instilace byl zjištěn i ve dvou novějších randomizovaných studiích (11, 12). Největší vliv jednorázové instilace byl zaznamenán u skupiny pacientů s nejmenší pravděpodobností recidivy – u pacientů s primozáchytem nádoru, se solitárním a malým nádorem.

Při hodnocení jednotlivých cytostatik byl příznivý účinek zaznamenán u podání mitomycinu C, doxorubicinu i epirubicinu, přímé srovnání jednotlivých preparátů však dosud není k dispozici (10).

Jednorázová instilace může mít příznivý vliv i u pacientů, u kterých se naváže dalšími ambulantními výplachy ve smyslu pokračovací intravezikální chemoterapie (13, 14). U pacientů, kde nebyla jednorázová instilace bezprostředně po TUR podána, dokáže dostatečné množství výplachů močového měchýře v rámci odložené instilační léčby rovněž zahubit uvolněné nádorové buňky a snížit pravděpodobnost recidivy (8, 13, 14). Nicméně je pravděpodobné, že jakékoliv schéma odložené instilační léčby má v prevenci recidiv nádoru ve srovnání s bezprostředním, jednorázovým podáním cytostatika menší účinek (8, 15). Přesné srovnání účinnosti bezprostřední jednorázové a odložené pokračovací instilační léčby však bude možné až po provedení dalších studií (5).

K implantaci uvolněných nádorových buněk a jejich překrytí extracelulární matrix dochází během několika málo hodin po transuretrální resekci. Jednorázové podání cytostatika by tedy mělo být realizováno co možná nejdříve po TUR, protože účinek podání se s dobou od výkonu snižuje (7, 16–18).

Jednorázová instilace by neměla být podána v případě hluboké resekce s podezřením na extra- či intraperitoneální perforaci močo-

Tab. 1. Rozdělení do rizikových skupin podle Guidelines EAU (5)

Table 1. Risk group stratification according to EAU Guidelines (5)

Níže rizikové nádory	primární, solitární, Ta, G1, < 3 cm, bez TIS
Středně rizikové nádory	všechny, které nespadají do kategorie s nízkým a vysokým rizikem
Vysoce rizikové nádory	jakýkoliv z níže uvedených: • T1 • G3 (high grade) • TIS • mnohočetný + recidivující + velký (> 3 cm) TaG1G2 tumor

vého měchýře či v případě výrazného krvácení vyžadující laváž močového měchýře.

Pravdou zůstává, že jednorázová instilace chemoterapie není v každodenní klinické praxi doposud běžně používána, a to i přes poměrně jednoznačná doporučení (5, 19–21).

NÁSLEDNÁ ADJUVANTNÍ INTRAVEZIKÁLNÍ INSTILAČNÍ CHEMOTERAPIE

Podle současných doporučení je podání jednorázové instilace bezprostředně po TUR dostatečnou formou adjuvantní léčby pouze u pacientů s nízké rizikovými Ta tumory. V těchto případech nemusí být až do případné recidivy onemocnění podávána žádná další adjuvantní léčba. Ve všech ostatních rizikových skupinách je tento způsob adjuvantní léčby nedostatečný z důvodu významného rizika recidivy a progresu onemocnění.

V meta-analýze jedenácti studií s 3703 pacienty léčených následnou intravezikální chemoterapií bylo srovnáním se samotnou transuretrální resekci prokázáno významné snížení relativního rizika recidivy nádoru v jednom roce sledování, a to o 44 %, což odpovídalo absolutnímu rozdílu 13–14 % mezi jednotlivými způsoby léčby (22).

Účinek intravezikální chemoterapie mitomycinem C či epirubicinem na snížení četnosti recidiv nádorů měchýře je ve srovnání s intravezikální léčbou vakcínou BCG podávanou včetně udržovací fáze významně nižší (23–25). Na druhou stranu je léčba vakcínou BCG ve srovnání s intravezikální chemoterapií spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků spojených s léčbou (25).

Doposud není jednoznačný názor na to, jak často a jak dlouho mají být instilace intravezikální chemoterapie podávány. Z dostupných dat je pouze zřejmé, že by trvání intravezikální léčby nemělo být delší než 1 rok (26).

O zvýšení účinku mitomycinu C prostřednictvím mikrovlnami indukované hypertermie (Synergo) či prostřednictvím EMDA (electromotive drug administration) není zatím dostatek dat a v doporučených postupech jsou považovány za experimentální (5). Vliv na optimální účinek intravezikální chemote-

rapie může mít pH a koncentrace instalované látky. Z tohoto úhlu pohledu je vhodné pacienty poučit, aby před plánovanou instilací omezili příjem tekutin (27, 28).

Intravezikální chemoterapie je indikována u pacientů se středně rizikovými Ta, T1 nádory močového měchýře. Alternativou u této skupiny nemocných je intravezikální imunoterapie vakcínou BCG v délce trvání 1 rok (5).

INTRAVEZIKÁLNÍ IMUNOTERAPIE VAKCÍNOU BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG)

Intravezikální léčba vakcínou BCG dokáže významně snížit pravděpodobnost recidivy NMIBC nejen ve srovnání se samotnou transuretrální resekci, ale i ve srovnání s intravezikální chemoterapií. To je zřejmé z pěti doposud provedených meta-analýz a randomizovaných studií srovnávajících účinek BCG vakcíny s kombinací epirubicin a interferon, s MMC a se samotným epirubicinem (23, 24, 29–34). Účinek na snížení četnosti recidiv byl v provedených studiích dlouhodobý. Větší účinnost BCG byla potvrzena i v sub-analýze pro samotnou podskupinu středně rizikových pacientů.

V meta-analýze z individuálních dat 2820 pacientů v devíti studiích srovnávajících účinek MMC a BCG byla BCG vakcína účinnější pouze v případě, že byla podána i udržovací léčba. U pacientů, kde byl podán jen úvodní cyklus šesti instalací BCG, byl efekt MMC v prevenci recidiv vyšší (23).

Ve dvou meta-analýzách bylo prokázáno, že intravezikální léčba vakcínou BCG dokáže snížit pravděpodobnost časné progresu nebo progresi alespoň oddálit (35, 36). Vliv BCG na četnost progresu byl poprvé prokázán v původní Sylvestrově meta-analýze 20 studií se 4863 pacienty, kde byli srovnáváni pacienti, kteří byli léčeni vakcínou BCG (z nich někteří i udržovací fází) s pacienty léčenými pouze TUR či TUR a adjuvantní intravezikální chemoterapií či TUR a jinou formou intravezikální imunoterapie než BCG. K progresi došlo ve skupině s BCG u 9,8 % pacientů, zatímco ve druhé skupině u 13,8 %. Absolutní rozdíl 4 % odpovídal snížení relativního rizika o 25 % ve prospěch BCG. Medián sledování byl však pouze

2,5 roku. Na druhou stranu významný rozdíl v četnosti progresu a v přežití nemocných nebyl zjištěn v meta-analýze individuálních dat pacientů srovnávajících BCG a MMC (23).

ZPŮSOB PODÁNÍ BCG

Indukční fáze se skládá ze šesti instilací podávaných empiricky v týdenním intervalu, jak bylo původně popsáno Moralem v roce 1976 (37). K dosažení optimálního účinku je nezbytné podání udržovací fáze (23, 35, 36). Jednoznačné doporučení stran udržovacího schématu léčby BCG vakcínou nebylo doposud stanoveno. Z analýzy dostupných dat vyplývá, že by udržovací léčba měla být delší než 1 rok, aby byla v prevenci recidivy a progresu onemocnění účinnější než intravezikální chemoterapie MMC (35). Vliv délky udržovací léčby vakcínou BCG na snížení rizika recidivy a progresu byl zkoumán v nedávno publikované velké studii EORTC. Z hlediska prevence recidiv byl ve skupině pacientů léčených plnou dávkou BCG vakcíny při srovnání udržovací léčby v délce trvání 1 a 3 roky významný rozdíl jen ve skupině nemocných s vysoce rizikovým nádorem. Ve skupině se středním rizikem tento rozdíl patrný nebyl. Stran snížení rizika progresu a celkové délky přežití nebyl rozdíl mezi pacienty léčenými 1 a 3 roky (38).

Podle dostupných dat není mezi jednotlivými kmeny významný rozdíl v účinnosti (5).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY INTRAVEZIKÁLNÍ LÉČBY VAKCÍNOU BCG

Intravezikální léčba vakcínou BCG je ve srovnání s intravezikální chemoterapií spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků (25). Vážné nežádoucí účinky se vyskytnou u méně než 5 % pacientů a ve většině případů mohou být účinně léčeny. Bylo prokázáno, že udržovací léčba není ve srovnání s indukční léčbou spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků (39). Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou důsledkem průniku léčiva do krevního oběhu. Proto by léčba intravezikálními instalacemi BCG vakcínou neměla být prováděna v prvních 14 dnech po TUR, u pacientů s makrosko-

pickou hematurií, po traumatickém cévkování a u pacientů se symptomatickou uroinfekcí.

U imunosuprimovaných pacientů by měla být BCG používána s obezřetností. Imunosuprese je považována za relativní kontraindikaci BCG, nicméně podle několika menších studií podání BCG nebylo u imunosuprimovaných spojeno a výraznějším výskytem nežádoucích účinků a vedlo ke srovnatelné účinnosti (40, 41).

OPTIMÁLNÍ DÁVKA BCG

Snížení dávky BCG na jednu třetinu vedlo ve studiích CUETO ke snížení nežádoucích účinků při zachování účinnosti léčby. Výskyt významných, systémových nežádoucích účinků se mezi skupinami s třetinovou a plnou dávkou BCG nelišil. Třetinová dávka BCG byla minimální účinnou dávkou pro středně rizikové nádory (42–44). V rámci studie EORTC nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků při srovnání léčby pacientů plnou a třetinovou dávkou BCG. Léčba třetinovou dávkou byla navíc spojena s vyšší četností recidiv, a to zejména pokud léčba trvala jen 1 rok (38).

INDIKACE K LÉČBĚ VAKCÍNOU BCG

Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků spojených s léčbou není BCG vakcína indikována u všech pacientů NMIBC. Instalace BCG nedokáže ovlivnit přirozený vývoj nádorů s nízkým rizikem. U této skupiny je považována za léčbu nadbytečnou. Pacienti s nádory s vysokým rizikem, pokud nejsou indikováni k radikální cystektomii, by měli být léčeni prostřednictvím udržovací fáze intravezikální léčby BCG v plné dávce a délce trvání 1–3 roky. Benefit snížení rizika recidivy ve 2. a 3. roce léčby by měl převážet obtíže a náklady spojené s výskytem nežádoucích účinků.

V prevenci recidiv onemocnění je ve skupině pacientů se středně rizikovým nádorem léčba BCG vakcínou s udržovací fází v délce trvání 1 rok ve srovnání s intravezikální chemoterapií účinnější. Aplikace BCG má však ve srovnání s intravezikální chemoterapií vyšší výskyt nežádoucích účinků. Z těchto důvodů

jsou podle doporučených postupů oba způsoby intravezikální léčby možné. Definitivní rozhodnutí o způsobu intravezikální léčby by mělo vycházet z individuálního rizika recidivy a progresu, účinnosti a výskytu nežádoucích účinků příslušného způsobu léčby (5).

TUMOR IN SITU

Tumor *in situ* (TIS) není možné zcela odstranit samotnou transuretrální resekci. Při histologickém průkazu TIS musí vždy následovat další léčba. Nález TIS u pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře nemění léčebnou strategii, která je daná průkazem invazivního nádoru. U pacientů s TIS a konkomitantním Ta, T1 uroteliálním nádorem by měla následovat intravezikální léčba vakcínou BCG či provedení radikální cystektomie. Na to, který ze dvou způsobů zvolit jako primární léčbu, není doposud jednoznačný názor (5).

Primární provedení radikální cystektomie pro nález TIS vede k výborným onkologickým výsledkům, nicméně u 40–50 % pacientů může jít o nadbytečný způsob léčby (45).

Kompletní odpověď na intravezikální léčbu TIS může být dosažena v případě BCG u 72 až 93 %, v případě intravezikální chemoterapie u 49 % (46–49). Nicméně až u 50 % pacientů s kompletní odpovědí dojde v budoucnu k recidivě, nezanedbatelné je rovněž riziko progresu a extravezikální recidivy (46, 48–50).

Ve srovnání s intravezikální chemoterapií vede u pacientů s TIS intravezikální léčba vakcínou BCG k významně vyššímu procentu kompletních odpovědí, vyššímu procentu pacientů, kteří zůstávají bez nemoci a významně vyššímu snížení rizika progresu. Při odděleném srovnání BCG a MMC v rámci dlouhodobého sledování byl vyšší účinek BCG vyjádřen méně, nicméně u pacientů léčených i udržovací léčbou BCG byl stále významný (51).

SELHÁNÍ INTRAWEZIKÁLNÍ LÉČBY

Pacienti s neinvazivní recidivou po léčbě intravezikální chemoterapií mohou být úspěšně léčeni intravezikální léčbou BCG. Předchozí léčba intravezikální chemoterapií nemá vliv na účinek intravezikálních instilací BCG (23).

Pacienti refrakterní k léčbě vakcínou BCG či časnou recidivou do 6 měsíců od zahájení léčby by měli být indikováni k radikální cystektomii. U pacientů s iniciální kompletní odpovědí a pozdní recidivou je možné uvážit další indukční cyklus BCG vakcíny, nicméně studií zabývajících se účinností tohoto druhu léčby je málo. Ve studii s recidivou ve formě T1 tumoru byl zaznamenán významný rozdíl v riziku progresu nádoru mezi skupinou léčenou dalším úvodním cyklem vakcíny BCG a radikální cystektomií (52). Riziko progresu s každým dalším indukčním cyklem stoupá o 7 % (53). Pravděpodobnost účinku třetího cyklu je jen 6 % (54). Léčebné okno je v tomto případě malé, odkládání radikální cystektomie může mít pro pacienta závažné následky.

ZÁVĚR

Adjuvantní intravezikální léčba je podle současných doporučených postupů indikována u každého pacienta se svalovinou detruzoru neinfiltrujícím karcinomem močového měchýře. U pacientů s nízkým rizikem formou jednorázové bezprostřední instilace, v ostatních rizikových skupinách formou další následné instilační léčby ve smyslu intravezikální chemoterapie či intravezikální léčby vakcínou BCG. Indikace k intravezikální léčbě by měla vycházet z určení individuálního rizika recidivy a progresu nádoru. Jednorázová instilace cytostatika bezprostředně po transuretrální resekci tumoru by měla být podána u všech pacientů, kde předpokládáme nádor s nízkým a středním rizikem. U pacientů s nízkým rizikovým tumorem Ta je tento způsob adjuvantní léčby dostatečný. U všech ostatních pacientů by měla navázat další následná intravezikální léčba – u nemocných se středně rizikovým nádorem adjuvantní instilační léčba vakcínou BCG v plné dávce a délce podávání 1 rok či adjuvantní intravezikální chemoterapie v délce trvání do 1 roku. Pacienti s vysokým rizikem by měli být léčeni intravezikální instilační léčbou vakcínou BCG v plné dávce a délce trvání 1–3 roky. U pacientů s vysokým rizikem progresu je možné uvážit neodkladnou radikální cystektomii jako alternativu k instilační léčbě. U pacientů refrakterních k léčbě vakcínou BCG by měla být provedena radikální cystektomie.

LITERATURA

1. **Ferlay JSH, Bray F, Forman D, et al.** GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer 2008.
2. **Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al.** Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466–477.
3. **Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al.** Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; 182: 2195–2203.
4. **Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al.** Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012; 621: 118–125.
5. **Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al.** EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013; 64: 639–653.
6. **Soloway MS, Masters S.** Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980; 46: 1158–1163.
7. **Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al.** Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol* 1989; 142: 1589–1593.
8. **Brocks CP, Büttner H, Böhle A.** Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005; 174: 1115–1118.
9. **Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al.** A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749–752.
10. **Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP.** A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–2190.
11. **Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al.** A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008; 179: 101–105.
12. **Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al.** Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009; 55: 773–780.
13. **Bouffloux C, Kurth KH, Bono A, et al.** Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1995; 153: 934–941.
14. **Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al; FinnBladder Group.** Factors explaining recurrence in patients undergoing chemo-immunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002; 42: 167–174.
15. **Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al.** The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996; 155: 1233–1238.
16. **Pode D, Alon Y, Horowitz AT, et al.** The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986; 136: 482–486.
17. **Günther JH, Jurczok A, Wulf T, et al.** Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res* 1999; 59: 2834–2837.
18. **Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al.** Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002; 167: 357–363.

19. **Burks FN, Liu AB, Suh RS, Schuster TG, Bradford T, Moylan DA, et al.** Understanding the use of immediate intravesical chemotherapy for patients with bladder cancer. *J Urol* 2012; 188: 2108–2013.
20. **Cookson MS, Chang SS, Oefelein MG, Gallagher JR, Schwartz B, Heap K.** National practice patterns for immediate postoperative instillation of chemotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012; 187: 1571–1576.
21. **Lee CT, Barocas D, Globe DR, Oefelein MG, Colayco DC, Bruno A, O'Day K, Bramley T.** Economic and humanistic consequences of preventable bladder tumors recurrences in non-muscle invasive bladder cancer cases. *J Urol* 2012; 188: 2114–2119.
22. **Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B.** Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21: 765–769.
23. **Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al.** An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247–256.
24. **Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group.** Longterm efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 766–773.
25. **Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al.** Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD006885.
26. **Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA.** The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–719.
27. **Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, et al; International Mitomycin C Consortium.** International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 597–604.
28. **Kuroda M, Niiijima T, Kotake T, et al; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group.** Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer-The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004; 45: 600–605.
29. **Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al.** A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88: 209–216.
30. **Han RE, Pan JG.** Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67: 1216–1223.
31. **Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al.** Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93: 485–490.
32. **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: 90–95.
33. **Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al.** Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. a prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol* 2010; 57: 25–31.
34. **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 TaT1 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: 260–265.
35. **Böhle A, Bock PR.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004; 63: 682–686.

36. **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: 1964–1970.
37. **Morales, A, Eidinger D, Bruce AW.** Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180–183.
38. **Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al.** Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus calmette-guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462–472.
39. **Van der Meijden AP, Sylvester RJ, 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: 429–434.
40. **Palou J, Angerri O, Segarra J, et al.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1514–1516.
41. **Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, et al.** Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol* 2006; 176: 482–485.
42. **Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al.** 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: 671–680.
43. **Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, 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: 1242–1247.
44. **Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico).** 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: 1398–1406.
45. **Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al; for the EAU Working Party on Non Musile Invasive Bladder Cancer.** EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48: 363–371.
46. **Lamm DL.** Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 499–508.
47. **Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al.** Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002; 167: 2408–2412.
48. **Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al.** Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008; 15: 309–313.
49. **Jakse G, Hall R, Bono A, et al; and members of the EORTC GU Group.** Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001; 40: 144–150.
50. **Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al.** The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009; 27: 258–262.
51. **Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al.** Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in 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: 86–92.
52. **Raj GV, Herr H, Serio AM, et al.** Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007; 177: 1283–1286.
53. **Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL.** Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220–224.
54. **Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al.** Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology* 2005; 66: 108–125.