

ARTIGO DE REVISÃO

Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga / o que sabemos até agora

J.C. Santos*, N. Rolim, T. Rodrigues, F. Lopes, R.L. Mota, A. Covita, M.J. Soares, P. Monteiro, A. Canhoto, R. Nogueira e H. Monteiro

Serviço de Urologia, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 9 de abril de 2014; aceite a 2 de setembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Instilação intravesical;
Bacilo de Calmette-Guérin;
Tumor da bexiga;
Imunoterapia

KEYWORDS

Intravesical instillation;
Bacilo de Calmette-Guérin;
Bladder cancer;
Immunotherapy

Resumo

Introdução: A terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin é uma opção válida no tratamento dos tumores uroteliais não músculo invasivos da bexiga, existindo já vários estudos publicados sobre os resultados obtidos. O objectivo deste trabalho é o de rever e compilar a informação disponível sobre esta temática.

Métodos: Foi realizada uma revisão na base de dados da PubMed com os termos principais “intravesical BCG”, “NMIBC” e “Non-Muscle Invasive Bladder Cancer”, sendo seleccionados artigos de revisão e originais em Português e Inglês. Foram apresentados os resultados em conjunto com a discussão por motivos estruturais.

Resultados e discussão: A evidência científica favorece a utilização do BCG intravesical nos tumores de risco intermédio e alto pelo seu impacto no risco de recorrência e possivelmente no de progressão. Esta terapêutica implica uma vigilância dos efeitos secundários possíveis tanto a nível local como sistémico. A sua detecção determina uma correcta atitude terapêutica e cumprimento dos esquemas recomendados.

Conclusão: A utilização de BCG intravesical é uma modalidade terapêutica com evidência clara nos tumores não músculo invasivos da bexiga. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer qual o melhor esquema de utilização e o seu mecanismo de acção.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Intravesical bacilo de Calmette-Guérin therapy for bladder tumors / what we know so far

Abstract

Introduction: The use of intravesical Bacillus Calmette-Guérin is a valid option in the treatment of non-muscle invasive bladder tumors, making it the main subject of a lot of publications. The aim of the present study is to review and consolidate the data available about this subject.

* Autor de correspondência.

E-mail: Jose.c.pereirasantos@gmail.com (J.C. Santos).

Methods: A review of the data available was made on PubMed with the keywords: “intravesical BCG” and “non-muscle invasive bladder cancer”. Original and review articles written in English or Portuguese were selected. We present the discussion alongside the results for structural purposes.

Results and discussion: Scientific evidence strongly advises in favor of BCG use on intermediate and high risk tumors, due to its impact on the recurrence and possibly on the progression rates. It is important to be watchful for possible local and systemic side effects, that when detected call for a rightful therapeutically decision alongside the recommended schemes.

Conclusion: The use of intravesical BCG with therapeutically purposes has strong evidence on the non-muscle invasive bladder tumors. More studies are needed in order to better understand the best administration scheme and its mechanism of action.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

O desenvolvimento de uma estirpe de *Micobacterium bovis* atenuada, denominada Bacilo de Calmette-Guérin / BCG (em homenagem aos seus produtores), veio revolucionar o mundo da imunoterapia. Desenvolvida no início do século XX como arma contra a Tuberculose, o BCG só mais tarde iria fazer a sua incursão no mundo da Urologia sob a forma de instilações intravesicais, após os primeiros resultados publicados por Morales em 1977¹. Rapidamente o BCG se tornou uma arma terapêutica com um lugar muito próprio no tratamento do carcinoma da bexiga, associando-se a uma diminuição da recorrência, e possibilidade de progressão, após a ressecção transuretral da neoplasia vesical, demonstrando taxas de resposta completa de 55-65%.

O mecanismo de acção ainda não se encontra totalmente esclarecido, no entanto, muito já se descortinou sobre o modo como o BCG actua no carcinoma da bexiga. Sabe-se que a instilação de BCG, de modo subcutâneo ou intravesical, desencadeia uma cascata imunológica, com activação do sistema reticulo endotelial. O bacilo é absorvido pelas células uroteliais tanto neoplásicas como saudáveis, sabendo-se que as células pouco diferenciadas captam o bacilo com maior intensidade e são mais sensíveis à resposta por ele desencadeada³. Esta ligação do bacilo às células uroteliais é mediada por fibronectinas, através da ligação de receptores da membrana bacilar (FAP- “fibronectin attachment protein”) à forma extracelular insolúvel da fibronectina⁴. O complexo FAP-fibronectina adere às integrinas na superfície celular urotelial, promovendo a sua entrada para o meio intracelular e o início da resposta imunitária⁵. A apresentação dos antigénios bacilares pelas células epiteliais é mediada pelo complexo de histocompatibilidade classe II, induzindo uma resposta celular Th1 (linfócitos T helper tipo1)⁶. Existe a activação de uma resposta inflamatória exuberante com libertação de múltiplas citocinas e formação de granulomas, resultado principalmente da resposta celular mediada pelos linfócitos T7. Sabe-se que um predomínio de activação das células Th1, com libertação de interleucinas 1, 2, 6, 8, 10 e 12, e TNF-alfa (Factor de Necrose Tumoral Alfa), está correlacionada com uma melhor resposta à terapêutica com BCG^{2,8,9}.

Actualmente a utilização do BCG está recomendada em todas as orientações internacionais. A Associação Europeia

de Urologia defende a utilização do BCG nos tumores não músculo invasivo da bexiga de alto risco e no carcinomas *in situ* (CIS), e a possibilidade de utilização nos tumores de risco intermédio¹⁰. Do mesmo modo, a Associação Americana de Urologia defende a utilização do BCG no CIS e apenas refere o benefício na diminuição da taxa de recorrência dos tumores não músculo invasivos¹¹. De notar que as últimas actualização destas orientações têm 6 anos de diferença entre si.

Assim, o objectivo deste trabalho é o de compilar, por um lado a informação disponível sobre a utilização do BCG intravesical no tratamento dos tumores não músculo invasivos da bexiga, e por outro dos efeitos secundários possíveis, assim como das atitudes terapêuticas a ter na sua presença.

Material e métodos

Uma revisão da literatura foi feita na base de dados da PubMed com os termos principais “Intravesical BCG”, “NMIBC” e “Non-Muscle Invasive Bladder Cancer”. Dos 87 artigos obtidos foram seleccionados os artigos originais e de revisão mais adequados ao tema, publicados até 2013, assim como as suas referências bibliográficas.

Resultados e discussão

Utilização do bacilo de Calmette-Guérin intravesical

O BCG para tratamento do carcinoma da bexiga é actualmente utilizado na forma de instilação intravesical. O seu desenvolvimento inicial baseou-se na cultura repetida em meios seleccionados até obter colónias sem potencial virulento. Estas colónias desenvolvidas no Instituto Pasteur foram distribuídas pelo mundo inteiro para prosseguir com a produção contínua e massiva da vacina. A partir dos anos 60, com a liofilização das diferentes linhagens de culturas foi possível continuar a sua produção de forma mais estável, com consequente preservação de património genético diferente em cada série de culturas. Desta forma, várias estirpes existem, habitualmente designadas a partir do seu local de origem, com estudos genéticos a demonstrar a sua

estrutura particular¹². Apesar de alguns estudos *in vitro* demonstrarem diferenças na resposta imunológica e potencial anti oncogénico para as diferentes estirpes, ainda nenhum estudo demonstrou diferença na eficácia *in vivo*^{13,14}.

Modo de administração

Esta terapêutica é apresentada na forma de pó liofilizado para instilação intravesical diluído em soro fisiológico. As contra indicações absolutas clássicas para a administração são a presença de hematúria macroscópica, cateterização traumática, Infecção urinária sintomática, história pessoal de sépsis por BCG, e ressecção transuretral da bexiga (RTU-V) recente (2 semanas após RTU V) (grau de recomendação C)¹⁰.

Para uma correcta administração é aconselhada restrição hídrica ligeira de modo a diminuir o volume intravesical e a facilitar a permanência do produto após a instilação. A observação de uma amostra de urina do dia deverá ser realizada de modo a excluir hematúria. Alguns centros têm como rotina a pesquisa de microhematúria em doentes transplantados ou sob imunossupressão, no entanto já existem estudos que demonstram que não há aumento do risco de efeitos secundários com o BCG nesta subpopulação, apesar de alguma perda de eficácia¹⁵.

A bexiga deverá ser esvaziada previamente á instilação. A cateterização deverá ser o menos traumática possível de modo a evitar a hematúria traumática, e com a menor quantidade possível de lubrificante. A lidocaína deverá ser evitada pelo seu efeito deletério nas colónias. A alternância de decúbitos é desnecessária no caso de uma correcta administração do fármaco. O doente deverá manter a instilação durante 2 horas, após as quais poderá ser feita a eliminação vesical.

Está recomendado que o BCG seja administrado pelo menos duas semanas após a RTU-V, já que é necessário existir uma reepitelização da bexiga para permitir o seu efeito e diminuir os efeitos secundários¹⁶. O esquema de indução adoptado por Morales ainda hoje se mantém (exceptuando a administração subcutânea concomitante) com óptimos resultados, consistindo em instilações semanais durante 6 semanas, seguidas de 6 semanas sem terapêutica. Uma avaliação endoscópica deverá ser realizada nesta altura.

Existem vários esquemas de manutenção da administração do BCG, sendo este um dos tópicos que limita mais a interpretação dos resultados de vários estudos e a sua comparação. No entanto, o esquema mais amplamente divulgado é o de Lamm¹⁷ com três administrações semanais aos 3, 6, 12, 18, 24 meses. Deverá ser sempre feita reavaliação endoscópica antes de cada ciclo de tratamento.

Eficácia e resultados provados

Desde 1977 vários trabalhos foram desenvolvidos para testar a eficácia do uso BCG no tratamento dos tumores da bexiga. Desde os primeiros resultados publicados por Morales, que demonstraram uma incidência 12 vezes menor de recidivas no grupo tratado com BCG¹⁸, vários estudos já vieram comprovar a eficácia do bacilo. Diversas metanálises já demonstraram que a utilização de BCG como terapêutica adjuvante à ressecção transuretral da bexiga (RTU-V) ob-

tém resultados superiores^{19,20}, com diminuições de 47% quando comparado com o tratamento cirúrgico isolado²¹. No entanto, a utilização de BCG intravesical acarreta efeitos secundários, levando a um intenso debate sobre quais os doentes que têm maior benefício com esta opção terapêutica.

Assumindo o score de risco de progressão e recorrência publicado pela EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)²², os tumores com baixo risco de recorrência não parecem beneficiar de terapêutica adjuvante com BCG, já que o benefício não supera os possíveis efeitos secundários que podem advir da sua utilização. Assim, a questão que se coloca é se existe outra opção terapêutica poupadora de bexiga mais eficaz ou adequada nos tumores de risco intermédio e alto.

As outras opções disponíveis poupadoras de órgão no carcinoma da bexiga são os diferentes fármacos de quimioterapia intravesical. Assim, vários estudos foram realizados com o objectivo de comparar estas duas opções terapêuticas. Ambas são eficazes a atingir uma diminuição no risco de recorrência, existindo ainda alguma controvérsia na comparação destes dois fármacos, no entanto a balança tende a favorecer o BCG.

Taxa de recidiva

A superioridade da utilização do BCG intravesical na taxa de recidiva dos tumores uroteliais da bexiga em comparação com a quimioterapia, nomeadamente com a Mitomicina C, já foi demonstrada em vários estudos²³⁻²⁵. Numa metanálise extensa publicada em 2003, Böhle et al demonstraram que a utilização de mais de 12 instilações de BCG era superior ao uso de Mitomicina C na diminuição das recidivas em todos os tumores não musculo invasivos²⁶. No entanto, e devido ao facto do risco de efeitos secundários aumentar com o uso do esquema de manutenção, o benefício só supera o risco nos tumores de risco intermédio e alto²⁷.

Taxa de progressão

O grande benefício associado ao uso do BCG intravesical é o seu potencial na diminuição do risco de progressão de doença. Vários estudos já foram conduzidos de modo a determinar esta eficácia, no entanto a grande variabilidade na metodologia e as grandes diferenças nos grupos de doentes escolhidos, tornam ainda difícil retirar conclusões definitivas sobre esta temática.

Uma conclusão que já foi comprovada por vários estudos é a de que é necessário realizar o esquema de manutenção para obter uma diminuição na taxa de progressão de doença^{28,29}. Uma meta análise de 2004 (fig. 1) confirma esta conclusão ao demonstrar que o efeito na diminuição do risco de progressão só é evidente com o uso de esquema de manutenção nos tumores da bexiga, quando comparado com o uso de quimioterapia com Mitomicina C³⁰. De notar que o número de doentes nesta meta análise não permitiu estratificar por grau histológico, sendo este um factor importante no risco de progressão do tumor.

Mais recentemente um estudo com uma população de 89 doentes com um follow up de 17 anos onde foi feita a comparação do uso de BCG versus Mitomicina C intravesical

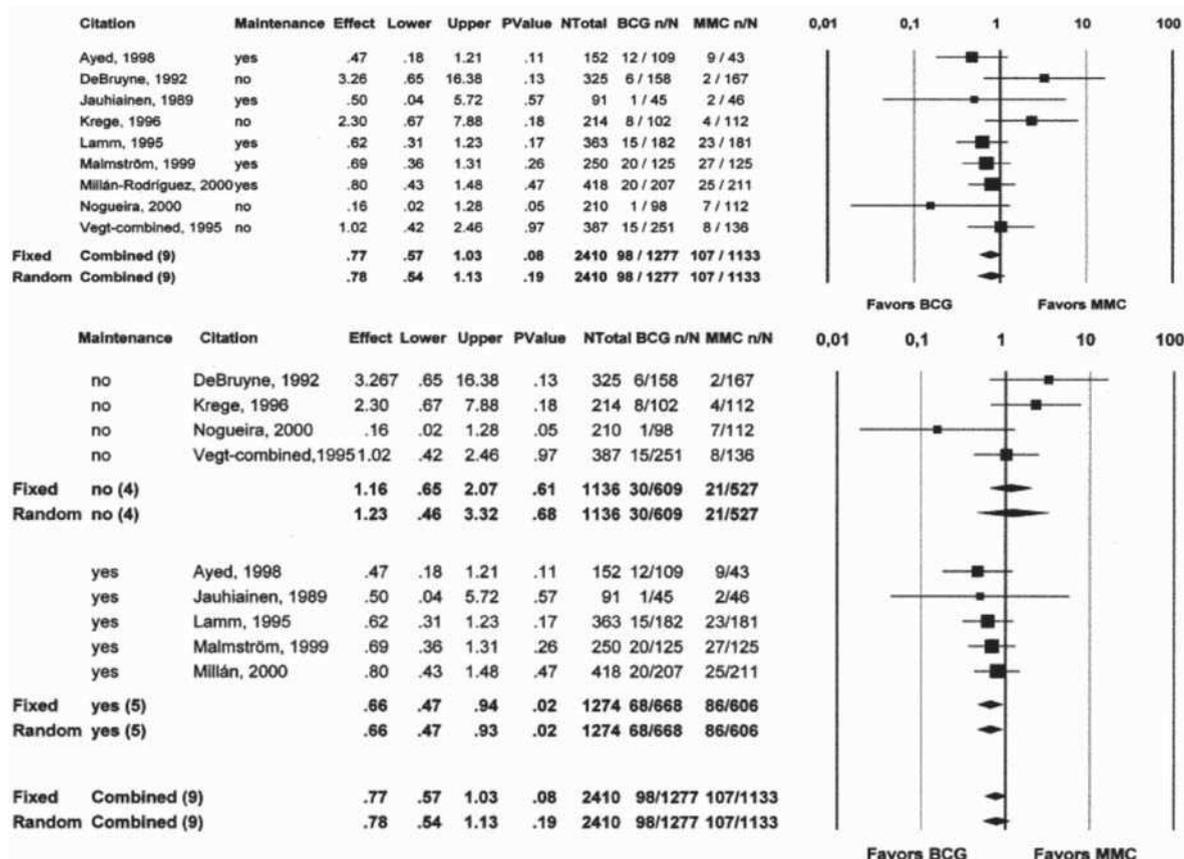


Figura 1 Efeito do esquema de manutenção de BCG versus Mitomicina C (Böhle et al³⁰).

demonstrou uma tendência fraca a favorecer o BCG como mais eficaz na diminuição da taxa de progressão²³.

Carcinoma in situ

O uso de BCG intravesical é recomendado no tratamento desta entidade histológica do carcinoma urotelial da bexiga. De facto, a taxa de resposta demonstrada em vários estudos é relativamente constante, com valores na ordem dos 70%¹. Morales foi o primeiro a demonstrar estes efeitos, com taxas de resposta de 71% com o esquema de indução³². Mais recentemente já se demonstrou que o efeito usando o esquema de manutenção é prolongado no tempo, com taxas de resposta aos 6 meses pós esquema de manutenção de 84%²⁹. Quando comparado com o uso de Mitomicina intravesical, o uso de BCG em esquema de manutenção obtém resultados superiores³³.

Efeitos secundários

Um dos pontos mais criticados na terapêutica intravesical com BCG é a sua toxicidade. De facto, alguns autores alegam taxas de apenas 18% de cumprimento terapêutico devido ao aparecimento de efeitos secundários, levando a uma fraca adesão terapêutica²⁹. No entanto, estudos mais recentes já revelam taxas de não cumprimento da terapêutica devido a efeitos secundários, inferiores a 10%⁴. Esta grande diferença no cumprimento terapêutico mostra, por

um lado, que existe ainda muita heterogeneidade na utilização deste fármaco entre os diferentes centros médicos, e por outro que poderão haver outros factores que influenciam o cumprimento terapêutico (aparecimento de recidiva, intercorrências, etc.).

A etiopatogenia da toxicidade do BCG ainda não é totalmente conhecida, havendo duas grandes teorias: a da reacção de hipersensibilidade e a de infecção localizada/ sistémica. Na verdade, é provável que ambos os fenómenos ocorram, já que existem casos relacionados de infecção à distância, com isolamento do agente, favorecendo a segunda teoria, assim como casos sem isolamento de bacilo e com boa resposta a corticoterapia³⁵ favorecendo a primeira.

As queixas mais comuns são as queixas irritativas urinárias, nomeadamente disúria e poliaquiúria (71%), e febre (25%)³⁶, sendo a grande maioria das vezes auto limitadas às primeiras 24-48 horas. Por outro lado a incidência de efeitos secundários graves chega aos 5% nas maiores séries de doentes. Para facilitar a estratificação dos efeitos secundários, foi proposta uma tabela com 4 graus de severidade³⁷ (tabela 1).

Efeitos locais

A grande maioria dos doentes apresenta queixas irritativas auto limitadas após a instilação. Cerca de 20% dos doentes desenvolvem uma infecção do aparelho urinário durante a terapêutica³⁸. O aumento da temperatura corporal até

Tabela 1 Classes de efeitos secundários da terapia intravesical com BCG (adaptado de Scarneciu et al³⁷)

Classe	Tempo de duração	Tipo de sintomas
I	Até 48 horas	Síndrome gripal Febre < 38 ^o Sintomas irritativos leves Hematuria leve
II	> 48 horas e menos que 7 dias	Febre até 39,5 ^o Sintomas irritativos moderados/ graves Hematuria moderada/ grave
III	> 48 horas	Febre > 39,5 ^o Cistite persistente Orquido epididimite Prostatite Estenose da uretra
IV		Hepatite Ataque pulmonar Sépsis

38,5 °C é frequente. A abordagem recomendada para os sintomas leves (grau I) é a vigilância com terapêutica sintomática se necessário (analgésicos/ anti inflamatórios não esteroides/ anticolinérgicos). A recomendação para a abordagem de doentes com efeitos do tipo grau II implica a observação clínica e uma abordagem mais agressiva: avaliação analítica, colheita de urocultura, realização de radiografia do tórax, e início de terapia com anti bacilares (sendo aconselhada a discussão do caso com especialistas em Infecçiology). O regime aconselhado é a administração de Isoniazida e Rifampicina até melhoria clínica ou isolamento de agente com TSA na urocultura. De notar que febre muito elevada e/ ou sintomas sistémicos, levando a um alto grau de suspeita de infecção sistémica, implicam o início de terapêutica anti bacilar precoce e de longa duração³⁹. Os quadros que se enquadram num perfil Grau IV implicam terapia antibacilar tripla e poderão necessitar de medidas mais interventivas.

Apesar de raras, estão descritas infecções locais do aparelho genito urinário, com extensão renal⁴⁰, prostática⁴¹, atingimento das vesículas seminais, testículos⁴² e pénis⁴³. Muitas vezes o seu aparecimento é insidioso, podendo surgir anos após as instilações. Terá que se ter um alto grau de suspeição clínica e implicam sempre a utilização de terapêuticas anti bacilares ao longo de vários meses.

Um estudo publicado em 2005⁴⁴, com uma amostra pequena de homens jovens com carcinoma urotelial tratado com BCG estudou os efeitos na espermatogénese, concluindo que existia uma diferença significativa no espermograma após a terapêutica. Os autores hipotetizaram mesmo um efeito gonadotóxico directo do bacilo, deixando a sugestão de uma escolha por parte do doente para realizar conservação de esperma previamente a iniciar o tratamento.

Efeitos sistémicos

A disseminação à distância do bacilo é rara, sendo a complicação mais mortal a sépsis por este agente. Não existem muitos casos descritos desta complicação séria, no entanto é comum o início da sintomatologia pouco tempo após a instilação, acreditando-se que surja devido a uma libertação de citocinas em grande escala para a corrente sanguínea. A abordagem deverá ser como em qualquer caso de sépsis, com instituição de medidas rápidas para o choque séptico e monitorização intensiva.

Estão também descritas disseminações para o tecido hepático (hepatite granulomatosa), pulmonar (correspondendo a menos de 1% dos casos), óssea, e articular. A hepatite granulomatosa é uma entidade que surge com a apresentação típica de hepatite (icterícia, febre e anorexia), no contexto do tratamento com BCG, podendo ser acompanhada de hematuria ou Insuficiência renal⁴⁵. No caso da disseminação pulmonar pode ocorrer com padrão miliar ou intersticial, sendo comum a associação com sépsis⁴⁶. A disseminação óssea é uma entidade muito rara, e os casos descritos restringem-se a envolvimento da coluna vertebral, com queixas de dor e compromisso funcional⁴⁷. O atingimento da medula óssea pode levar a citopenias.

Lamn descreveu o aparecimento de queixas articulares em 0,5-1% dos casos. Mais recentemente uma revisão de casos clínicos reuniu 47 casos de complicações reumatológicas com o uso de BCG intravesical⁴⁸, tendo todos em comum o aparecimento de artralgia. O mecanismo de acção ainda é desconhecido, mas postula-se um efeito auto imune despoletado pelo bacilo. O tratamento inicia-se com a aplicação de anti inflamatórios não esteróides, corticoterapia e anti bacilares no caso de artrite séptica.

Como diminuir efeitos secundários

O leque de efeitos secundários associados ao BCG é considerável e contém algumas complicações sérias e potencialmente fatais. Assim, vários estudos foram feitos no sentido de tentar compreender e desenvolver métodos para diminuir a incidência destes efeitos mantendo a mesma eficácia terapêutica.

O uso concomitante em cada instilação de isoniazida, apesar de ter algum sentido teórico, já se mostrou ineficaz²⁴. No entanto, recentemente um estudo multicêntrico, randomizado e prospectivo demonstrou a eficácia na diminuição dos efeitos secundários tipo I e II com o uso concomitante de ofloxacina em ciclos curtos aquando cada instilação intravesical⁴⁹, estando já sugerida a sua utilização.

A decisão de qual a dose de um fármaco a utilizar tem em consideração a dose mínima necessária para obtenção do melhor resultado terapêutico com o mínimo de efeitos secundários. Assim, Martínez-Finero et al postularam que um terço da dose habitual de BCG seria a dose mínima eficaz com menor incidência de efeitos secundários⁵⁰. No entanto, um estudo de grandes dimensões veio contrariar esta ideia, demonstrando que um terço da dose habitual não diminui a incidência de efeitos secundários, com consequente perda de efeito terapêutico⁵¹.

Em doentes que demonstrem uma tolerância baixa às instilações podem ser tentadas medidas simples como o au-

mento do período de tempo entre as administrações ou diminuição da dose administrada, tendo sempre em conta uma possível diminuição da eficácia⁵².

Conclusão

A utilização de BCG veio revolucionar o tratamento dos carcinomas uroteliais da bexiga, ocupando agora um lugar de destaque nas opções terapêuticas preservadoras de órgão. A sua utilização deve ter sempre em consideração o benefício na redução da taxa de recidiva e progressão, assim como os possíveis efeitos secundários, reservando-se como opção nos carcinomas de risco intermédio e alto risco. Ainda assim, estudos são necessários para compreender quais os tumores que beneficiam efectivamente mais da imunoterapia e o porquê da melhor resposta.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Shah JB, Kamat AM. Strategies for optimizing bacillus Calmette-Guérin. *Urol Clin N Am*. 2013;40:211-8.
- Kaempfer RL, Gerez H, Farbstein H, et al. Prediction of response to treatment in superficial bladder carcinoma through pattern of interleukin-2 gene expression *J Clin Oncol*. 1996;14:1778-86.
- Crispen R. History of BCG and its substrains. *Prog Clin Biol Res*. 1989;310:35-50.
- Danisman A, Bulut K, Kukul E, Özen I, Sevük M. Urinary fibronectin levels in patients treated with intravesical Bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer. *Urol Int*. 2000;64:198-201.
- Coon B, Crist S, González-Bonet AM, et al. Fibronectin attachment protein from bacillus Calmette-Guérin as targeting agent for bladder tumors. *Int J Cancer*. 2012;131:591-600.
- Zuiverloon TCM, Nieuweboer AJ, Vékony H, Kirkels WJ, Bangma CH, Zwarthoff EC. Markers predicting response to bacillus Calmette Guérin immunotherapy in high risk bladder cancer patients: a systematic review. *Eur Urol*. 2012;61:128-45.
- Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJ, Andriole GL, Catalona WJ. T-cell subsets required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol*. 1993;150:1018-23.
- Reijke TM, Boer EC, Kurth KH, Schamhart DHJ. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol*. 1996;155:477-82.
- Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA, Luo Y. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. *Adv Urol*. 2012;2012:181987.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology. 2013.
- Hall M, Chang S, Dalbagni G, et al. Guidelines for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta T1 and CIS): 2007 update. *J Urol*. 2007;178:2314-330.
- Secanella-Fandos S, Luquin M, Julián E. Connaught and Russian strains showed the highest direct antitumor effects of different Bacillus Calmette-Guérin substrains. *J Urol*. 2013;189:711-8.
- Gsponer JR, Biot C, Bisiaux A, et al. Immunotherapy of bladder cancer using bacillus Calmette Guerin (BCG): generation cytotoxic T-cells is BCG strain dependent. American Association for Cancer Research 2012 Meeting.
- Hayashi D, Takki T, Mukai T, et al. Biochemical characteristics among Mycobacterium bovis BCG substrains. *FEMS Microbiol Lett*. 2010;306:103-9.
- Swietek N, Waldert M, Susani M, Schatzl G, Klatte T. Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for non-muscle-invasive bladder cancer following solid organ transplantation. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125:189-95.
- Madhusudan P, Michael A, Soloway S, Soloway M. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol*. 2006;175:2004-10.
- Lamm D. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol*. 1987;138:391-2.
- Morales A, Eddinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116:180-3.
- Shelley M, Kynaston H, Court J. A systematic review of intravesical bacillus Calmette Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2001;88:209-16.
- Han R, Pan J. Can intravesical bacillus Calmette Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67:1216-23.
- Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guérin in Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001986.
- Sylvester R, van der Meijden A, 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;49:466-5.
- Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. Long term efficacy of maintenance Bacillus Calmette Guérin versus mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumors without carcinoma in situ: A subgroup analysis of the prospective, randomized Finnbladder I study with a 20 year follow up. *Eur Urol*. 2009;59:260-5.
- Sylvester R, Brause M, Kirkels W, et al. Long term 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 Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010;57:766-73.
- 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.
- Böhle A, Jocham D, Bock P. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003;169:90-6.
- Hinotsu S, Akaza H, Naito S, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder cancer. *B J Urol*. 2010;108:187-95.
- Lamm D, Blumenstein B, Crissman J. Maintenance bacillus Calmette-Guérin 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.
- Malmström P, Sylvester R, Crawford D, et al. An individual patient data meta analysis of the long term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;56:247-56.

30. Böhle A, Bock P. Intravesical bacillus Calmette Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63:682-6.
31. Gandhi N, Morales A, Lamm D. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for genito urinary cancer. *Br J Urol International*. 2013;112:288-97.
32. Morales A. Treatment of carcinoma in situ of the bladder with BCG: a phase II trial. *Cancer Immunol Immunother*. 1980;9:69-72.
33. Sylvester R, Van der Meijden A, Witjes J. Bacillus Calmette Guérin 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.
34. Oddens J, Brausi M, Sylvester R. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate and high risk T1, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one third dose versus full dose and 1 year versus 3 years maintenance. *Eur Urol*. 2013;63:462-72.
35. Elkabani M, Greene JN, Vincent AL, VanHook S, Sandin RL. Disseminated Mycobacterium bovis after intravesical bacillus Calmette-Guérin treatments for bladder cancer. *Cancer Control*. 2000;7:476-81.
36. Shelley M, Court J, Kynaston H, Wilt T, Fish R, Mason M. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin in Ta T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001986.
37. Scarneciu I, Lupu S, Boja A, Scarneciu C, Lupu A, Scarneciu V. The side effects of the adjuvant instillational treatment with BCG for non muscle invasive bladder cancer. *Bulletin of the transilvania University of Brasov*. 2011;4:85-90.
38. Smith J, Labasky R, Cockett A, et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and CIS). The American Urological Association. *J Urol*. 1999;162:1697-701.
39. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*. United States of America; Elsevier; 2012.
40. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, et al. Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con la instilación de BCG. *Arch Esp Urol*. 2008;61:591-6.
41. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol*. 1986;135:272-4.
42. LaFontaine P, Middleman B, Graham S, Sanders W. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology*. 1997;49:363-6.
43. Menke JJ, Heins JR. Epididymo-orchitis following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Ann Pharmacother*. 2000;34:479-82.
44. French C, Hickey L, Bell D. Caseating granulomas on the glans of the penis as a complication of bacilli Calmette-Guérin intravesical therapy. *Rev Urol*. 2001;3:36-8.
45. Raviv G, Pinthus J, Shefi S, et al. Effects of Intravesical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology*. 2005;4:765-7.
46. Modesto A, Marty L, Suc J, et al. Penal complications of intravesical bacillus Calmette Guérin therapy. *Am J Nephrol*. 1991;11:501-4.
47. Mignon F, Chévrier A, Mesurole B, et al. Miliary induced by intravesical BCG immunotherapy for carcinoma of the bladder: CT findings. *J Radiol*. 2002;83:368-71.
48. Aljada I, Crane J, Corriere N, et al. Mycobacterium bovis BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2106-8.
49. Tinazzi E, Ficarra V, Smeoni S, Artibani W, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2006;26:481-8.
50. 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.
51. Martinez-Pineiro J, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3 fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression on T1G3 and Tis Bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005;174:1242-7.
52. Fischmann P, DesgrandChamps F, Malavaud B, Chopin D. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol*. 2000;37 Suppl 1:33-6.