

BACILO CALMETTE-GUÉRIN INTRAVESICAL EM PACIENTES COM CARCINOMA SUPERFICIAL DE BEXIGA: ATUALIZAÇÃO

Intravesical bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma: Up to date

FRANCISCO PAULO DA FONSECA¹ ADEMAR LOPES²

O carcinoma de células transicional de bexiga superficial é uma doença multipotencial e a sua evolução natural algumas vezes não pode ser prevista precisamente. Tumor, grau e estágio da doença fornecem as mais importantes informações até hoje. Há uma grande pesquisa e um enorme desafio nesta área, como os biomarcadores moleculares para indicar os fatores prognósticos nos pacientes de alto risco.

As principais metas no tratamento do câncer superficial da bexiga são: erradicação da doença existente, profilaxia contra novas recorrências e prevenção da progressão da doença. O melhor tratamento é a imunoterapia com BCG liofilizado e uma resposta duradoura pode ser alcançada quando aplicada a manutenção da terapia, mas há alguns tumores agressivos que devem ser tratados com cistectomia radical precoce.

Os efeitos antitumorais do BCG intravesical contra o câncer urotelial parecem estar ligados com mecanismos efetores imunológicos, com aumento dos linfócitos T por infiltração na lâmina própria da bexiga.

Unitermos: Carcinoma de bexiga, bacilo Calmette-Guérin, carcinoma superficial de bexiga.

Keywords: Bladder carcinoma, bacillus Calmette-Guérin, Superficial bladder carcinoma.

1 - Médico Titular do Serviço de Urologia do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer - FAP.

2 - Diretor do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer - FAP.

Endereço para correspondência: Dr. Francisco Paulo da Fonseca - Serviço de Urologia do Depto de Cirurgia Pélvica Hospital do Câncer - Fundação Antonio Prudente - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

Introdução

No Brasil, segundo estimativa para o ano de 1995, a incidência de câncer de bexiga (CB) nos homens foi a sexta e nas mulheres a oitava neoplasia mais frequente. A mortalidade pelo CB nos homens foi a sexta e nas mulheres a oitava. No Brasil, há maior incidência do CB nas regiões industrializadas (1). Nos EUA, o CB é o quarto mais comum câncer entre homens e o oitavo entre as mulheres. Sua incidência aumentou 36% entre 1950 e 1990, mas a mortalidade diminuiu 8% entre 1980 e 1995 (30).

Na sua apresentação inicial, o CB é superficial em aproximadamente 70% dos casos e, destes, 30% são tumores múltiplos (14). Os pacientes com CB superficial recidivam de 50% a 70% no primeiro ano e 10% a 20% apresentam progressão da doença. Até três quartos dos pacientes que recidivam apresentam recidivas posteriores (14, 15, 24, 41). Pacientes portadores de múltiplos tumores vesicais ou que apresentam recidiva na primeira cistoscopia de controle apresentam curto intervalo livre de doença (41).

O carcinoma do estágio T1 representa 30% dos casos de CB superficial (20). São associados com maior grau histológico, 50%-60% são do grau II e 30%-40% do III. O CIS está associado em 15% no grau I, 59% no grau II e em 77% no grau III (26).

A recidiva e a progressão no estágio T1 variam conforme o grau histológico. Em estudo multiinstitucional do National Bladder Cancer Group de 1983, em 249 pacientes avaliados em 1 ano não houve diferença significativa da recorrência entre tumores do grau I e II (30% e 38%). Entretanto, os pacientes com grau III tiveram 70% de recidiva. Em 3 anos de seguimento, a recidiva foi de 50% no grau I, 59% no grau II e de 80% no grau III. No mesmo período, a progressão do estágio Ta e T1 foi de 48% e 70%, respectivamente (14).

O carcinoma *in situ* (CIS) recidiva em 80%-90% e progride em 60%-80% dos casos em 5 anos (21). O CIS difuso, particularmente quando acompanhado de sintomas irritativos e de tumor papilífero, indica mau prognóstico (19). Riddel et al., em 1976, observaram progressão de 58% nos pacientes portadores de CIS multifocal e apenas 8% no focal (36). Lamm, em 1992, compilou os resultados na literatura em pacientes portadores de CIS e a média de progressão foi 54% (24).

A sobrevida do CB superficial é de 90% e 80% em 5 e 10 anos, respectivamente (15). Entretanto, sua história natural não pode ser prevista individualmente. O grau e o estágio do tumor na prática clínica ainda fornecem os melhores parâmetros para se avaliar o prognóstico e a indicação do tratamento adjuvante.

Estádio e fatores prognósticos

São estadiados em três tipos, segundo a classificação TNM (3): 1) estágio pTa - carcinoma papilífero confinado ao urotélio vesical, 2) estágio pT1 - carcinoma papilífero invade a membrana basal do urotélio até a lâmina própria, mas não invade a

camada muscular e 3) estágio pTis - neoplasia superficial, não-papilífera, intra-epitelial (carcinoma *in situ* ou CIS).

Os tumores superficiais são divididos em dois grupos prognósticos: de baixo e alto risco para recidiva e progressão da doença.

Os de baixo risco possuem as seguintes características: baixo grau histológico, estágio Ta, citologia oncológica negativa após a ressecção do tumor, diplóide, tumor único e ausência do CIS no urotélio (8, 14, 26, 29, 41).

Os de alto risco são os carcinomas indiferenciados (grau III de Ash), maiores que 3 cm, associados à CIS focal ou multifocal, do estágio T1, aneuplóides, com invasão vascular e/ou linfática, multifocais, tumores que recidivam em menos que 2 anos e persistência da citologia oncológica urinária positiva, mas sem lesão associada do trato superior. Podem ocorrer associações destas características no mesmo caso (8, 14, 26, 29, 40, 43).

Atualmente, uma série de biomarcadores moleculares está sendo investigada. A finalidade é melhorar os fatores prognósticos. Entre eles, podem-se citar: marcadores proliferativos (KI-67, PCNA), marcadores genéticos e de instabilidade genética (DNA ploidia, C-erb-B2, myc, ras, p53, Rb, p21), receptores e fatores de crescimento (EGF, EGFR, TGF-beta, TNF), marcadores de diferenciação e de adesão celular (actina F e G, E-caderina), antígenos de grupos sanguíneos (ABH, Lewis X), antígenos associados a tumores (M344, BTA) e etc., (2).

Mecanismos de ação do BCG

As cistoscopias no seguimento revelam o desenvolvimento inflamatório vesical. Habitualmente, a hiperemia é focal, mas pode ser universal. De forma variável é observada congestão vascular. No paciente com hipertrofia prostática ocorre piora dos sintomas. Quando se termina a terapia, ocorre diminuição progressiva da reação inflamatória até sua normalização.

Biópsias realizadas após seis aplicações do BCG eviden-

Tabela 1 - Efeito do BCG intravesical na recidiva de estudos controles

Autor	Total n	n	Recidiva (%)	n	Recidiva (%)	P
Lamm, 85	57	27	14 (52)	30	6 (20)	< .001
Herr, 85	86	43	41 (95)	43	18 (42)	< .001
Herr, 86	49	26	26 (100)	23	8 (35)	< .001
Pagano, 91	133	63	52 (83)	70	18 (26)	< .001
Melekos, 93	94	32	19 (59)	62	20 (32)	< .02
Rüben, 88	77	40	17 (42)	37	13 (35)	NS
Total	496	231	169 (73)	265	83 (31)	

ciam intensa reação inflamatória, com predomínio de mononucleares na submucosa. O infiltrado é mononuclear, com predomínio dos linfócitos T helper sobre os T supressor, na razão de 2:1, portanto, uma inversão da razão do urotélio normal. Os macrófagos são distribuídos ao redor dos granulomas. Estas características persistem por mais de um ano após o término do BCG (6).

A expressão de marcadores de ativação ocorre com a aplicação do BCG intravesical. Células positivas para receptores de interleucinas-2 são encontradas predominantemente dentro dos granulomas, ao passo que antígenos HLA-DR são expressos próximos do infiltrado mononuclear. Células ativadas que expressam HLA-DR e com receptores de interleucina-2 mostram um pico entre 6 e 12 semanas, seguido por diminuição de células positivas para receptores de interleucina-2. O número de células positivas para HLA-DR permanece constante após três meses (31). O número de linfócitos T permanece constante após três meses, mas ocorre uma diminuição dos linfócitos supressores após este período, enquanto o número de linfócitos T helper permanece constante (6).

Para ocorrer o efeito antitumoral do BCG são necessários dois eventos. Na primeira fase, chamada de iniciação, o BCG se fixa à fibronectina na parede vesical (19). A sua inibição, tanto por anticorpos antifibronectina como desestabilizadores do coágulo de fibrina, impede a resposta antitumoral (18, 19). Após sua fixação, o BCG é fagocitado por macrófagos e células epiteliais. Este processo é chamado de "internalização" e mediado por integrinas (4). Uma vez digerido o BCG, as células epiteliais desenvolvem a capacidade de apresentar os antígenos do BCG na sua superfície para reconhecimento do sistema imune (25).

À segunda fase, chamada efetora, ocorre a indução do efeito antitumoral do BCG (33). O BCG intravesical não mostrou nenhuma atividade antitumoral quando aplicado em camundongos atímicos. Entretanto, o específico mecanismo de morte das células neoplásicas causado pelo BCG não foi identificado (27).

O BCG induz uma série de efeitos imunobiológicos durante a sua aplicação intravesical, com ativação de macrófagos, células natural killer (NK), linfócitos B e linfócitos T (helper, citotóxico e delta-gama). Acompanhando o incremento inflamatório (5), ocorre aumento de citocinas na urina, possivelmente devido a um aumento da permeabilidade urotelial. São detectadas as interleucinas: 1- β , IL-2, IL-4, IL-8 e fator- α de necrose tumoral (TNF- α) (6, 13). A avaliação imunoistoquímica, usando anticorpos monoclonais citocina-específico, demonstrou que a IL 1- β e o TNF- α são abundantes em células do tumor e do estroma, mas que a IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-8 e o TNF- β foram variavelmente expressos entre os pacientes, e até mesmo entre áreas do tumor e de mucosa

livre de tumor em biópsia de um mesmo paciente. A IL-10+ e o IFN- μ não foram detectadas (38).

As células uroteliais expressam os antígenos da classe MHC II (32). O TNF é uma proteína secretada por macrófagos em altos níveis, sendo que in vitro apresenta atividade citotóxica e citostática (7, 44). Estes fenômenos refletem mais a reação imunológica à micobactéria de baixa virulência do que o desejado efeito antitumoral.

A imunoproteção é mediada localmente e não sistemicamente, conforme se demonstrou tanto em animais como homem (34). A remoção tanto de CD4+ como de CD8+ é suficiente para bloquear a eficácia do BCG, implicando no contato cooperativo entre os dois subtipos de linfócitos T. A infiltração por linfócitos B aumenta significativamente com a manutenção do BCG. Em 1992, Prescott et al. demonstraram que a terapia com BCG aumentava significativamente as células CD3, CD4 e CD8 nos pacientes respondedores quando comparados com os que falharam. Os macrófagos, NK, IL25 e as células B não mostraram aumento significativo (32). Contudo, o grau de infiltração mononuclear após a administração com BCG varia grandemente de uma parte da bexiga para outra no mesmo paciente e no mesmo tempo da terapia. Desta forma, Lange et al. (1986) não consideram um método válido para monitorização do tratamento e do prognóstico (22).

Possivelmente, a dose de BCG e o regime de tratamento necessário para o início da resposta terapêutica varia individualmente. Como consequência, investiga-se um indicador ideal de resposta no início do tratamento.

A indução de citocinas urinárias é um dos aspectos adicionais da cascata imunológica induzida pelo BCG. A produção de interleucina-1, interleucina-2 e o fator TNF- α apresenta o máximo de aumento significativo na urina entre 2 e 8 horas após a instilação do BCG, mas retorna aos valores normais dentro de 24 horas (6). As citocinas podem possivelmente causar morte celular. As interleucinas 2 e 6 são as citocinas de escolha para monitorização durante a aplicação do BCG.

A função dos linfócitos T helper, como uma fábrica de citocinas para apoio a expansão, tanto de anticorpos como mediador de células imunes. Em 1996, Reijke et al. mostraram que os pacientes com resposta positiva ao BCG produzem maior nível de interleucina-2 comparados com os não respondedores ($p > 0.05$). Significância estatística foi encontrada entre os níveis de interleucina-2 e a recorrência tumoral dentro de 6 meses após início da terapia com BCG, supondo que sua dosagem possa ter valor prognóstico ($p = 0.003$) (35).

Indicações da imunoterapia intravesical

Calmette e Guérin isolaram o bacilo *Mycobacterium bovis* (BCG), uma forma de tuberculose animal no Instituto Pasteur,

em 1921. O encorajamento do uso do BCG no CB ocorreu pela comprovação do estímulo a imunocompetência na bexiga (9). Zbar et al. relataram que para ocorrer atividade antitumoral era necessário contato do BCG com o tumor (45).

Morales introduziu a imunoterapia com BCG liofilizado para o CB superficial (28). É utilizado como agente profilático para reduzir a recorrência e como terapêutico para doença residual ou CIS (29).

Atualmente, os pacientes de alto risco são preferencialmente submetidos a imunoterapia com BCG liofilizado. No mundo, existem sete cepas do BCG e no Brasil se utiliza a cepa Moreau (11, 12, 29).

A terapia é mais efetiva quando se realiza a ressecção completa do tumor. Nos casos em que ocorrer presença de tumor papilífero na uretra prostática ou CIS deve-se proceder à ressecção endoscópica da próstata a fim de melhor estadiamento (invasão ou não do estroma) e para melhorar o acesso do BCG na intimidade da glândula remanescente. Pacientes com invasão do estroma prostático devem ser tratados com cistectomia (29).

Resultados

O BCG é o mais efetivo agente para o tratamento do CIS, com resposta completa entre 70% a 80%, em coletânea de mais de 1.000 pacientes (24). O CIS se não tratado evolui com doença invasiva em 80% em 5 anos (43). Aproximadamente, 70% dos pacientes mantêm a resposta completa por 5 ou mais anos (10).

Lamm avaliou 6 estudos randomizados em pacientes de alto risco. O benefício médio do BCG profilático foi de 42%, sendo 5 destes estudos com significância estatística. Os pacientes recidivaram em média 31% com BCG, enquanto no grupo controle 73% (23).

Os estudos randomizados que comparam BCG com quimioterapia intravesical, como tiotepa, adriamicina, e mitomicina C, também mostraram diminuição significativa da recorrência tumoral. Recentemente, o Southwest Oncology Group comparou o BCG TICE (50 mg) com mitomicina C 20 mg em 453 pacientes randomizados de alto risco no estágio Ta e T1. Ambos tratamentos foram dados semanalmente por 6 semanas e após mensalmente durante 1 ano. Houve toxicidade em 28% do braço com BCG e em 39% do braço com mitomicina C ($p<0.002$). No braço com mitomicina C, o tumor apresentou recidiva em 33% dos pacientes com tempo médio para recorrência de 18.4 meses. No braço BCG, a recorrência tumoral foi significativamente diminuída para 21% ($p<0.001$) com tempo médio para recidiva de 9.2 meses (24).

Em 3 estudos randomizados investigou-se os efeitos do BCG na progressão da doença. A progressão diminuiu de 28%

(48 de 170 pacientes) no grupo controle tratado com ressecção apenas para 14% (23 de 166 pacientes) no tratado com ressecção e BCG intravesical ($p<0.001$). Este efeito positivo na progressão melhorou a sobrevida (23). Em outro estudo, Herr mostrou que a morte pelo câncer diminuiu de 37% para 12% ($p<0.01$) e que a cistectomia foi menos indicada, de 42% para 20% ($p<0.0001$) em pacientes tratados com BCG (16).

A terapia de manutenção com BCG melhora a sobrevida livre de doença. A manutenção do BCG por longo tempo manteve livres de doença 83% dos pacientes. Nos portadores de CIS tratados por 6 meses e naqueles em que se realizou a manutenção após esta fase, a resposta completa aumentou de 73% para 87% ($p<0.04$) com instilações realizadas a cada 3 meses. A manutenção com BCG em séries de 3 instilações semanais aplicadas no 3º, 6º meses e cada 6 meses por 3 anos diminuiu a recorrência tumoral ($p<0.0001$) quando comparada com um ciclo único de 6 semanas (24). No grupo que só realizou o ciclo de indução com BCG, 50% dos pacientes estiveram livres de doença e aumentou para 83% no grupo que recebeu manutenção ($p<0.00001$). Em 392 pacientes randomizados, obteve-se 86% de sobrevida em 4 anos no grupo que realizou indução contra 92% no que recebeu manutenção ($p<0.04$) (24).

No Hospital do Câncer foram avaliados 70 pacientes portadores de carcinoma superficial de bexiga, 55 (78,57%) do estágio pTa e 15 (21,43%) do pT1, submetidos a tratamento adjuvante com BCG liofilizado Moreau-Rio de Janeiro, com seguimento mediano de 48 meses. Trinta e sete pacientes receberam 40 mg (2×10^8 *Mycobacterium bovis*) e 33 receberam 20 mg (2×10^8) em ciclos de 6 aplicações por ciclo: semanal, quinzenal, mensal e bimensal. A recidiva no estágio Ta ocorreu de 29 pacientes (52,73%) e a progressão ocorreu em 7 (12,73%). A recidiva no estágio T1 ocorreu em 6 pacientes (40,00%) e a progressão ocorreu em 2 (13,33%). Nem a recidiva ($p=0,382$) e nem a progressão ($p=0,950$) apresentaram significância estatística entre os dois estádios. Da mesma forma, os pacientes com tratamento prévio, tamanho do tumor maior que 3 cm, lesão múltipla e grau III de Ash e dose do BCG e suas complicações não apresentaram significância estatística entre os grupos.

O que foi relevante para a progressão da doença foi a recidiva precoce na cistoscopia de controle após o ciclo semanal, definida por recidiva tumoral papilífera ou presença de CIS no urotélio vesicoprostático. Cinquenta e dois pacientes não a apresentaram e destes apenas 2 (3,85%) evoluíram com progressão da doença. Em contraste, 15 pacientes apresentaram recidiva precoce e destes 8 (53,33%) evoluíram com progressão da doença (0,0001).

Baseado nestes resultados, deve-se instituir a manutenção da terapia após o ciclo de indução (1 aplicação semanal do

BCG por 6 semanas). Atualmente, no Serviço de Urologia do Hospital do Câncer, o ciclo de manutenção é instituído com 6 aplicações quinzenais e após com 3 aplicações semanais repetidas a cada 6 meses durante 3 anos. O objetivo da mudança visa diminuição dos gastos, dos efeitos colaterais e manutenção da eficiência do tratamento adjuvante com BCG.

Complicações do BCG

Os pacientes submetidos a terapia com BCG apresentam sinais e sintomas de cistite. As reações podem ser individuais, mas as severas, como pneumonia, abscesso hepático, septicemia e óbito são raramente descritas na literatura. As reações como a disúria, polaciúria, hematúria e nictúria são reações que ocorrem em 90% dos pacientes. São observadas principalmente nas primeiras horas ou durante o dia da aplicação, mas podem perdurar por dois ou mais dias. Febre baixa, hematúria e mal-estar podem ocorrer em 10%-15% dos pacientes. Se as reações forem mais exuberantes, deve-se instituir isoniazida 300 mg diariamente até resolução dos sintomas. Se ocorrer febre alta, o paciente deve ser internado e

associada rifampicina 600 mg diariamente. Sepsis pode ocorrer em 0,4% dos pacientes. Outras complicações como prostatite crônica, hepatite, pneumonia, artrite e artralgia migratória, rash cutâneo, orquite, epididimite, obstrução ureteral podem ocorrer em menos de 0,5% (29).

Deve-se evitar a aplicação do BCG na presença de hematúria ou traumatismo durante a passagem da sonda uretral. Nos pacientes com efeitos colaterais importantes deve-se aumentar o intervalo entre as aplicações e diminuir a dose para a metade da inicial (40 mg).

Conclusões

Em conclusão, os resultados na literatura mostram que o BCG liofilizado reduz a recidiva, prolonga o intervalo livre de doença, atrasa a progressão da doença, preserva a bexiga e diminui a mortalidade pela doença. A imunoterapia com BCG deve ser aplicada com ciclo de manutenção prolongado. Os pacientes que apresentam recidiva precoce devem ser considerados como um subgrupo de pacientes de alto risco para progressão da doença.

Summary

Superficial transitional cell carcinoma of the bladder is a multipotential disease and the natural evolution sometimes cannot be accurately predicted. Tumor, grade and stage provide the most predictive information until now. There are a great research in this area, how the molecular biomarker to indicate the prognostic factor in the high risk patients.

The principal goal in the treatment of superficial bladder cancer are: eradicating of existing disease, prophylaxis against new recurrences and prevention of progression of the disease. The best treatment is the immunotherapy with lyophilized BCG and a long-term response can be achieved by maintenance course, but there are some aggressive tumours in the high risk patients that are better treated by early radical cystectomy.

The antitumoral effects of intravesical BCG against the urothelial cancer seem linked to immunological effector mechanisms, with increased T lymphocyte in the lamina propria by infiltration.

Referências bibliográficas

- 1 - ABREU, E. et al. - *O problema do câncer no Brasil*. 3 ed. Rio de Janeiro, Gráfica do Pro-Onco, Monografia, 1995.
- 2 - BANE, B. L.; RAO, J. Y.; HELMSTREET, G. P. - *Pathology and staging of bladder cancer*. Semin Oncol., 23:546-70, 1996.
- 3 - BEAHRS, E. et al. - *Bladder*. In: Manual for staging of cancer. 4 ed. Philadelphia, J B Lippincott, p. 195-200, 1992.
- 4 - BECICH, M. J.; CARROL, S.; RATLIFF, T. L. - *Internalization of bacille Calmette-Guérin by bladder tumor cells*. J Urol., 145:1136-24, 1991.
- 5 - De BOER, E. C. et al. - *Leucocytes in the urine after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer*. Urol Res., 19:45-50, 1991.
- 6 - BÖHLE, A. et al. - *Effects of local bacillus Calmette-Guérin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall*. J Urol., 144:53-8, 1990.
- 7 - BÖHLE, A. et al. - *Elevations of cytokines interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy*. J Urol., 144:59-62, 1990.
- 8 - CATALONA, W. - *Urothelial tumors of the urinary tract*. In: Walsh, P.; Retik, A.; Stamey, J. et al. - Ed. Campbell's urology. Philadelphia, W B Saunders, p. 1094-158, 1992.
- 9 - COE, J. E.; FELDMAN, J. D. - *Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder*. Immunology, 10:127-30, 1996.
- 10 - COPEN, D. E. et al. - *Long-term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin: analysis of possible predictors of response free of tumor*. J Urol., 144:652-6, 1990.
- 11 - FONSECA, F. P.; LOPES, A.; HIDALGO, G. S. - *Imunoterapia profilática com bacilo Calmette-Guérin no tratamento do câncer superficial da bexiga*. J Bras Urol., 19:225-9, 1993.
- 12 - FONSECA, F. P.; LOPES, A. - *Carcinoma "in situ" urotelial: atualização no diagnóstico e na conduta terapêutica*. Acta Oncol., 17:12-6, 1997.
- 13 - HAAFF, E. O.; CATALONA, W. J.; RATLIFF, T. L. - *Detection of interleukin-2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical bacillus Calmette-Guérin*. J Urol., 136:970-4, 1986.
- 14 - HENEY, N. M. et al. - *Superficial bladder cancer: progression and recurrence*. J Urol., 130:1083-6, 1983.
- 15 - HENEY, N. M. - *Prognostic features and long-term disease course*. Urol Clin North Am., 19:429-33, 1992.
- 16 - HERR, H. W. - *Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors*. Urol Clin North Am., 18:525-8, 1991.
- 17 - HERR, H. W. et al. - *Experience with intravesical bacillus Calmette-*

- Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*, 25: 119-23, 1985.
- 18 - HUDSON, M. A. et al. - Modulation of fibronectin-mediated bacillus Calmette-Guérin attachment to murine bladder mucosa by drugs influencing the coagulation pathways. *Cancer Res.*, 51:3726-32, 1991.
 - 19 - KAVOUSSI, L. R. et al. - Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.*, 139:935-40, 1988.
 - 20 - KOCK, M. O.; SMITH, J. A. - Management of superficial bladder cancer Ta/T1/TIS. In: Volgelzang, N. J. et al. ed - Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, Williams and Wilkins, p. 405-15, 1996.
 - 21 - KOSS, L. G. - Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol.*, 10:533-6, 1979.
 - 22 - LANGE, J. M. et al. - Histological parameters and pitfalls in the interpretations of bladder biopsies in bacillus Calmette-Guérin treatment of superficial bladder cancer. *J Urol.*, 135:916-9, 1986.
 - 23 - LAMM, D. L. - Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer: review. *Urol Clin North Am.*, 19:573-80, 1992.
 - 24 - LAMM, D. L. - Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol.*, 134:40-7, 1995.
 - 25 - LATTIME, E. C.; GOMELLA, L. G.; McCUE, P. A. - Murine bladder carcinoma cells present antigen to BCG specific CD4+ T-cells. *Cancer Res.*, 52:4286-9, 1992.
 - 26 - LUTZYER, W.; RUBBEN, H.; DAHM, H. - Prognostic parameters in superficial bladder cancer: analysis of 315 cases. *J Urol.*, 127:250-2, 1982.
 - 27 - M'LISS, A. et al. - Management of superficial bladder cancer Ta/T1/TIS: Immunotherapy. In: Vogelzang, N.J. et al. ed - Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 427-35, 1996.
 - 28 - MORALES, A.; EIDINGER, D.; BRUCE, A. W. - Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.*, 116:180-3, 1976.
 - 29 - NSEYO, U. O.; LAMM, D. L. - Immunotherapy of bladder cancer. *Semin Surg. Oncol.*, 13:342-9, 1997.
 - 30 - PARKER, S. L. et al. - Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, 47:5-27, 1997.
 - 31 - PRESCOTT, S. et al. - HLA-DR expression by high grade superficial bladder cancer treated with BCG therapy. *Br J Urol.*, 63:264-9, 1990.
 - 32 - PRESCOTT, S. et al. - Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol.*, 147:1636-42, 1992.
 - 33 - RATLIFF, T. L.; GILLEN, D. P.; CATALONA, W. J. - Requirement of a thymus-dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J Urol.*, 137:155-8, 1987.
 - 34 - RATLIFF, T. L. et al. - T-cell subsets required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol.*, 150:1018-22, 1993.
 - 35 - REIJEKE, T. M. et al. - Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol.*, 155:477-82, 1996.
 - 36 - RIDDEL, P. R. et al. - Flat carcinoma in situ of bladder. *Br J Urol.*, 47:829-33, 1976.
 - 37 - RUBBEN, H. et al. - Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol.*, 139:283-5, 1988.
 - 38 - SANDER, B. et al. - Localization of IL-1, IL-2, IL-4, IL-8 and TNF in superficial bladder tumors treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.*, 156:536-41, 1996.
 - 39 - SAROSDY, M. F. - Principles of intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Urol Clin North Am.*, 19:509-19, 1992.
 - 40 - SCHELLHAMMER, P. F.; CUNDIFF, M. R.; EURE, G. R. - Bacillus Calmette-Guerin therapy for risk stage T1 superficial bladder cancer. *J Urol.*, 147:376-9, 1992.
 - 41 - SMITH, J. A. - Surgical management of superficial bladder cancer (stage Ta/T1/CIS). *Semin Surg Oncol.*, 13:328-34, 1997.
 - 42 - UTZ, D. C.; FARROW, G. M. - Management of carcinoma in situ of the bladder: the case for surgical management. *Urol Clin North Am.*, 7:533-6, 1980.
 - 43 - WANEBO, H. J. - Tumor necrosis factors. *Semin Surg Oncol.*, 5:402-13, 1989.
 - 44 - WITJES, J. A. et al. - Use maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer. *Urol Int.*, 51:67-72, 1993.
 - 45 - ZBAR, B. et al. - Immunotherapy of cancer: regression of intradermal tumors and prevention of growth of lymph node metastases after intralésional injection of living Mycobacterium bovis. *J Natl Cancer Inst.*, 49:119-23, 1972.