

Indice

PREFAZIONE	Pag. 2
INTRODUZIONE	Pag. 3
UTILITA' DELL'IMMUNOPROFILASSI	Pag. 4
EPIDEMIOLOGIA	Pag. 5
EZIOLOGIA	Pag. 6
PROGNOSI	Pag. 7
TRATTAMENTO	
BCG	Pag. 8
BCG: indicazioni e controindicazioni	Pag. 10
Protocolli di somministrazione	Pag. 10
BCG: dosaggio	Pag. 11
BCG e progressione neoplastica	Pag. 12
BCG e Carcinoma in situ	Pag. 12
Effetti collaterali	Pag. 12
Proposta di questionario per il paziente	Pag. 14
BCG e PSA	Pag. 15
Fattori predittivi di risposta al BCG	Pag. 15
PROPOSTA DI CONSENSO INFORMATO	Pag. 16
RISULTATI	Pag. 17
FUTURO DEL BCG	Pag. 44
BIBLIOGRAFIA	Pag. 45

Prefazione

La chemio-immunoprofilassi del carcinoma vescicale superficiale (SBC) è una terapia largamente attuata, ma altrettanto poco standardizzata.

L'efficacia, i costi economici ed i potenziali gravi effetti collaterali dell'uso del Bacillo di Calmette-Guérin (BCG) nel SBC hanno indotto l'Associazione degli Urologi Piemontesi e Valdostani a "fotografare" i criteri seguiti ed i risultati ottenuti nelle proprie Divisioni Urologiche.

Per quanto di nostra conoscenza, questo è il primo lavoro del genere pubblicato in Italia.

Quanto è emerso da questa revisione ci conforta in quella che è la nostra personale esperienza: la profilassi con BCG è una terapia che, se eseguita in modo corretto, è efficace nel trattamento del SBC di rischio intermedio ed elevato. Inoltre, non è gravata da effetti collaterali così importanti, soprattutto se consideriamo l'elevata percentuale di progressione di tale patologia.

Questo documento servirà soprattutto a supportare i Colleghi nella loro pratica quotidiana.

Rappresenta inoltre un notevole esempio di collaborazione tra le diverse Unità Urologiche della nostra Regione.

Alessandro TIZZANI

Introduzione

Il carcinoma a cellule transizionali della vescica urinaria è un problema di salute pubblica significativo a livello mondiale: è tra le più comuni neoplasie umane (1,2) e la sua storia naturale è difficilmente valutabile (3,5).

La recidiva e la progressione del tumore vescicale rimangono un evento di difficile previsione: nasce così l'esigenza di ricercare nuovi parametri indicativi di prognosi e terapie efficaci per poter meglio controllare la malattia.

L'utilizzo del BCG nella profilassi dei tumori superficiali della vescica rappresenta un importante progresso terapeutico: curiosamente l'impiego di tale farmaco si fonda su basi empiriche, perché attualmente la farmacocinetica ed il meccanismo d'azione del bacillo sono ancora largamente sconosciuti.

Questo lavoro si propone di valutare i protocolli di immunoprevenzione con il BCG adottati a livello piemontese e valdostano nel trattamento del carcinoma vescicale superficiale in termini di recidiva, progressione istologica ed effetti collaterali.

UTILITA' DELL'IMMUNOPROFILASSI

Il trattamento del cancro vescicale superficiale con instillazioni endocavitari solleva ovviamente un grande interesse. Attualmente sono impiegati diversi farmaci: epirubicina, mitomicina C, tiotepa, doxorubicina, etoglucide, il Bacillo di Calmette e Guérin (BCG) e l'interleuchina 2 (IL-2); altri come il mitoxantrone, la gemcitabina ed il Keyhole limpet hemocyanin sono in fase di studio. Attualmente alcuni lavori sono rivolti all'uso combinato di più antitumorali, con la speranza di migliorare i risultati sino ad oggi ottenuti. L'idea di ricorrere alla somministrazione endovesicale di sostanze verosimilmente antitumorali risale alla fine del secolo scorso.

Il primo farmaco adottato è stato il blu di metilene che, secondo Desmos (1901), provocava una diminuzione del volume tumorale nei papillomi vescicali. Nel 1948 Semple ottenne qualche risultato incoraggiante con la podofillina.

Agli inizi del 1900 Nocard isolava il *Mycobacterium bovis* da una vacca affetta da tubercolosi mammaria. Albert Calmette (1863-1933) e Camille Guérin (1872-1961), nel 1908 presso l'Istituto Pasteur di Lille, coltivarono questo batterio su bile di bue per ottenere delle colture omogenee con una migliore dispersione dei bacilli. In 13 anni i due scienziati effettuarono 231 passaggi e nel 1918 osservarono che il bacillo aveva perso la sua grande "virulenza" diventando "attenuato": nasceva così il BCG. Successivamente furono selezionati alcuni ceppi di BCG costituiti da soluzioni attenuate di micobatteri della tubercolosi bovina e consistenti in bacilli vivi, microrganismi morti e detriti cellulari.

Studi risalenti a quel periodo osservarono una minor frequenza di carcinoma nei pazienti affetti da tubercolosi.

La prima pubblicazione che riportava l'uso del BCG come "vaccino anti-cancro" è dovuta a Holmgren nel 1935, ma nessuno studio clinico e sperimentale generò entusiasmi riguardo al suo uso contro vari tumori inclusi la leucemia, il cancro del colon, del polmone ed il melanoma fino agli anni '50' e '60'.

Nel 1953 William Coley notò che il tumore di un paziente affetto da sarcoma era regredito in seguito ad un episodio di erisipela streptococcica. Ciò ha condotto Coley ad approntare una miscela di batteri uccisi con il calore, nota come tossina di Coley, che egli ha usato per attivare il sistema immunitario, ottenendo in qualche caso la regressione del tumore.

Secondo la teoria della sorveglianza immune di Burnet, il sistema immunitario è responsabile dell'eliminazione di cellule trasformate e, pertanto, l'insorgenza di un tumore indica un'insufficienza del sistema immunitario.

I prerequisiti sperimentali per l'uso del BCG nel carcinoma della vescica furono stabiliti dal lavoro di Coe e Feldman (1966), i quali dimostrarono che la vescica era fortemente immunoresponsiva (reazione di ipersensibilità ritardata).

Zbar e coll. dimostrarono che lo stretto contatto tra BCG e tumore era indispensabile al fine di ottenere il massimo effetto negli animali.

Nel 1969 Mathè e coll., in Francia, riportavano risultati promettenti nel trattamento della leucemia linfoblastica, mediante l'utilizzo di chemioterapici in associazione al BCG.

L'anno successivo, gli americani Morton e coll. evidenziarono la capacità del vaccino di stimolare la regressione di noduli melanomatosi dopo la sua iniezione intralesionale. Se somministrato per via intratumorale, il BCG induceva la regressione delle metastasi linfonodali regionali da melanoma in alcuni pazienti, ma non influiva sulla sopravvivenza. I pazienti con metastasi a distanza, al contrario, non rispondevano alla terapia con BCG.

Saranno però gli studi di Zbar, Bubenik, Bloomberg e Morales, effettuati tra il 1970 e il 1976, a porre le basi per l'immunoprofilassi delle recidive del tumore superficiale vescicale, tramite la somministrazione endocavitaria di BCG: capacità di sviluppare una risposta antitumorale, numero sufficiente di bacilli viventi, contatto tra farmaco e neoplasia, piccolo volume tumorale.

Dopo il 1976, quando Morales e Coll. pubblicarono la loro esperienza in nove pazienti affetti da carcinoma vescicale transizionale (TCC) recidivante, i lavori atti a confermare l'efficacia di tale strategia terapeutica si moltiplicarono.

I risultati globali del BCG sono stimati essere un 70% di pazienti trattati liberi da recidiva a 5 anni ed un 45% a 15 anni.

Il ruolo e l'importanza della risposta dell'ospite devono ancora essere stabiliti completamente nella terapia del cancro vescicale trattato con BCG. È risaputo che il BCG costituisce un vaccino altamente efficace per la tubercolosi in alcune parti del mondo, ma ha una scarsa efficacia in altre aree. All'interno della popolazione, i soggetti rispondono in maniera differente all'immunizzazione con BCG. È possibile che vi sia un'analoga variabilità quando il BCG viene utilizzato nella profilassi delle recidive neoplastiche. Variazioni nella risposta dell'ospite potrebbero anche spiegare alcune differenze nei risultati dei trial clinici effettuati in diversi centri.

Nel 1980 gli studi del Southwest Oncology Group (SWOG) dimostrarono gli inequivocabili benefici in termini di riduzione delle recidive e l'incremento della mediana del tempo di recidiva nei pazienti con carcinoma vescicale superficiale trattati con BCG dopo resezione endoscopica (TURB).

Il BCG è l'esempio più efficace di immunoterapia del cancro finora praticata: in considerazione della complessa struttura del Sistema Immunitario e delle altrettanto complesse relazioni tra le sue cellule effettrici, è evidente come una modificazione dello stesso ha aperto orizzonti terapeutici di enorme interesse (7,8,9).

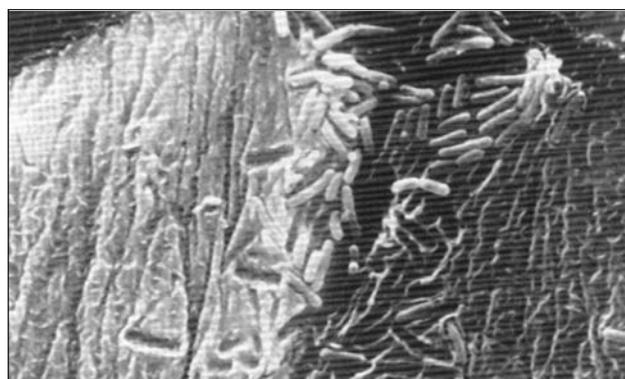
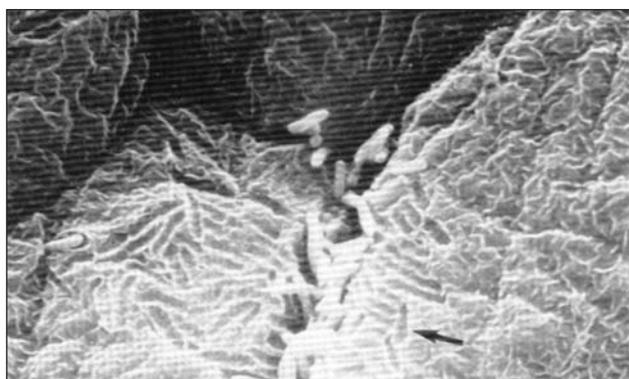


Figura 1: microscopia elettronica di bacilli di BCG (barre semi-curve) adesi alla superficie della mucosa vescicale (modificato da Update on BCG in superficial bladder cancer, Organon Teknika, pagina 14).

EPIDEMIOLOGIA

I tumori del tratto urinario sono di tre tipi: carcinomi a cellule transizionali (la maggior parte), carcinomi a cellule squamose ed adenocarcinomi (complessivamente il 3% del totale). L'incidenza nei maschi è tre volte superiore a quella nelle femmine (11,12).

Nel corso degli ultimi anni si è verificato un incremento degno di nota nell'incidenza delle neoformazioni uroteliali (13).

Il carcinoma vescicale è al quarto posto come frequenza negli Stati Uniti per gli uomini ed all'ottavo per le donne (circa 54.400 nuovi casi, e 12.500 decessi nel 1998) (1,30) ed al quinto posto in Europa, con un picco di incidenza tra la sesta e la settima decade di vita (11,12). Dei tumori dell'urotelio quello vescicale è il più frequente (3).

Il 4% circa dei pazienti con tumore vescicale sviluppa anche neoformazioni nell'alto apparato escretore (rene-uretere) (11,14). Di tutti i tumori dell'urotelio, quelli del tratto superiore rappresentano il 5-6% (62).

L'incidenza di tumori uroteliali stimata in Italia nel 1990 è del 12% per gli uomini e del 4% per le donne, la mortalità è rispettivamente del 7% e del 4%. Nel nostro Paese si verificano oltre 5.300 decessi ogni anno a causa delle neoplasie vescicali (15).

Nel 1990 sono stati colpiti in Italia da questa patologia 11.057 uomini e 2.242 donne con un tasso grezzo di incidenza per 100.000 abitanti pari a 39,5 per gli uomini e 7,6 per le donne. I tassi di incidenza per 100.000 abitanti standardizzati per età sono: 35,6 per gli uomini e 6,6 per le donne (in base alla struttura per età della popolazione italiana nel 1981); 25 per gli uomini e 3,6 per le donne (in base alla struttura per età della popolazione mondiale nel 1981) (15).

Il rischio cumulativo, sempre in Italia nel 1990, di ammalarsi di carcinoma della vescica, considerato fino all'età massima di 74 anni, è pari al 2,9% per gli uomini e 0,4% per le donne (15).

Nel 1990, in Italia, sono morti a causa del carcinoma della vescica 4.339 uomini e 1.060 donne con un tasso grezzo di mortalità per 100.000 abitanti pari a 15,5 per gli uomini e 3,6 per le donne. I tassi di mortalità per 100.000 abitanti standardizzati per età sono: 13,7 per gli uomini e 3 per le donne (in base alla struttura per età della popolazione italiana nel 1981) (15).

Nel 1990 le tre regioni italiane con il più alto tasso di incidenza standardizzato sono state la Campania, il Lazio ed il Piemonte (rispettivamente il 39,4; 37,2 e 36,8 per 100.000 abitanti) per gli uomini ed il Trentino Alto Adige, Liguria e Piemonte (rispettivamente il 7,5; 7,2 e 7,2 per 100.000 abitanti) per le donne. Le regioni con il più basso tasso di incidenza sono state la Valle d'Aosta e la Basilicata (29,1 per 100.000 abitanti) per gli uomini ed il Molise e la Calabria (5,5 per 100.000 abitanti) per le donne. Il tasso di mortalità più elevato è stato registrato in Campania (16,9 per 100.000 abitanti; SMR* = 123,4%) per gli uomini ed in Trentino Alto Adige (4,2 per 100.000 abitanti; SMR* = 137,8%) per le donne. Il tasso di mortalità più basso è stato registrato in Basilicata (9,7 per 100.000 abitanti; SMR* = 72%) per gli uomini ed in Molise (1,9 per 100.000 abitanti; SMR* = 64,7%) per le donne (15).

In Piemonte, nel 1990, 989 uomini e 213 donne si sono ammalati di carcinoma della vescica con un tasso grezzo di incidenza per 100.000 abitanti pari a 46,9 per gli uomini e 9,5 per le donne ed un tasso di incidenza standardizzato pari a 36,8 per gli uomini e 7,2 per le donne. Nello stesso anno in Piemonte sono morti 403 uomini

ni e 109 donne con un tasso grezzo di mortalità per 100.000 abitanti pari a 19,1 per gli uomini e 4,9 per le donne ed un tasso standardizzato di mortalità pari a 14,5 (SMR* = 105,9%) per gli uomini e 3,3 (SMR* = 111,4%) per le donne (15).

A Torino il tasso standardizzato di incidenza (1988-92) per 100.000 abitanti per anno è pari a 50,8 per gli uomini e 10,1 per le donne, il rischio cumulativo (0-74 anni, 1988-92) è del 4,4% per gli uomini e 0,6% per le donne ed il numero di casi incidenti (1988-92) per anno è di 295 per gli uomini e di 68 per le donne (15).

Il tasso standardizzato di mortalità a Torino (1988-92) per 100.000 abitanti per anno è di 16,4 per gli uomini e di 4 per le donne, il numero di decessi (1988-92) per anno è di 97 per gli uomini e 29 per le donne, la sopravvivenza relativa (1985-87) in percentuale a 5 anni è di 71 per gli uomini e di 61 per le donne (15).

Nel 1996 negli ospedali piemontesi sono stati effettuati 7.593 ricoveri per neoplasie della vescica (15).

•SMR: Rapporto Standardizzato di Mortalità = Numero di morti osservate / Numero di morti attese se la popolazione esaminata fosse soggetta agli stessi tassi di mortalità di una popolazione di riferimento (nel caso specifico la popolazione di riferimento è quella italiana).

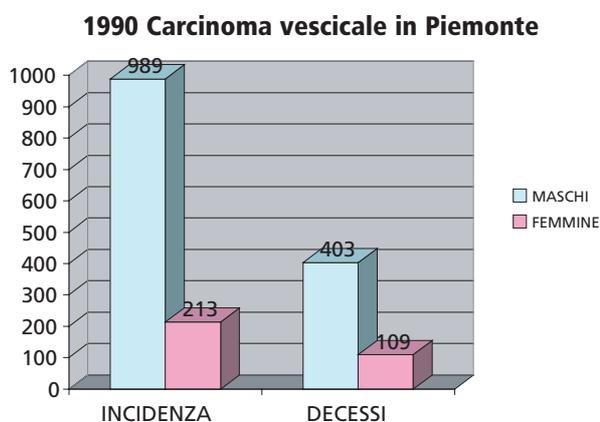
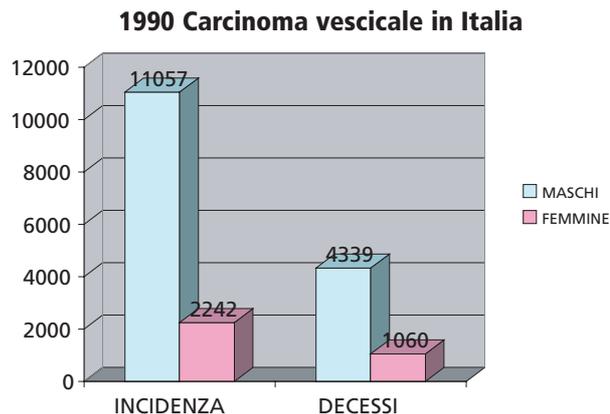
EZIOLOGIA

Allo sviluppo del cancro vescicale sono associati molti fattori. L'esposizione occupazionale ed a sostanze chimiche ambientali genotossiche si verifica nel 10-30% di questi tumori (11,12,16,17).

E' difficile retrospettivamente scoprire le attività lavorative che hanno svolto un ruolo significativo nell'eziologia della neoplasia vescicale, ma nel 13% dei casi ci sono prolungate esposizioni (maggiori di 10 anni) ad occupazioni a rischio come: addetti alla stamperia, fonderia, smaltimento di alluminio, lavaggio a secco, odontotecnici, conciatori di pelli, meccanici, autisti di mezzi pesanti, addetti alla produzione di carta, industrie di vernice, gas o manifatture di catrame (11,16).

Purtroppo l'anamnesi lavorativa dei pazienti è in generale sottovalutata. Di certo, non tutti i lavori a rischio, o frequenti esposizioni a potenziali carcinogeni noti o di nuova introduzione, sono causa di tumori maligni. E' però auspicabile riuscire ad ottenere precise informazioni sulla storia occupazionale del paziente ai fini di una prevenzione nel mondo del lavoro (16).

Il tempo di latenza dall'esposizione alla manifestazione della malattia è stimato mediamente sui 15 anni. Non è stato identificato un singolo agente chimico specifico come fattore di rischio, ma diversi potenziali mutageni: benzidina, 2-naftilamina, xenilamina e coloranti derivati dall'anilina (11,12,17).



Lo sviluppo e l'alto tasso di recidive della malattia è associato alla escrezione di metaboliti carcinogenici nelle urine con costante esposizione della parete interna della vescica, oppure all'impianto di cellule neoplastiche esfoliate durante una precedente resezione, una sorta di metastatizzazione locale con impianto del tumore in un'area precedentemente sottoposta a trauma (12).

La relazione col fumo di sigaretta è evidente, senza differenze tra i due sessi. Il rischio è correlato con il numero di sigarette fumate, con il tempo di contatto del fumo con i polmoni e con la quantità di fumo inalato (12).

I fumatori hanno un rischio aumentato da tre a trenta volte rispetto ai non fumatori di sviluppare la malattia, ed un terzo di queste neoplasie sono associate al fumo di sigaretta (agenti causali liberati dalla combustione sono le nitrosamine e la 2-naftilamina) (11,12,18,81,82).

Cistiti croniche da qualunque causa (per esempio da calcoli vescicali) aumentano il rischio di sviluppare un carcinoma a cellule squamose della vescica, la Schistosomiasi è tra le più comuni cause di questa forma tumorale (11).

Esisterebbe una relazione tra flogosi croniche e cancro dovuta alla iperproduzione di monossido di azoto (NO, con proprietà citotossiche e citostatiche con danni al DNA). La NO-sintetasi inducibile è presente sia nelle cellule dell'infiammazione, sia in quelle tumo-

rali, mentre non si riscontra nelle cellule uroteliali sane (19). Sono state identificate nel tumore della vescica alterazioni geniche: la perdita di geni, segmenti cromosomici e cromosomi (5). L'evento più precoce, la perdita di porzioni del cromosoma 9, è stato riportato da molteplici studi. Alterazioni del cromosoma 17, che correlano con l'espressione della proteina mutante p53, sono state osservate precocemente nel carcinoma in situ (CIS) ed in quello invasivo. Altri cambiamenti si verificano più tardivamente nella progressione della neoplasia e comprendono: perdita del cromosoma 11, 3p, 5p, 6q, 2q, 16 e 18 ed anche aggiunte di materiale genetico nel cromosoma 7 o traslocazioni di porzioni del cromosoma 8 (3,5,88). Alterazioni cromosomiche possono risultare nella attivazione di oncogeni o nella inattivazione di geni oncosoppressori (3,5).

PROGNOSI

Per la classificazione del cancro vescicale è generalmente accettato il sistema TNM, ed in aggiunta è valutato il grado di differenziazione della neoformazione, anche se entrambi i parametri sono influenzati dalla soggettività del patologo (4,11,12,35). Stadio e grado sono utilizzati per la stadiazione clinica e per le decisioni terapeutiche, poiché assumono significato prognostico in relazione alla progressione (5,34,44,60).

1997 TNM classificazione dei tumori vescicali	
Tumore Primitivo	
Ta	Papillare non invasivo
Tis	In situ: "tumore piatto"
T1	Tessuto connettivale sottoepiteliale invasivo
T2	Invasione muscolare
T2a	Meno della metà
T2b	Più della metà
T3	Oltre la muscolare
T3a	Microscopico
T3b	Massa extravescicale
T4	Ad altre strutture adiacenti
T4a	Prostata, utero, vagina
T4b	Parete pelvica, parete addominale
Linfonodi	
N1	Singolo = 2 cm
N2	Singolo > 2-5 cm, multipli = 5 cm
N3	> 5 cm
Metastasi a Distanza	
M1	Metastasi a distanza

Grado istologico del WHO e IPCC 1988.	
Gx	Grado di differenziazione non ben valutabile
G1	Ben differenziato
G2	Moderatamente differenziato
G3-4	Scarsamente differenziato / indifferenziato

La maggior parte dei casi di nuova diagnosi (70-80%) non superano la sottomucosa e si presentano come lesioni singole o multiple,

sono definiti superficiali ed hanno basso grado (Ta-T1 G1-2): i 2/3 sono pTa e hanno alta percentuale di recidiva e basso grado di progressione; 1/3 sono pT1 ed hanno alta percentuale di progressione. Le recidive variano dal 40 all'80% a 5 anni dalla diagnosi. Di questi un 15% col tempo svilupperà progressione o una malattia metastatica. Il 20-30% invadono il piano muscolare (T2-T4). I tumori G1 progrediscono nel 10-15%, i G2 è nel 14-37% ed i G3 nel 33-64% (3,6,11,12,22,41,42,44,47,60,70,74).

Le analisi sui fattori prognostici hanno dimostrato che i pazienti con carcinoma vescicale possono essere suddivisi in tre gruppi di versi:

- 1.BASSO RISCHIO:** pazienti con neoformazione primitiva singola o recidiva papillare (< di una recidiva per anno) G1-2. Progressione bassa < 10%, maggiore obiettivo è la prevenzione delle recidive, il trattamento consigliato è la resezione endoscopica (TUR) con instillazione singola di un chemioterapico. La somministrazione di BCG in questo gruppo non è indicata.
- 2.MEDIO RISCHIO:** pazienti con neoformazione primitiva multipla, recidiva papillare (1-3 recidive per anno) G1-2. Il BCG in questo gruppo ha ottenuto risultati migliori rispetto ai chemioterapici, ma è più tossico.
- 3.ALTO RISCHIO:** pazienti con neoformazione primitiva multipla, recidiva papillare (> 3 per anno) G3, dimensioni maggiori a 3 cm, primitivo o concomitante a carcinoma in situ (CIS). Il BCG è il farmaco di scelta per questo gruppo di pazienti con risposte complete nel 72% dei casi, e con benefici che superano i potenziali rischi di effetti collaterali (80).

Altre caratteristiche che incidono sulla prognosi sono: il tipo di tumore (papillare o solido), le dimensioni (> 1 cm), il numero delle neoformazioni, l'invasione della lamina propria, l'invasione linfatica, l'invasione vascolare, l'associazione con tumore in situ, la situazione alla prima cistoscopia di controllo, l'età e lo stato di immunocompetenza del paziente, il regime terapeutico, alcuni markers tumorali e probabilmente anche la sede della neoformazione nella vescica (2,5,6,11,34,47,61,66,68,73).

La citologia urinaria positiva in pazienti trattati per carcinoma a cellule di transizione della vescica è altamente predittiva per recidive o persistenza della malattia (21). Alternativa ai fattori prognostici (grado istologico e stadio) è l'analisi dello stato di ploidia e della frazione di fase S mediante citometria a flusso, importanti per dividere i pazienti nelle classi di rischio, monitorare eventuali recidive e dare così le opzioni terapeutiche più appropriate (4,10,13,20).

Tabella: Fattori che influenzano la prognosi	
Fattore	Rischio
Stadio	CIS>T1>Ta
Grado	G3>G2>G1
Modalità di crescita	Solida>papillifera
Dimensioni	Grande>piccola
Numero delle lesioni	Multiple>singole
Invasione vascolare-linfatica	Presente>assente
Soluzione di continuo della MB	Presente>assente

(Da Crauford ED: *Diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: an update. Semin Urol Oncol 1996; 14, 1 (suppl 1): 1-9. Modificato.*)

TRATTAMENTO

BCG

Il BCG è, come si è detto, un ceppo attenuato di *Mycobacterium bovis* che ha effetti stimolanti sulla risposta immunitaria. Esiste una debole correlazione tra il test di reattività cutanea al PPD (derivato proteico purificato) e la risposta positiva alla terapia con il bacillo. Le neoformazioni superficiali della vescica sono tra le più sensibili all'immunoterapia (41,55).

L'impiego del BCG dopo TUR nella profilassi dei tumori superficiali della vescica ad alto rischio è stato un importante progresso terapeutico (39). Il BCG è ritenuto il miglior agente per il trattamento delle neoformazioni vescicali superficiali e nel 1990 è stato approvato per il trattamento del carcinoma in situ (CIS) dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) (30).

La terapia con BCG ha visto l'utilizzo di ceppi diversi (derivati dal ceppo originale messo a punto nell'Istituto Pasteur).

La preparazione del vaccino BCG è ancora simile a quella del processo originale descritto da Calmette e Guérin. Esiste una variabilità non solo tra i diversi fornitori, ma anche tra i diversi lotti provenienti dal medesimo produttore. Dopo l'attenuazione del BCG, le colture del ceppo Pasteur furono importate da numerosi Paesi di tutto il mondo e, generalmente, utilizzate dai vari Istituti Nazionali per la produzione del vaccino antitubercolare. Questa diffusione a livello mondiale determinò lo sviluppo di nuovi sottoceppi presentanti alcune differenze sia genetiche che immunologiche rispetto al prodotto originale Pasteur, per effetto della cosiddetta deriva genetica.

I ceppi di BCG attualmente più usati sono quelli Evans, Pasteur, Armand Frappier, Connaught, RIVM e Tice. Non esistendo studi di confronto diretti tra questi non è possibile, al momento attuale, affermare che uno sia superiore ad un altro nel trattamento del carcinoma superficiale della vescica. I risultati ottenuti in clinica con un ceppo, un determinato dosaggio e schema terapeutico, non sono automaticamente trasferibili agli altri, per differenze biologiche ed immunologiche (morfologia, velocità di crescita, stabilità al calore, capacità legante la fibronectina, vitalità testata con la conta delle Unità Formanti Colonie - CFU).

Ceppi di BCG in uso per la terapia endovesicale

Tipi	Peso (mg)	UFC
Tice	50	2-8 x 10 ⁸
Pasteur	75	6 x 10 ⁸
Connaught	81 (3 flaconi)	3,4 ± 3 x 10 ⁸
Armand Frappier	120	10 ⁷
Glaxo Evans	75	8-26 x 10 ⁸
Moreau	100	2 x 10 ⁹ bacilli vivi
RIVM (Olandese)		10 ⁹ bacilli vivi

(Da Jaubaiamen K, Rintala E, Alfihano O. 1990)

L'instillazione endovesicale è la procedura seguita: l'immunizzazione intradermica non sembra necessaria, la via orale diminuisce l'efficacia e le iniezioni intralesionali possono determinare gravi effetti tossici (80).

Con l'utilizzo di lubrificanti con batteriostatici (Clorexidina) nel cateterismo per le instillazioni con BCG non si sono evidenziati effetti avversi nell'efficacia clinica del farmaco: per contro una scarsa quantità di lubrificante può essere causa di cateterizzazione traumatica con possibile passaggio sistemico del bacillo (40).

Il BCG attiva il sistema immunitario in modo non specifico e per essere efficace necessita di pazienti immunocompetenti (30,41). Tuttavia il meccanismo di azione del BCG rimane da chiarire: la flogosi da lui prodotta è diversa da quella non specifica (55).

La risposta al farmaco inizia con l'adesione del BCG alle cellule transizionali mediante un meccanismo fibronectina-dipendente, il complesso micobatterio-recettore viene fagocitato all'interno delle cellule dove viene processato e successivamente presentato alla superficie esterna per la ricognizione immunitaria. Vengono attivate numerose cellule del sistema immunitario (macrofagi, linfociti T e B, natural killer (NK), BCG-activated killer cells); nell'infiltrato a livello della parete vescicale si nota una predominanza di linfociti T, e si assiste ad un importante aumento delle citochine a livello urinario (30,39,45,46,78).

Il recettore FAP presente sul micobatterio è il responsabile della adesione alla fibronectina, ma livelli urinari elevati di fibronectina o condizioni che incidono sulla cascata della coagulazione influenzano negativamente l'adesione.

La conoscenza del preciso meccanismo d'azione del BCG permetterebbe di valutare la tempistica delle instillazioni di mantenimento, infatti 3-6 mesi dopo il ciclo, diminuiscono l'infiltrato cellulare e l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità II (MCH II).

La risposta vescicale si accompagna in alcuni pazienti a recidive uretrali o delle alte vie urinarie, questo fatto dimostra che il farmaco non immunizzerebbe per il cancro uroteliale: forse più attendibile è l'ipotesi che il BCG stimoli l'immunità agli antigeni micobatterici (78).

Dopo la conclusione del trattamento di immunoprofilassi, l'attività del sistema immunitario decresce gradualmente. Questa è caratterizzata da un declino nell'infiltrazione dei leucociti, dell'espressione delle molecole MHC sull'urotelio e del livello delle citochine. Questo potrebbe spiegare la necessità della reiterazione delle instillazioni. L'introduzione di una regolare terapia di mantenimento ha determinato la riduzione delle recidive del tumore vescicale ed è stata la più rimarchevole acquisizione fin dall'introduzione della terapia con BCG.

La risposta dei linfociti T helper 1 (Th-1) dopo terapia con BCG è associata con l'effettiva eliminazione delle cellule tumorali, mentre la risposta dei linfociti T helper 2 (Th-2) e degli anticorpi risulta più frequente nei fallimenti clinici (49). Alcuni studi suggeriscono che il BCG per espletare i suoi effetti utilizza l'ossido nitrico (30).

Le citochine prodotte sono rappresentate da: interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alfa (TNF- α), interleuchine -1, -2, -6, -8 e -12 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12): queste amplificano il numero di cellule citotossiche capaci di aggredire le cellule disca-

riocinetiche (39).

La secrezione urinaria di queste citochine riflette l'attivazione locale dei macrofagi, dei linfociti T e dell'epitelio vescicale in risposta all'immunostimolazione da BCG (39).

L'IFN- γ è una linfocina immunostimolatoria che fa aumentare il complesso maggiore di immunoistocompatibilità (MHC) di classe I e II, l'espressione dei recettori Fc, e possiede un effetto antiangiogenetico sia in vitro che in vivo (molti gruppi di ricerca hanno notato questa proprietà che può essere considerata parte della risposta endovesicale al BCG) (39).

Diverse molecole endogene hanno effetti antiangiogenetici, molte di queste hanno relazioni con l'IFN- γ . L'IL-12 si pensa sia a monte della regolazione in vivo degli effetti antiangiogenetici dell'IFN- γ (39).

La proteina -10 inducibile dall'interferone (IP-10) è un membro della famiglia delle chemochine C-X-C secreta da diverse cellule in risposta alla stimolazione da IFN- γ . Le chemochine sono citochine chemiotattiche che selettivamente richiamano leucociti nei

siti di flogosi e possono modulare l'angiogenesi e la crescita tumorale (39).

L'IP-10 è l'unica chemochina che attrae linfociti T attivati ed è un potente inibitore di angiogenesi, della crescita tumorale e delle metastasi in vivo: i livelli urinari aumentano nei pazienti trattati con instillazioni endovesicali di BCG (39). La presenza nelle urine di IL-12, IFN- γ e IP-10 non è significativa in pazienti con cistiti o all'inizio dell'immunoterapia con BCG, ma aumentano durante il trattamento per poi successivamente diminuire al termine (39).

I livelli di IL-2 urinaria potrebbero essere utili ad identificare dopo un ciclo di trattamento la comparsa di recidive vescicali (83).

Un fattore importante ancora da considerare è la capacità del tumore di sviluppare meccanismi che permettono sia di sfuggire all'azione citotossica legata al BCG (mutazioni di FAS e P53) sia di sviluppare una tolleranza immunitaria (espressione di ligandi di FAS alla superficie delle cellule tumorali, produzione di TGF β e IL-10, quest'ultima favorirebbe l'angiogenesi tumorale (87).

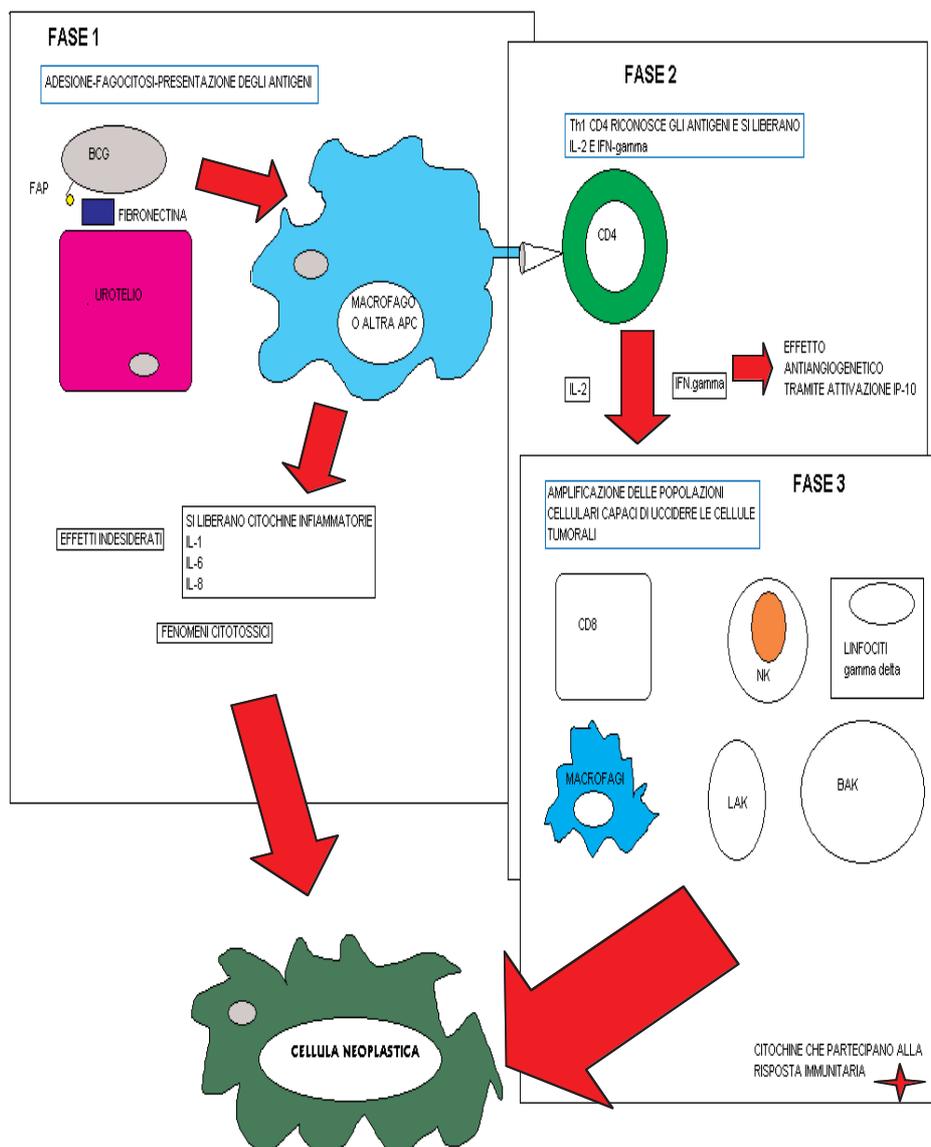


Figura 2: probabile meccanismo d'azione del BCG.

BCG: indicazioni e controindicazioni

La maggior parte dei Clinici è d'accordo nel ritenere che la somministrazione di BCG non sia giustificata nei pazienti con malattia in stadio Ta e basso grado (G1), primitivi ed unifocali. In tali forme neoplastiche a basso rischio di recidiva e di progressione è consigliata la singola instillazione post-operatoria di un citostatico endovesicale.

D'altra parte, sono pochi coloro che si opporrebbero alla somministrazione del BCG come terapia di prima linea nelle malattie aggressive come il carcinoma in situ e i tumori T1 G3.

Un recente lavoro di Pansadoro e Coll. ha messo in evidenza come l'immunoterapia con BCG nelle neoformazioni vescicali T1G3 primitive sia ragionevole in base ai buoni risultati a lungo termine (sempre se i pazienti rispondono all'induzione), mentre la cistectomia come trattamento di scelta di prima linea non sembrerebbe

concomitanti malattie febbrili, infezione delle vie urinarie, o importante ematuria. Il BCG non deve essere somministrato in caso di tubercolosi attiva.

In assenza di dati attendibili, infine, le instillazioni endovesicali di BCG dovrebbero essere evitate in donne gravide e durante l'allattamento.

Protocolli di somministrazione

Dopo TUR, la immunoprofilassi con BCG ridurrebbe le recidive ad un anno rispetto alla sola resezione e ne ritarderebbe l'ulteriore comparsa. Finora sono stati proposti diversi regimi di somministrazione, ma quello ottimale resta da definire. La logica delle instillazioni endovesicali è basata sul concetto di malattia residua e che all'origine del rischio di recidiva e/o progressione vi sia la possibilità d'impianto di cellule tumorali dopo la resezione (87).

Morales iniziò con uno schema così detto di "induzione" che pre-

Neoformazioni vescicali T1G3 trattate con BCG: risultati di diversi studi.

AUTORE	ANNO	Num. pazienti	Dose BCG	Recidive %	Progressione %	Follow-up Mesi
Dal Bo et al.	1990	24	Piena	25	25	22
Samodai et al.	1991	62	Piena	20	0	46
Cookson et al.	1992	16	Piena	44	19	59
Mack et al.	1995	21	Bassa	29	NA	60
Pfister et al.	1995	26	Piena	50	27	54
Vicente et al.	1996	95	Bassa	40	11	46
Baniel et al.	1998	78	Piena	28	8	56
Lebret et al.	1998	35	Bassa	24	12	45
Hurle et al.	1999	51	Bassa	25	18	85
Brake et al.	2000	44	Piena	27	16	43
Pansadoro et al.	2001	81	Piena	33	15	76

(Da Pansadoro et al. Urology 2002, modificata)

giustificato (31,37,54,77).

Benché il 60-80% dei pazienti lamenti sintomi irritativi locali, quali disuria e spasmi vescicali, è stato osservato che ciò non compromette in maniera significativa la qualità della vita.

Approssimativamente il 15% dei malati che non rispondono alla terapia intravesicale con BCG, sviluppano una progressione della loro malattia ad una forma infiltrante la tonaca muscolare ed interessante i linfonodi.

Herr, nel 1992, ha pubblicato una analisi dei fattori prognostici nei pazienti con lesioni vescicali superficiali ad alto rischio (multifocali, gradi 2 e 3, T1) trattati con BCG. I pazienti che non rispondono alla terapia hanno un rischio del 40-60% di sviluppare malattia invasiva o metastatica entro 10 anni contro un rischio del 10-15% di coloro che rispondono. Inoltre l'80% dei non-responders va incontro ad una progressione della malattia vescicale entro 3-5 anni. Il BCG non dovrebbe essere usato in pazienti immunodepressi o in persone con difetti immunitari congeniti o acquisiti, sia dovuti a concomitante patologia (es. AIDS, leucemia, linfoma) sia a terapia antineoplastica (es. farmaci citostatici, radiazioni). Il BCG non dovrebbe essere inoltre somministrato a pazienti in terapia cortisonica o immunosoppressiva, per la possibilità di un'infezione sistemica.

Il trattamento dovrebbe essere posticipato fino alla risoluzione di

vedeva unicamente 6 instillazioni consecutive a scadenza settimanale, probabilmente il numero è sottostimato.

Nel secondo regime invece è prevista una fase di induzione con 6 instillazioni a scadenza settimanale seguite da altre in un periodo più o meno lungo, fino ad un massimo di tre anni, anche quando il paziente sia libero da recidive (78).

Martinez Pineiro ha studiato l'efficacia della ripetizione di una serie di 6 instillazioni settimanali dopo il fallimento della prima serie di induzione. Su 100 pazienti affetti da neoplasia superficiale trattati con terapia di induzione con instillazioni a 6 settimane di BCG, 44 guarirono. Successivamente, 19 pazienti dei 49 trattati con una seconda serie di altre 6 instillazioni ottennero anch'essi la guarigione. Tuttavia, nei pazienti che ripresentarono la patologia, nonostante la terapia con due o più serie di instillazioni di BCG, il numero delle progressioni della malattia verso forme infiltranti (30%) o metastatiche (50%), risultò essere superiore rispetto alle guarigioni (20%) con aumento delle reazioni avverse (38).

Lo schema di instillazione che è stato più frequentemente proposto negli studi prospettici realizzati negli USA è quello definito "con mantenimento". In questo regime le 6 instillazioni consecutive a scadenza settimanale vengono seguite da 3 instillazioni anch'esse consecutive e settimanali ma praticate dopo un periodo di 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi per un periodo di 3 anni. Ciò si-

gnifica che un paziente dopo l'iniziale resezione endoscopica, nel caso non presenti progressione neoplastica vescicale, riceverà un totale di 27 instillazioni in un periodo di tre anni.

Hudson non ha riportato differenze nell'efficacia fra lo schema a 6 settimane e quello con terapia di mantenimento, ma ha notato un aumento della tossicità per il secondo (il gruppo di 42 pazienti studiato era però troppo esiguo).

Studi randomizzati condotti dal Southwest Oncology Group (SWOG) e dal Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) hanno chiaramente dimostrato il valore della terapia di mantenimento (52). Lo SWOG ha arruolato 660 pazienti in un trial che paragonava la terapia di mantenimento verso la terapia con sola induzione con BCG: la terapia di mantenimento (consistente in 6 instillazioni di induzione seguite da tre instillazioni settimanali a 3, 6 mesi e poi ogni 6 mesi sino al terzo anno) si era rivelata superiore alla sola induzione non solo per i tumori Ta e T1 rapidamente recidivanti ma anche per i carcinomi in situ. A 4 anni il 92% dei pazienti trattati per tre anni con mantenimento era vivo contro l'86% dei pazienti trattati con sola induzione ($p < 0.04$).

Si può affermare con buon margine di certezza che la terapia di mantenimento secondaria ad una terapia induttiva coronata da successo terapeutico, fornisca una protezione senz'altro superiore in termini di prevenzione di recidive (e progressione) rispetto a quella ottenuta con la sola terapia di induzione (56,80).

Nel mantenimento, 3 instillazioni sembrano sufficienti ad ottenere un numero sufficiente di Th-1 nei pazienti con buona risposta al-

scopo. I risultati sono contrastanti: Pagano segnala un'efficacia equivalente con metà dose, mentre altri indicano una risposta significativamente peggiore.

Morales ha evidenziato una significativa migliore risposta ($p < 0,025$) per un dosaggio standard rispetto a quantità di farmaco minori in casi di CIS, la stessa osservazione non appare suffragata nei tumori in stadio pTa. In tale studio appare quindi ipotizzabile che alti dosaggi di BCG siano auspicabili nel trattamento del CIS, mentre dosaggi inferiori potrebbero risultare adeguati nel prevenire recidive neoplastiche in pazienti con basso rischio di progressione neoplastica.

Martinez Pineiro ha osservato una riduzione, statisticamente significativa, degli effetti collaterali sia locali che generali nei pazienti trattati con BCG 1/3 di dose rispetto quelli trattati con piena dose, ma l'efficacia è simile nei pazienti trattati con dose piena solo per SBC a rischio intermedio.

I risultati del follow-up a lungo termine della CUETO, coorte di pazienti con SBC a rischio intermedio ed alto (Ta-1/G2-3), confermano che 27 mg di Connaught hanno risultati simili alla dose piena per numero di progressioni e di recidive in SBC a rischio intermedio, ma con tossicità minore. Tuttavia, la dose standard di 81 mg ha migliore efficacia nei pazienti con SBC ad alto rischio o multipli senza presentare importanti differenze di tossicità sistemica rispetto al terzo di dose.

In conclusione, possiamo affermare che non esiste ancora oggi un consenso unanime sulla quantità di BCG da somministrare, né è

Protocolli proposti (dati desunti da Immunothérapie endovésicale: le BCG di Chopin e coll. in Progrès en Urologie 2001; 11-5:1065-1115).

Protocollo	Num. articoli esaminati	Num. pazienti totali	Mesi follow-up medio	Media pazienti vivi senza recidiva	Progressioni	Sopravvivenza specifica
6 INSTILLAZIONI	16	1409	52	53,5%	21%	85%
8 o 12 INSTILLAZIONI	3	115	27	66%	6%	-
6 INSTILLAZIONI + 6 IN CASO DI RECIDIVA	10	749	35	70%	14%	88%
6 INSTILLAZIONI + MANTENIMENTO	24	1638	39	69%	8%	90%
DOSI RIDOTTE 1/3 o 1/2 (non risultati buoni con SBC ad alto rischio e CIS)	10	746	36	63%	8,6%	87%

l'immunoterapia (87).

BCG: dosaggio

I diversi Autori hanno utilizzato, nei loro studi clinici, dosi in milligrammi di BCG stabilite in modo empirico e corrispondenti a quella che sembrava essere la dose ottimale di circa 300 milioni – 1 miliardo di UFC (150 mg di BCG Pasteur, 81 mg di Connaught e Frappier e 50 mg di Tice). Ricerche su animali indicavano come fosse relativamente ristretto il range di dosaggio terapeutico del BCG.

L'immunoterapia endovesicale con BCG può causare più effetti collaterali della chemioterapia locale endocavitaria. Un tentativo di ridurre tali effetti collaterali in numero e in severità, è quello di ridurre la dose del farmaco da somministrare o di dilazionare il trattamento (32,65).

Dosi più basse di BCG sono state, quindi, sperimentate con questo

nota la dose minima attiva su tutte le forme di carcinoma vescicale superficiale. L'introduzione di protocolli con BCG a bassa dose nell'uso clinico di routine deve ancora essere attentamente studiato: per SBC ad alto rischio si raccomanda di impiegare la dose piena di farmaco consigliata (80).

Interessanti saranno i risultati dello studio randomizzato dell'EORTC 30962 (iniziato nel 1997, che conta attualmente circa 1400 pazienti arruolati) su neoformazioni papillari della vescica a medio ed alto rischio Ta-T1, che confronterà tra il pieno dosaggio ed il terzo di dose, sia a lungo che breve termine (3 anni ed 1 anno).

BCG e progressione neoplastica

Obiettivo della terapia intravesicale dopo TUR è la riduzione delle recidive e la prevenzione dell'infiltrazione della tonaca muscolare. Con l'uso dei farmaci chemioterapici, si ottiene chiaramente la riduzione della frequenza di recidive neoplastiche, ma non è chiaro se qualcuno dei farmaci utilizzati sia in grado di evitare la progressione verso un'infiltrazione della tonaca muscolare (53).

Tabella 1. Effetto della chemioterapia intravesicale sulle recidive in 20 studi clinici controllati.

Farmaco	N° pazienti	% recidive Controlli	% recidive Trattamento	Beneficio %
Tiotepa	1009	62	45	17
Mitomicina C	859	52	37	15
Doxorubicina	722	56	38	18
Eto glucide	209	59	28	31
Totale	2799	58	41	17

(Da Lamm DL: long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-580. Modificata.)

Diversi studi hanno dimostrato la riduzione della progressione del tumore, dall'8-17% del gruppo di controllo, al 3-4% nel gruppo trattato con BCG.

Altri studi hanno confermato questi risultati, mostrando una riduzione di mortalità dal 32% dei controlli al 14% dei soggetti trattati con BCG.

Un lavoro non recente condotto da Herr et al., che confronta la TUR verso TUR + terapia induttiva con 6 instillazioni settimanali di BCG dimostra che il BCG modifica in maniera significativa la progressione del tumore superficiale della vescica.

Il Southwest Oncology Group partendo dal confronto fra Doxorubicina e BCG riferisce un aumento dello stadio neoplastico e della estensione della malattia nel 37% dei pazienti trattati con Doxorubicina contro il 15% di quelli trattati con instillazioni di BCG.

Poiché la progressione della neoplasia verso forme invasive della tonaca muscolare è associabile ad una diminuzione della sopravvivenza a 5 anni è probabile che la terapia con BCG influenzi in senso positivo la sopravvivenza dei pazienti.

Numerosi lavori scientifici hanno confermato che le instillazioni con BCG dopo la completa resezione transuretrale (TUR) delle neoplasie vescicali riducono in maniera significativa le recidive e prolungano l'intervallo libero da malattia rispetto alla sola TUR.

In uno studio sono stati randomizzati i pazienti sottoposti a sola TUR e quelli sottoposti invece a TUR + instillazioni di BCG. Il gruppo di controllo ha evidenziato recidive nel 52% mentre i pazienti trattati con BCG a scopo adiuvante hanno presentato recidive solo nel 20% dei casi. L'intervallo di tempo medio libero da malattia è stato raddoppiato nel gruppo trattato con BCG passando da 24 a 48 mesi.

Uno dei più importanti fattori di rischio per la progressione dei tumori superficiali della vescica è la frequenza delle recidive. Per questo pare logico pensare che, riducendo la frequenza delle recidive, la terapia adiuvante possa anche ridurre la probabilità di progressione. Tuttavia, alcuni studi sostengono che le recidive e la progressione dei carcinomi superficiali sono la conseguenza di due ben distinti meccanismi biologici (57). Se le recidive e la progres-

sione fossero realmente due fenomeni distinti dal punto di vista clinico e biologico, allora non sarebbe corretto assumere che con la profilassi delle recidive si possa anche evitare la progressione.

BCG e carcinoma in situ

Il 70% dei CIS rispondono ad un iniziale trattamento con BCG. Tuttavia il 30% non risponde al BCG sin dall'inizio, un ulteriore 30% va incontro a recidiva entro 5 anni ed entro 10 anni il 31% rimane libero da malattia (77).

In alcuni casi, il fallimento della terapia con BCG è dovuta alla progressione extravescicale della malattia nell'urotelio ureterale distale, all'uretra prostatica e ai dotti prostatici. Nei pazienti trattati con BCG per CIS vescicale l'uretra prostatica è coinvolta nel 1.5-6.3% dei casi contro il 33-37% nei pazienti trattati con chemioterapia.

Nella tabella successiva sono riportati i risultati di una revisione di numerosi studi sull'efficacia dei più comuni agenti antitumorali endovesicali nel trattamento del carcinoma in situ.

Farmaco	N° studi	N° pazienti	Risposte complete%
Tiotepa	4	89	38
Doxorubicina	8	212	48
Mitomicina C	14	147	53
BCG	18	718	70

(Da Huben RP. Intravesical chemotherapy vs immunotherapy for superficial bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1996; 14, 1 (suppl 1): 17-22. Modificato.)

BCG: effetti collaterali

Sebbene il BCG sia un vaccino antitubercolare attenuato e la maggior parte dei pazienti lo tolleri discretamente, non bisogna sottovalutare la sua potenziale tossicità che è stata messa in evidenza in particolare dopo trattamenti intensivi.

Il principale svantaggio della terapia con BCG è che la frequenza e la gravità degli effetti collaterali si sono dimostrate più evidenti rispetto alla chemioterapia convenzionale intravesicale, con una incidenza superiore al 90% di casi di cistite, con ripercussioni sul suo impiego (84).

Una completa conoscenza degli effetti avversi che si possono verificare durante il trattamento è un prerequisito fondamentale prima di iniziare una terapia con instillazioni di BCG. L'immediato trattamento antitubercolare delle complicazioni maggiori con una monoterapia od una associazione di farmaci dovrebbe portare in pratica alla completa guarigione di quasi tutti i pazienti.

Uno studio dell'EORTC ha valutato l'associazione della isoniazide con BCG: non si sono evidenziate differenze su effetti avversi e sistemici rispetto al controllo trattato solo con il bacillo (60).

La terapia con cicli di mantenimento è associata ad una alta frequenza di reazioni avverse: il rispetto del protocollo da parte del paziente è così inficiato, ma gli studi evidenziano una relazione tra le reazioni avverse locali (tipo cistite) e la febbre con l'efficacia dell'attività del BCG (32).

In una revisione delle complicanze riscontrate in 2602 pazienti trattati, in diversi centri, con ceppi differenti di BCG, contrariamente ad altri studi, è stata riscontrata un'incidenza molto più

bassa di complicanze, con un 95% di pazienti che non presentavano effetti collaterali.

Tabella 2: percentuale di complicazioni in 2602 pazienti trattati con BCG.

Effetti collaterali	Pazienti (%)
Febbre	2,9
Ematuria	1
Prostatite granulomatosa	0,9
Polmonite/epatite	0,7
Artralgie	0,5
Epididimite	0,4
Sepsi	0,4
Eruzione cutanea	0,3
Ostruzione uretrale	0,3
Contratture vescicali	0,2
Ascesso renale	0,1
Citopenia	0,1

(Lamm DL et al. 1992).

L'instillazione di BCG, dopo un cateterismo traumatico, o l'instillazione in presenza di una mucosa sanguinante, può promuovere un'infezione sistemica. In tali pazienti occorre rimandare la somministrazione del farmaco fino alla guarigione della lesione.

È necessario che prima di iniziare la somministrazione del BCG siano trascorsi 14 giorni da una biopsia o TUR o cateterismo traumatico: non si è dimostrato alcun passaggio sistemico del farmaco con instillazioni non traumatiche. Bisogna quindi monitorare il malato per valutare se esistono sintomi di tossicità dopo ciascun trattamento intravesicale.

Episodi febbrili con $T^{\circ} < 38,5^{\circ} C$ e sintomi simil-influenzali della durata di 24-48 ore, insorgenti 3-4 ore dopo l'instillazione, sono stati descritti nel 2,9% dei pazienti trattati. Tali manifestazioni non richiedono alcun trattamento.

Non esistono evidenze che la terapia con BCG sia controindicata in pazienti con valvulopatie o protesi valvolari o articolari, sebbene in questi pazienti sia necessario somministrare la profilassi antibiotica per endocarditi ed infezioni simili, esattamente come si farebbe prima di qualsiasi procedura con strumentazione uretrale.

Attualmente, la ricerca è orientata ad offrire una maggiore sicurezza del farmaco impiegato con minori effetti avversi: Morales ha valutato l'efficacia terapeutica dell'estratto di parete cellulare di micobatterio (MCWE) per i CIS vescicali. Tale estratto non essendo vivo come il bacillo, possiede un profilo tossicologico migliore, ma al dosaggio impiegato i risultati sono minori rispetto a quelli del BCG (51).

Saint e Coll., constatando che solo il 20% dei pazienti terminano il protocollo di instillazione con mantenimento, hanno ideato una scala sulla tollerabilità utile per valutare l'approccio al paziente, diminuendo la dose o differendo l'instillazione per migliorare la compliance quando possibile (32).

Effetti collaterali locali

Gli effetti collaterali includono cistiti batteriche (non BCG-correlate), cistiti indotte dal farmaco, cistiti chimiche, micro o macroematuria, coartazioni vescicali, prostatiti granulomatose ed orchiepididimiti.

Il problema più frequente di tipo flogistico dopo instillazione intravesicale di BCG è costituito dalla cistite. Si possono distinguere due tipi di cistite: quelle indotte dal farmaco e quelle batteriche. Nel caso di cistite farmaco-indotta, 2 o 4 ore dopo la somministrazione del farmaco, il malato inizia a lamentare pollachiuria, minzione imperiosa e dolore sovrapubico. Generalmente si ha una urocoltura negativa. La biopsia della mucosa vescicale dimostra una flogosi acuta o cronica con o senza la formazione di granulomi. Nella maggior parte dei casi i sintomi scompaiono entro 48 ore. La cistite BCG-indotta ed eventualmente il rialzo termico possono essere trattati con acido acetilsalicilico o paracetamolo.

Sintomi disurici sono presenti dopo la prima instillazione nel 50% dei casi ed aumentano all'80% durante le successive instillazioni. La pollachiuria è massima il giorno e la notte dopo l'instillazione. La cistite farmaco-indotta è considerata da molti autori alla stregua di una normale reazione alla immunoterapia con BCG, a tal punto che la sua assenza, pone ad alcuni urologi il dubbio di un'inadeguatezza del trattamento.

La cistite batterica documentata dalla positività delle urocolture non correlate con la somministrazione di BCG viene trattata con antibiotico terapia fino alla negativizzazione dell'urinocoltura e la scomparsa della sintomatologia associata. Lamm et al. raccomandano di sospendere le instillazioni di BCG durante il trattamento dell'infezione delle vie urinarie per due motivi:

1. L'associazione di una cistite batterica e di una cistite farmaco-indotta (da BCG) può essere responsabile di una grave reazione infiammatoria che può portare ad effetti collaterali più severi.

2. I bacilli del BCG sono sensibili all'antibiotico terapia; è pertanto verosimile una riduzione dell'efficacia del farmaco immunoterapico tenuto conto che le colture sperimentali in vitro di microrganismi del BCG possono essere distrutte da numerosi antibiotici.

Un recente studio, a tale proposito, ha testato l'interferenza con il BCG di una vasta gamma di antibiotici moderni. I risultati hanno dimostrato quanto segue: il BCG è resistente alla penicillina e alle cefalosporine, suscettibile agli aminoglicosidi quali l'Amikacina, la Streptomina e la Kanamicina. La Claritromicina è risultata altamente attiva contro il BCG; la Ciprofloxacina e l'Ofloxacina sono anch'esse attive contro il BCG, in minore misura la Norfloxacina (58).

L'ematuria è un altro effetto collaterale locale che è spesso associato con le cistiti farmaco-indotte. Essa è presente il giorno dell'instillazione nel 40% dei pazienti trattati con BCG.

In relazione alla gravità dell'ematuria, gli ulteriori trattamenti con BCG dovrebbero essere posticipati, in quanto una severa flogosi vescicale o una lesione sanguinante potrebbero aumentare il rischio di assorbimento endovenoso di BCG con effetti collaterali sistemici. Solo in rare occasioni l'ematuria è tale da richiedere la cateterizzazione od una trasfusione.

La prostatite granulomatosa è il più delle volte asintomatica e può essere considerata secondaria alla contaminazione delle urine da parte del BCG. Essa si presenta, a seconda delle casistiche, nel 22-41% dei pazienti dopo instillazioni con BCG. La diagnosi

può essere effettuata ecograficamente, oppure in seguito al riscontro del rialzo dei valori del PSA o mediante una biopsia prostatica. Il trattamento consiste nella somministrazione di Isoniazide 300mg e Rifampicina 600mg al giorno per un periodo variabile da 3 a 6 mesi.

L'epididimite secondaria ad instillazioni endovescicali di BCG (incidenza 0.4%) deve essere inizialmente attribuita alla manipolazione uretrale in corso di cateterismo e quindi trattata con gli antibiotici (chinolonici) attivi contro la normale flora batterica uretrale. In caso di persistenza dei sintomi è però indicata la terapia anti-tubercolare.

Sebe P. et al. hanno descritto un caso di epididimite con ascesso caseoso a livello cefalico, riscontrato in un paziente dopo la 5° instillazione endovescicale di BCG per carcinoma in situ della vescica: l'analisi istologica confermava la presenza di granulomi epitelioidi giganto-cellulari associati a necrosi caseosa.

In rari casi è stata descritta la comparsa di un ascesso renale associato al reflusso vescico-ureterale. Il reflusso di per sé non è una controindicazione assoluta alla terapia intravesicale con BCG; molti pazienti con reflusso vescico-ureterale non noto sono stati sottoposti al trattamento con BCG. Infatti la cistografia non rientra negli esami routinariamente eseguiti per l'instillazione, né si ritiene che debba essere considerata necessaria prima del trattamento con BCG.

Effetti collaterali sistemici

Sono gli effetti collaterali che destano certamente più preoccupazione. Includono febbre, malessere generale, brividi, polmoniti, epatiti, rash cutaneo, artralgia ed artriti, citopenia e sepsi. In questi casi è necessario sospendere la terapia con BCG (76).

Un recente lavoro pubblicato dal servizio di farmaco vigilanza dei Laboratori Aventis Pasteur riporta un tasso dello 0,35 per 100 pazienti di eventi indesiderabili gravi notificati al dipartimento centrale (87).

La complicanza più grave, sebbene rara, è sicuramente l'infezione generalizzata da BCG; sono stati descritti almeno sette casi, a livello mondiale, di decessi associati all'impiego di BCG intravesicale. Su questa base, il rischio di decesso è stato stimato essere <1 ogni 12.500 pazienti. La maggior parte dei casi di sepsi è secondaria all'assorbimento per via ematica di BCG. Essa è causata da una massiva disseminazione attraverso la mucosa vescicale con lacerazioni sanguinanti (dopo TUR o cateterismo traumatico), o attraverso un urotelio severamente infiammato o alla mancata sospensione della somministrazione di BCG per almeno una settimana, dopo resezione transuretrale o biopsia della prostata.

Sebbene un lieve rialzo termico sia un sintomo molto comune e non impegnativo dal punto di vista terapeutico, in realtà, può essere questa la prima manifestazione di un disturbo sistemico. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio nei pazienti con febbre superiore ai 38.5 °C e, se questa persiste oltre le 48 ore, occorre effettuare una emocoltura, un'urocoltura, esami ematochimici di routine, Rx torace ed ecografia addomino-pelvica (84).

L'attuale terapia ottimale, suggerita per le infezioni sistemiche da BCG, è 300 mg di isoniazide, 600 mg di rifampicina, 1200 mg di etambutolo e 40 mg di prednisolone al giorno; la terapia antitubercolare dovrebbe essere iniziata senza esitazione quando si sospetti una sepsi per la possibile evoluzione verso lo shock (ipotensione, insufficienza respiratoria, coagulazione intravasale disseminata).

Le epatiti e le polmoniti granulomatose sono descritte raramente e costituiscono una seria complicazione. I granulomi sono comunemente reperiti nella parete vescicale e nei linfonodi regionali deputati al drenaggio linfatico vescicale, tali processi sembrano essere piuttosto una risposta di tipo immunitario, dato che da queste lesioni non è mai stato possibile estrarre micobatteri vitali. Paterson et al. hanno documentato una incidenza di polmonite miliare dello 0.5% nei pazienti trattati con BCG: la terapia raccomandata è l'associazione di Isoniazide e Rifampicina per 6 mesi od anche la tripla terapia con 300mg di Isoniazide, 600mg di Rifampicina e 1200mg di Etambutolo al giorno per 6 mesi.

Si considerano reazioni allergiche da BCG: i rash cutanei, l'artralgia e le artriti diffuse. L'artrite compare in circa il 5% dei pazienti sottoposti ad instillazioni endovesicali di BCG: nel 50% dei casi essa è accompagnata da congiuntivite (sindrome di Reiter).

In letteratura vengono riportate anche altre rare complicazioni quali gli accessi ed i granulomi renali, le coroiditi, le glomerulonefriti e la rabdomiolisi. Non è certo però che queste rare manifestazioni siano correlate direttamente alla terapia con BCG.

Proposta di questionario per il paziente

Lo scopo di questo questionario è di rilevare la sintomatologia soggettiva del paziente durante la settimana seguente ciascuna instillazione al fine di valutare la necessità di terapia, di accertamenti clinici supplementari, di sospendere l'instillazione successiva o di sospendere il trattamento.

(vedi tabella pagina successiva)

Sig.	Data						
	Numero instillazione	Ciclo			Durata contatto farmaco		
EFFETTI SECONDARI	Giorno 1	2	3	4	5	6	7
Febbre? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Temperatura massima?	<input type="checkbox"/>						
Per quante ore?	<input type="checkbox"/>						
Dolori muscolari?	<input type="checkbox"/>						
<i>1= minimi 2= moderati 3= gravi</i>							
Stanchezza? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Numero minzioni notturne?	<input type="checkbox"/>						
Numero minzioni diurne?	<input type="checkbox"/>						
Episodi con urgenza di urinare?	<input type="checkbox"/>						
Sangue nelle urine?	<input type="checkbox"/>						
<i>1= lieve 2= con coaguli 3= ostruzione</i>							
Bruciori minzionali?	<input type="checkbox"/>						
<i>1= minimi 2= moderati 3= gravi</i>							
Fughe d'urina?	<input type="checkbox"/>						
<i>1= a fine minzione 2= durante sforzo 3= permanenti</i>							
Deve spingere per urinare con soddisfazione? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Dolori articolari? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Presenza di stitichezza anormale? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Dolori lombari? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Dolori vescicali? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						
Dolori perineali-testicolari? (SI o NO)	<input type="checkbox"/>						

(Saint F. e Coll. Progrès en Urologie 2001; 11:647-656. Modificato.)

BCG e PSA

Leibovici e coll. in un loro lavoro hanno evidenziato che le instillazioni endovesicali con BCG sono associate ad aumenti significativi del PSA nel 40% circa dei pazienti trattati. In questo studio, i pazienti con aumento di PSA sono stati sottoposti ad agobiopsia prostatica ed all'esame istologico sono risultati portatori di prostatiti granulomatose, flogosi aspecifiche ed IPB. Non vi sono stati riscontri di adenocarcinoma. I valori di PSA elevato sono rientrati nei limiti di riferimento dopo 3 mesi dall'ultimo ciclo di immunoprofilassi (85).

Fattori predittivi di risposta al BCG

Nel topo è stato identificato un gene che implica una resistenza alla vaccinazione del BCG. Questo gene, che codifica la Nramp-1 (natural resistance associated macrophage protein), è implicato nella risposta linfocitaria T alla vaccinazione da micobatterio. Il prodotto di questo gene espresso dai macrofagi gioca un ruolo nell'espressione delle molecole MHC di classe II, nella presentazione degli antigeni nell'uomo e potenzialmente nella risposta infiammatoria. Più proteine della classe Nramp-1 possono controllare la replicazione intracellulare del micobatterio con l'intermediazione dei fagosomi prodotti dalle cellule infettate. Potrebbero anche inibire lo sviluppo dei germi infettanti favorendo la produzione di ossido nitrico (NO), potente agente antimicrobatterico. La funzione della Nramp-1 nell'uomo è controllata da più geni: alcuni sono già stati isolati sul braccio corto del cromosoma 2 (2q35). L'identificazione di questi geni e dei loro polimorfismi potrà nel futuro essere utile per predire la risposta del

paziente al BCG (86).

Sono state studiate molte citochine urinarie, ma solo l'IL-2 sembra essere un marcatore della risposta immunitaria dopo instillazioni con BCG. In base ai suoi valori possiamo dividere i pazienti in tre gruppi: a) con buona risposta già al primo ciclo con un numero sufficiente di Th-1, b) con risposta differita, per i quali occorre un secondo ciclo per ottenere Th-1 sufficienti, c) senza risposta anche dopo un secondo ciclo. La produzione di IL-10 suggerisce soltanto un retrocontrollo negativo della risposta immunitaria. Nessuna citochina urinaria per ora ha valore predittivo sulla progressione (87).

Significato clinico delle citochine urinarie.			
IFN- γ	In seguito alla risposta dei Th-1 da BCG viene prodotta questa citochina che sembra necessaria per avere cellule LAK capaci di uccidere le cellule tumorali.	Si evidenzia a partire dalla terza instillazione, massima dopo 5-6. Il metodo di indagine è complesso.	Nei diversi lavori risultati contrastanti.
IL-2	Come sopra IFN- γ .	Aumenta dopo la terza instillazione.	Sembra associata alla risposta terapeutica del BCG ed al rischio di recidiva.

In conclusione, sono stati effettuati numerosi lavori per individuare dei fattori predittivi rispetto alla risposta del BCG, ma fino ad ora non sono stati ottenuti risultati veramente utili a questo scopo. Solo la risposta o meno al trattamento condiziona il successivo iter diagnostico-terapeutico.

PROPOSTA DI CONSENSO INFORMATO

Riportiamo qui di seguito una nostra proposta di richiesta di consenso informato, mirata alla immunoprofilassi endovescicale con BCG.

CONSENSO INFORMATO PER L'INSTILLAZIONE ENDOVESICALE DI BCG (BACILLO DI CALMETTE E GUERIN)

Questo documento è redatto per rispondere agli obblighi legali di informazione ai Pazienti prima di praticare un atto medico diagnostico e/o terapeutico.

Sono qui esposte le ragioni della terapia che effettuerà il Suo Urologo, il suo svolgimento, gli effetti, i rischi e le complicazioni possibili, anche quelle più rare descritte in letteratura.

Il Suo Specialista ha scoperto che Lei ha un tumore superficiale della vescica. La vescica raccoglie le urine provenienti dai reni: la sua parete interna è ricoperta da una mucosa, sul cui versante interno è nato il tumore recentemente asportato. Il trattamento standard, cui anche Lei è stato sottoposto, consiste in una resezione endoscopica: il tumore viene rimosso completamente. Tuttavia, esiste la probabilità che possa riformarsi nel futuro. Tale malattia può anche diventare più maligna. Ai fini di evitare la recidiva, è consigliabile un trattamento di sostegno dopo l'intervento. Questa terapia consiste in una serie di lavaggi vescicali con un farmaco chiamato Bacillo di Calmette e Guérin (BCG), che viene utilizzato dal 1976. Questo farmaco è stato sviluppato in origine come un vaccino contro la tubercolosi polmonare.

Tuttavia, il BCG si è dimostrato uno dei migliori farmaci nella prevenzione delle ripetizioni dei tumori superficiali della vescica. Non è tuttora conosciuta per certo la dose ottimale da impiegare, nè il numero di instillazioni endovescicali necessario per avere il migliore effetto.

Per 6 settimane, un giorno alla settimana (ciclo di induzione), il BCG verrà instillato nella Sua vescica mediante un cateterismo: in seguito a tale manovra dovrà trattenere la minzione per circa 2 ore, in seguito alla minzione dovrà attenersi alle normali procedure igieniche.

Successivamente, per almeno 1 anno, dopo i controlli cistoscopici eseguiti con la cadenza stabilita, verranno effettuati cicli di mantenimento a 3, 6 e 12 mesi con ulteriori instillazioni di BCG per 3 settimane, un giorno alla settimana.

Noi valutiamo attentamente gli effetti collaterali che possono essere causati dal farmaco nella procedura di instillazione. Tali effetti collaterali possono comunque dare dei disturbi ed avere effetto sulla Sua qualità di vita durante il periodo di trattamento.

Lei sarà attentamente controllato e le saranno periodicamente praticati esami di sangue e urine utili per controllare la Sua salute.

La scelta di sottoporsi, o meno, all'immunoprofilassi vescicale con BCG è Sua. Lei è ora in condizione di decidere, se ha capito le spiegazioni fornite dal Suo Urologo. Se Lei decide di non sottoporsi all'immunoprofilassi, sono possibili altre scelte terapeutiche, senza alcun pregiudizio.

Se Lei inizia la terapia, ha comunque il diritto di interromperla in qualsiasi momento. Se Lei si ritira, Le saranno offerte altre cure per soddisfare le sue necessità di carattere medico. Se Lei decide di sottoporsi al BCG, è ora invitato a firmare questo consenso. Un medico firmerà lo stesso documento, dimostrando così le sue responsabilità ed il suo impegno nel seguirLa.

Io sottoscritto nato a il
 in piena capacità di intendere e di volere, dichiaro di essere stato esaurientemente informato in modo chiaro e comprensibile sulla malattia di cui sono affetto (tumore superficiale della vescica).
 Nel corso dei colloqui intercorsi con il Dott., sono stato informato che, per tale malattia, è indicato un trattamento endovescicale con Bacillus di Calmette Guérin (BCG) al fine di ridurre il rischio delle recidive e allungare l'intervallo di tempo intercorrente tra di esse.
 Sono stato inoltre informato che tale terapia non è scevra da effetti collaterali quali: disturbi minzionali irritativi da cistite batterica o indotta da BCG (bruciore minzionale, frequenza, imperiosità), febbre, presenza di sangue nelle urine, allergia, infezioni articolari, malesere, epatopatie, polmoniti, prostatiti, orchiepididimiti, sepsi da BCG, coartazione vescicale e tubercolosi.
 In caso di febbre superiore ai 38,5°C persistente da 48 ore, malessere prolungato e/o sanguinamento copioso nelle urine contatterò il mio Curante e/o la Divisione Urologica per le cure e gli accertamenti clinici del caso.
 Preso atto di quanto precedentemente descritto e discusso con il medico, dopo aver riflettuto sulle informazioni ricevute, acconsento a sottopormi alla suddetta terapia propostami.

....., il

Firma del paziente Firma del medico

RISULTATI

Ad ogni Divisione di Urologia Piemontese e Valdostana è stato inviato un questionario per la raccolta dei dati sul protocollo di immunoprofilassi con BCG impiegato e per la raccolta dei dati sui pazienti sottoposti al trattamento.

Hanno risposto al questionario 21 centri.

Qui di seguito sono riportati anche sotto forma di grafici i dati riassunti per ogni Divisione Urologica.

I risultati ottenuti sono originati esclusivamente dall'osservazione della situazione dei pazienti afferenti ai singoli centri al momento della rilevazione.

Le U.O.A. di Urologia dell'Ospedale Koelliker e del Maria Adelaide di Torino non eseguono l'immunoprofilassi con BCG, in quanto tale farmaco non viene fornito dalle rispettive U.O.A. farmacia.

LEGENDA:

- Successo: il paziente non ha presentato recidive nel follow-up e non è uscito dal follow-up.
- Recidiva: il paziente ha presentato recidive di uguale o diverso stadio-grado nel follow-up.
- Cistite tubercolare: presenza di lesioni granulomatose vescicali alla biopsia.
- Intolleranza: incapacità del paziente di terminare il protocollo per svariati motivi clinici (es. cistite chimica = cistite abatterica).

OSPEDALE DI ALBA-BRA DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. G. FASOLIS

PROTOCOLLO attualmente impiegato

BCG IMMUCYST dose piena

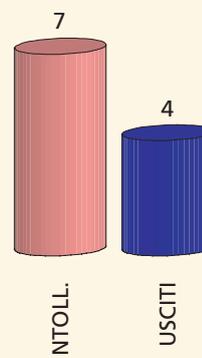
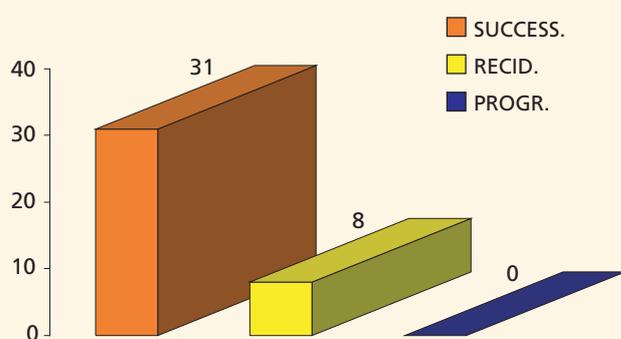
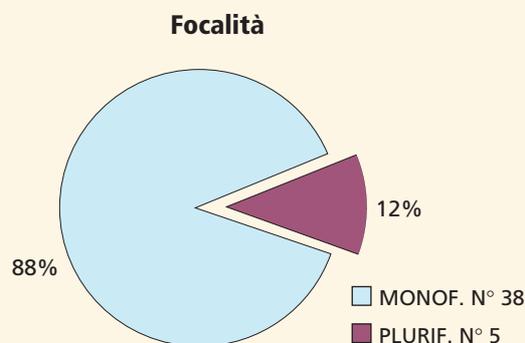
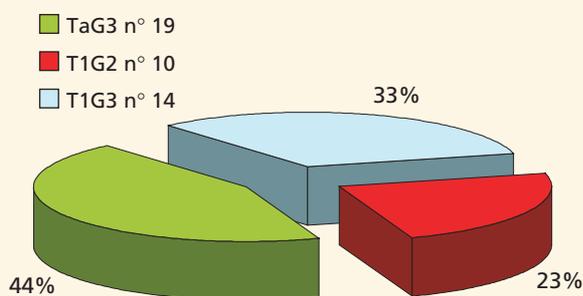
1.Criteri di inclusione: pT1G1-3, pTaG2-3, CIS (di prima diagnosi).

2.CIS e T1/G3: 1 instill. settim. x 6 14 giorni dopo TURB, cisto+/-TURB di controllo a 3 mesi, se recidiva: a) di grado minore ripete come sopra, b) di uguale grado o maggiore valutazione per cistectomia o altro trattamento, C) se non recidive controlli e dal 39° mese cisto annuale per 2, ogni 6 mesi ETG e citologia su 3 campioni sino a 5 anni. A seguire cisto biennale in assenza di recidive. Urografia e.v. annuale.

3.Ta/G3-T1/G1-2: 1 instill. settim. x 6 14 giorni dopo TURB, cisto+/-TURB di controllo a 3 mesi, se recidiva di grado minore o uguale ripete come sopra, altrimenti se non recidive controlli ogni 6 mesi con cisto +/- Mapping e dopo 14 giorni 3 instillazioni settimanali di BCG e dal 39° mese cisto annuale per 2 anni, ogni 6 mesi ETG e citologia su 3 campioni sino a 5 anni. A seguire cisto biennale in assenza di recidive. Urografia e.v. annuale. Se intolleranza al BCG utilizzo di MMC o Farmorubicina.

4.Effetti avversi da BCG constatati: cistite con possibile macroematuria trattati con Cistalgan 1 cf x 3 die, ciprofloxacina 500 mg x 2 die, ditropan 1 cf x 2 die, Ugurol 1 fl x 2 die, nimesulide 1 bust x 2 die.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 43 (maschi n° 37 e femmine n° 6, età media 71 anni, follow up a 7 mesi). NB) dei 4 pazienti usciti dal protocollo 2 sono deceduti.



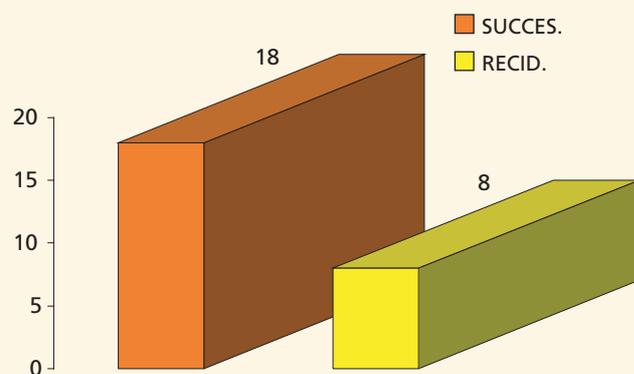
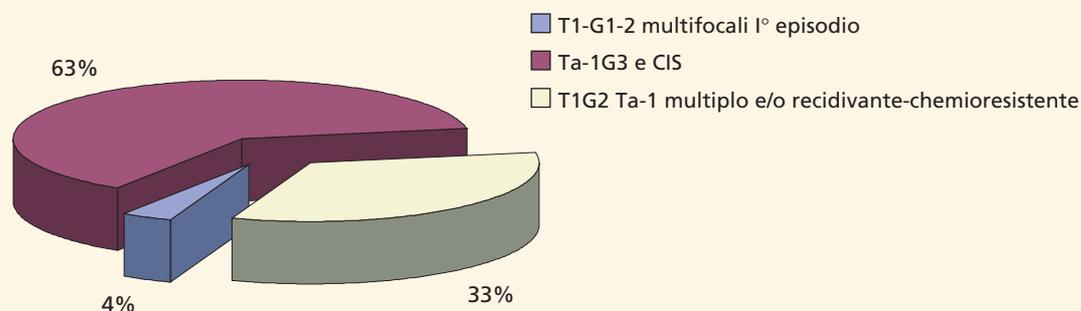
OSPEDALE DI ASTI DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. G. BUFFA Dott. M. CUSSOTTO

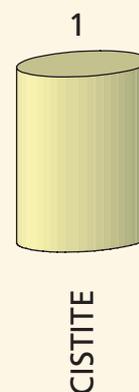
PROTOCOLLO attualmente impiegato
BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** Ta-1G3 e CIS I episodio e/o recidivi, Ta-T1 alto grado, multifocali, recidivi e/o chemioresistenti, T1-G1-2 multifocali I episodio.
2. **Criteri di esclusione:** età avanzata, pregressa tbc.
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 21 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** induzione 1 instillazione settimanale x 6, mantenimento (facoltativo) 1 instillazione settimanale per 3 a 3-6-12-18-24-30-36 mesi.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopie periodiche di controllo.
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** iperpiressia in 10 pz (risolta in 24-48 ore), stranguria in 9 pz, ematuria in 3 pz, cistite in 1 pz.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** cistite 1 pz, tutti hanno fatto induzione.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 27.



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE DI BIELLA DIVISIONE DI UROLOGIA

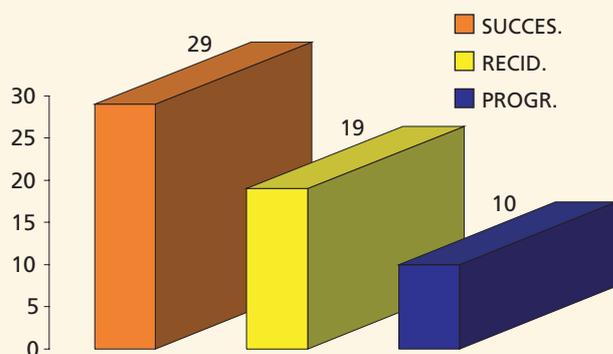
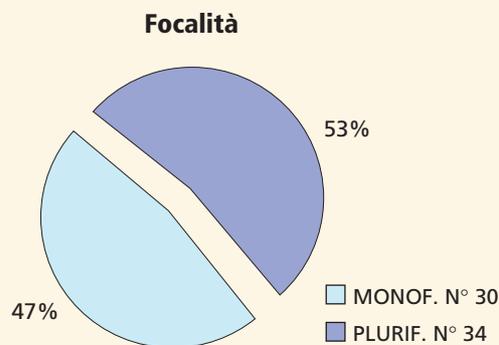
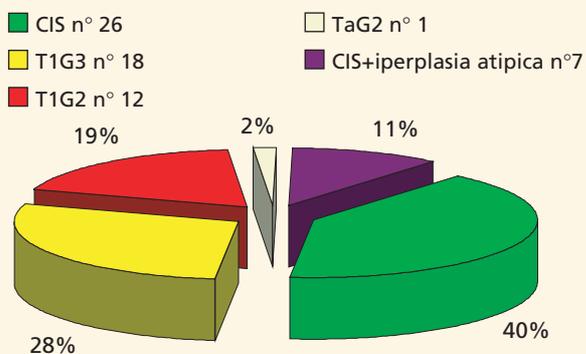
Primario Dott. P. GHIRON Dott. E. CIANINI

PROTOCOLLO attuale

BCG IMMUCYST 1/3 di dose (alcuni pz con Tice).

- 1.Criteri di inclusione:** CIS, recidiva CIS, sussidio terapeutico dopo TUR di urotelioma vescicale papillare T1G3, T1 alto grado.
- 2.Criteri di esclusione:** ipersensibilità al BCG, immunodepressione (congenita o acquisita), sierologia HIV +, test Mantoux +, infezione vie urinarie.
- 3.Esami effettuati pre-instillazioni:** emocromo, esame urine, urinocoltura.
- 4.Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 14 giorni.
- 5.Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6 (se persiste CIS o citologia + dopo 1 mese dalle instillazioni nuovo ciclo x 6 settimane e se persiste ancora CIS-cistectomia), a 1 mese dal termine del primo ciclo se citologia neg. BCG di richiamo (sino alla fine del 1999), da 1/2000 3 instillazioni di richiamo e rivalutazione.
- 6.Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** emocromo, esame urine, urinocoltura, cistoscopia ad 1 mese dal primo ciclo x 6, 3-6 mesi se citologia negativa.
- 7.Effetti avversi da BCG constatati:** leucocituria, infezione vie urinarie, urgenza minzionale, cistite chimica, prostatite granulomatosa.
- 8.Cause di interruzione del trattamento:** intolleranza, orchite bilaterale.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 64 (maschi n° 56 e femmine n° 8, età media 75 anni, follow up medio 30 mesi). 9 pazienti dello studio sono deceduti.



Pazienti usciti dal protocollo



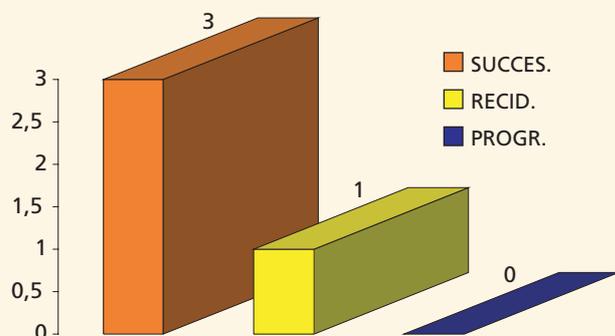
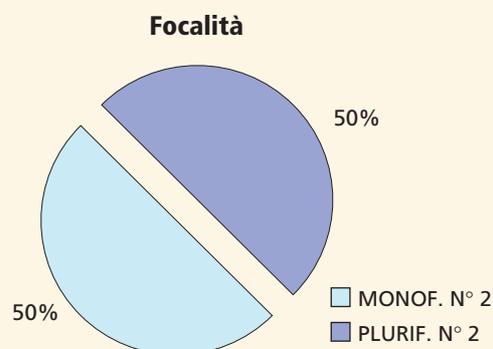
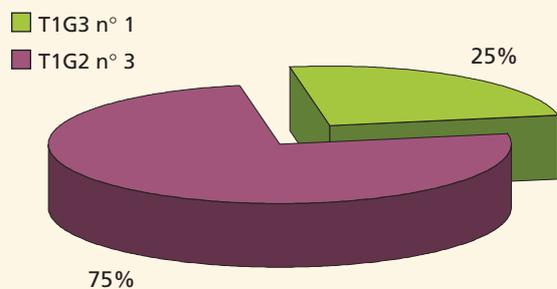
OSPEDALE DI BORGOSIESIA DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. BARASOLO Dott. G. DIACOMANOLI

PROTOCOLLO attualmente impiegato
BCG Oncotice dose piena

1. **Criteri di inclusione:** pT1G2-3 o CIS, urinocoltura negativa.
2. **Criteri di esclusione:** urinocoltura, pregressa tbc, positività test Mantoux.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** urinocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 23 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale x 6 poi x 3 a 3-6-12-18-24 mesi.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** citologia urinaria e cistoscopia a 3-6-12-18-24 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** nessun effetto avverso (preparazione per ogni instillazione: ditropan 1 cp x 3, voltaren 1 cp x 2, flociprin 250 1 cp x 2).
8. **Cause di interruzione del trattamento:** reazioni di intolleranza alla terapia.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 4 (maschi n° 4 e femmine n° 0, età media 70 anni, follow up medio 15 mesi). NB) Nessun paziente ha riferito tossicità da BCG e nessuno è uscito dal protocollo.



OSPEDALE DI CARMAGNOLA DIVISIONE DI UROLOGIA

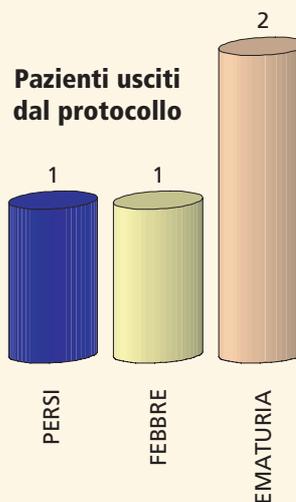
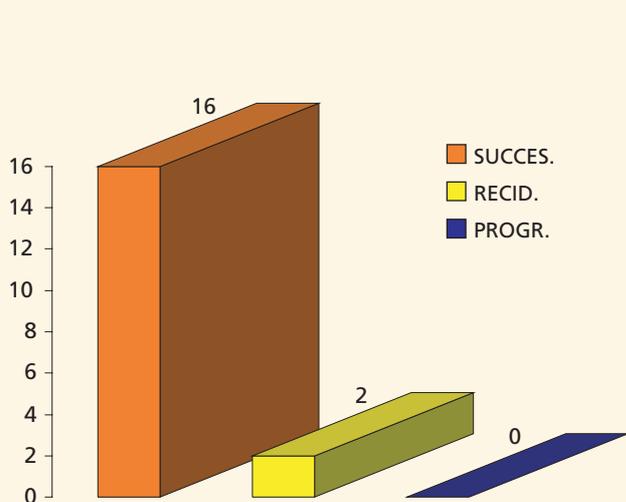
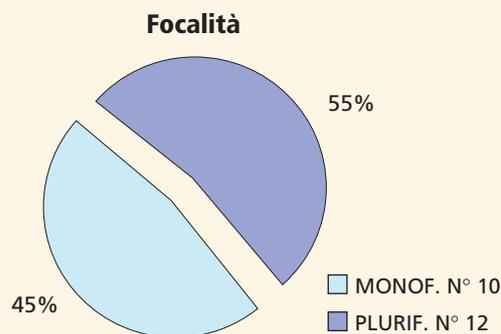
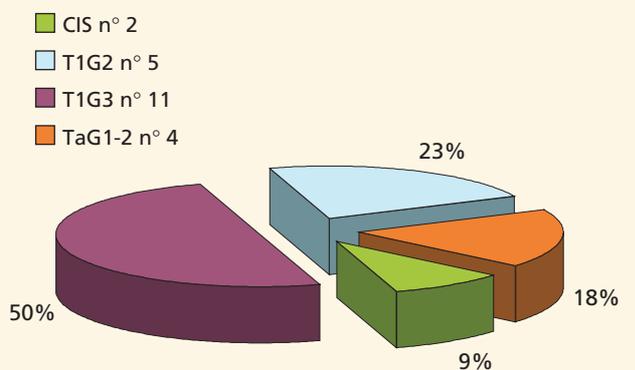
Primario Dott. E. UBERTI Dott. E. VERCESI

PROTOCOLLO n°1

BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** CIS, pTaG3, pT1g1-3, pTa G1-2 plurirecidivo.
2. **Criteri di esclusione:** età avanzata, ostruzione delle basse vie urinarie
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** citologia urinaria a 3 mesi, seconda cistoscopia a 3 mesi (se negativa ecografia + citologia a 4/6 mesi).
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** iperpiressia (tachipirina), stranguria, ematuria.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** 2 pazienti con ematuria (cistectomia) e 1 con iperpiressia.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 22 (maschi n° 20 e femmine n° 2, età media 71,6 anni, follow up medio 10,6 mesi). NB) 2 dei 3 pazienti usciti per ematuria sono stati sottoposti a cistectomia, un paziente dello studio è deceduto.



OSPEDALE DI CARMAGNOLA DIVISIONE DI UROLOGIA

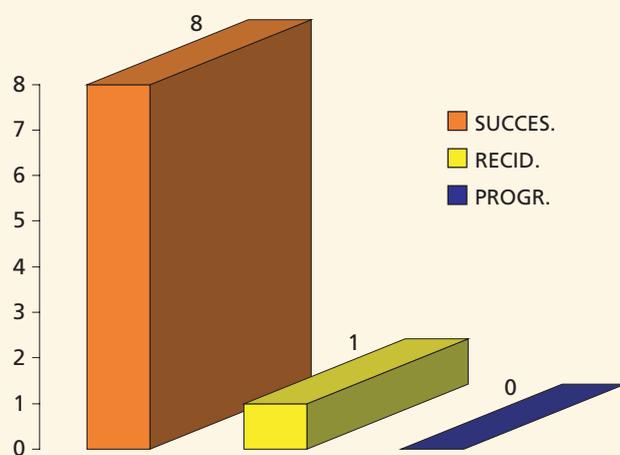
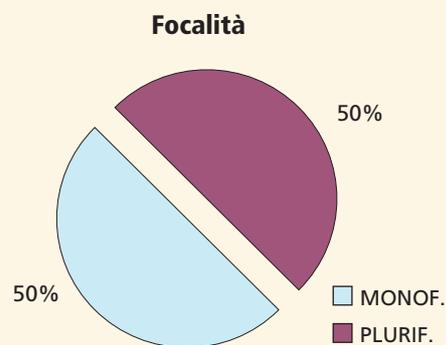
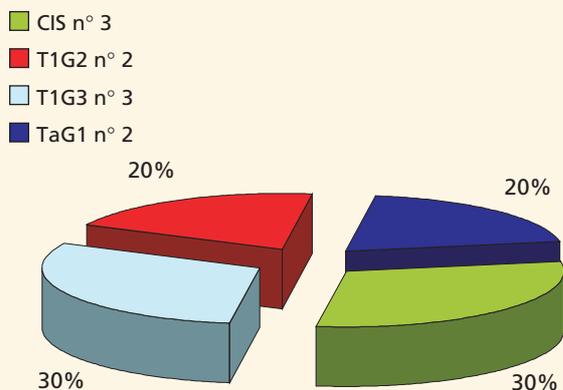
Primario Dott. E. UBERTI Dott. E. VERCESI

PROTOCOLLO n°2 attualmente impiegato

BCG IMMUCYST dose piena ed 1/3

1. **Criteri di inclusione:** CIS, pTaG3, pT1g1-3, pTa G1-2 plurirecidivo.
2. **Criteri di esclusione:** età avanzata, ostruzione delle basse vie urinarie
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6 poi richiami secondo LAMM.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** seconda cistoscopia a 3 mesi (se negativa e paziente asintomatico ecografia + citologia a 6 mesi).
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** iperpiressia e pollachiuria.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** 1 paziente rifiuta controlli e richiami.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 10 (maschi n° 9 e femmine n° 1, età media 70 anni, follow up medio 7 mesi, 4 pazienti sono stati trattati con un terzo di dose).



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE DI CUNEO DIVISIONE DI UROLOGIA

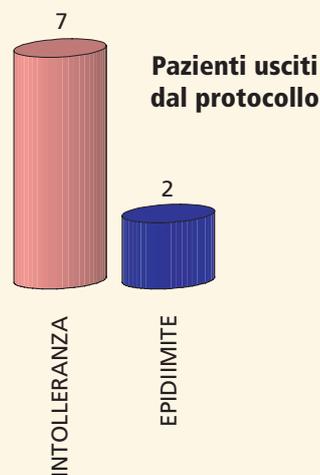
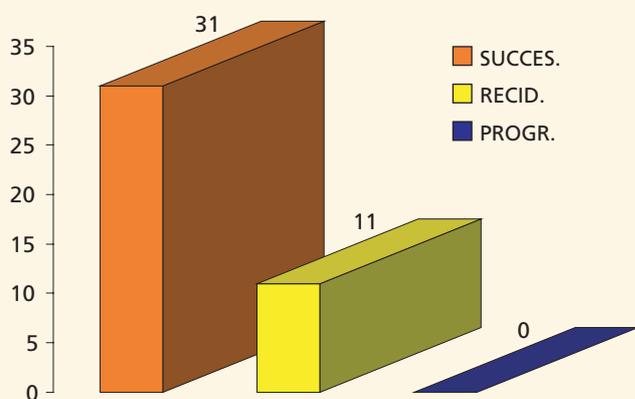
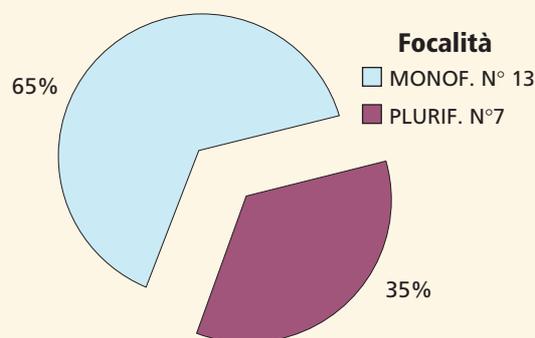
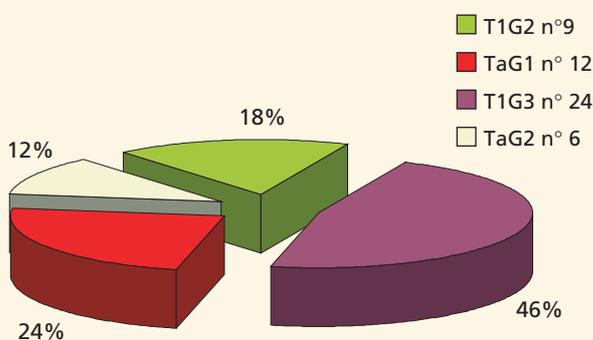
Primario Dott. G. ARENA Dott. BOTTO Dott. CHIAPELLO

PROTOCOLLO attualmente impiegato

BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** da TaG1 multifocali e plurirecidivi a tutti i T1G3 (monofocali), alcuni T1G3 multifocali a seconda delle condizioni generali del paziente.
2. **Criteri di esclusione:** T2, T1G3 recidivi (non responder), tutti i superficiali non responder, tbc.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** urinocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** (SWOG 8507) 1 instillazione settimanale per 6, 1 instillazione a 3-6-12-18-24-30-36.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia ogni 6 mesi pre- via ETG reno-vescicale, citologia urinaria, urinocoltura.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** cistiti, 2 epididimiti (una specifica) terapia antitubercolare e chirurgica, mai casi sistemici.
8. **Cause di interruzione del trattamento:** intolleranza, scarsa compliance, epididimiti.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 51 (maschi n° 48 e femmine n° 3, età media 66 anni, follow up medio 18 mesi).



OSPEDALE DI DOMODOSSOLA DIVISIONE DI UROLOGIA

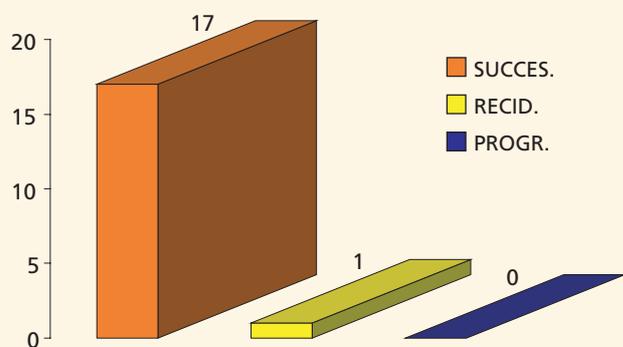
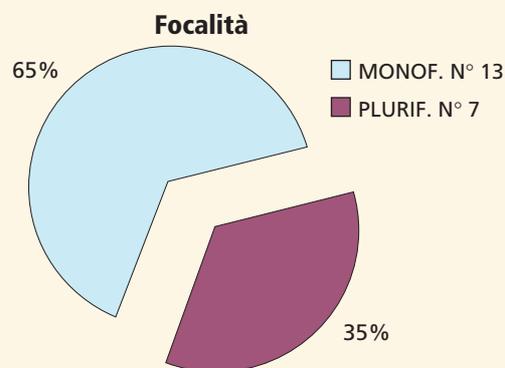
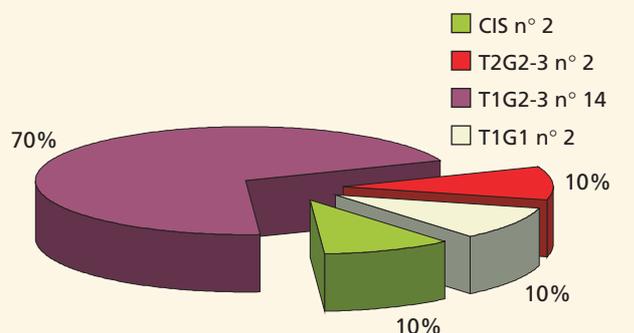
Primario Dott. G. PAGANI Dott. P. C. BOSSOLA

PROTOCOLLO attualmente impiegato

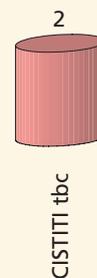
BCG IMMUCYST 1/3 di dose

1. **Criteri di inclusione:** CIS, TaG1-2 multifocali e/o recidivanti, T1G2-3 prima diagnosi o a basso rischio, T2 anche recidivante se G1 (G2 nei giovani).
2. **Criteri di esclusione:** positività PPD / Tine Test +, TaG0 (papilloma vero), TaG1 prima resezione, età maggiore a 70 anni.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** Tine Test, esame delle urine, urinocoltura con antibiogramma.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 10-15 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6, 1 instillazione a 3-6-12-18-24.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** emocromo, VES, glicemia, creatinemia, azotemia, elettroliti, es. completo urine, urocoltura, citologia urinaria ogni 6 mesi, e cistoscopia di controllo a 6 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** febbre, ematuria, disuria intensa con brividi, cistite tubercolare (etanicozyd cp).
8. **Cause di interruzione del trattamento:** cistite tubercolare.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 20 (maschi n° 16 e femmine n° 4, età media 64 anni, follow up medio 16 mesi).



Pazienti usciti dal protocollo

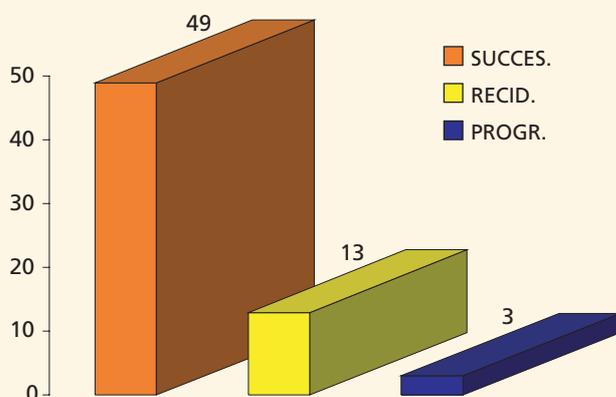
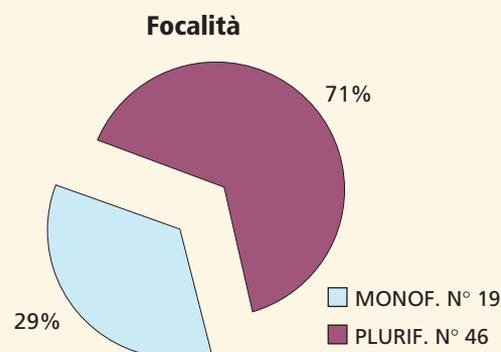
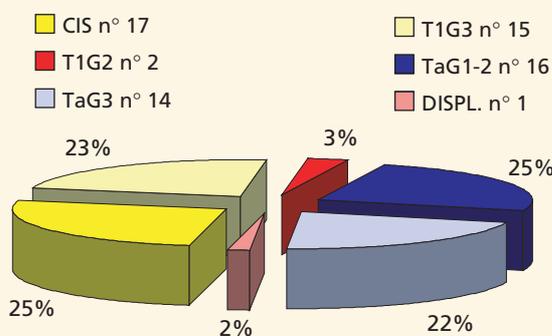


OSPEDALE DI IVREA DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. E. VESTITA Dott. BELLEI
 PROTOCOLLO n°1 attualmente impiegato
 BCG ONCOTYCE dose piena

- 1. Criteri di inclusione:** CIS, T1G3 non plurifocale e non plurirecidivo, TaG2-3 plurif. e plurirec. o resistenti a MMC, displasia focale grave e/o plurirecridiva.
- 2. Criteri di esclusione:** pazienti in condizioni scadenti, >T1, CIS o T1G3 plurirecridivi.
- 3. Esami preinstillazioni:** cistoscopia, citologia urinaria 3 campioni, ecografia reno-vescicale, urografia (diagnosi, ogni recidiva e 1 volta anno), urocoltura.
- 4. Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 40 giorni.
- 5. Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6 con eventuale ripetizione di "salvataggio" in caso di recidiva, richiamo a 3 mesi ed ogni 6 x 2 anni.
- 6. Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** al termine delle 6 settimane cistoscopia con mapping previa esecuzione dell'ecografia e citologia, a 3 mesi citologia ed ecografia e poi ogni 6 mesi. Cistoscopia a 3 mesi e poi ogni 6 mesi in assenza di recidiva.
- 7. Effetti avversi da BCG constatati:** disturbi minzionali irritativi (Ditropan-Detrusitol-Fluorchinolonici), ematuria (terapia idropinica-Fluorchinolonici-Ugurol), febbre (Tachipirina-sospensione trattamento se persiste oltre i 38°C).
- 8. Cause di interruzione del trattamento:** febbre > 38°C persistente, disturbi minzionali irritativi persistenti, ematuria.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 65 (maschi n° 58 e femmine n° 7, età media 70 anni, follow up medio 14 mesi, 3 pazienti sono deceduti). 7 pazienti sono stati sottoposti a cistectomia radicale.



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE DI IVREA DIVISIONE DI UROLOGIA

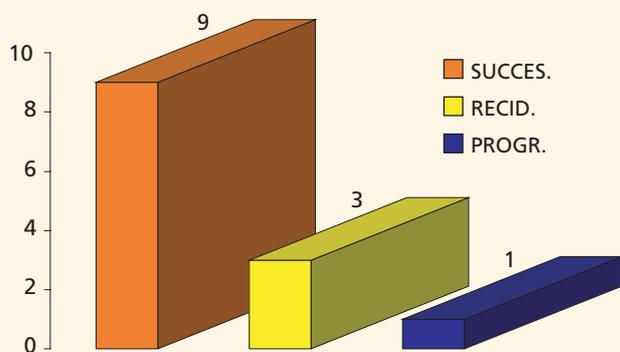
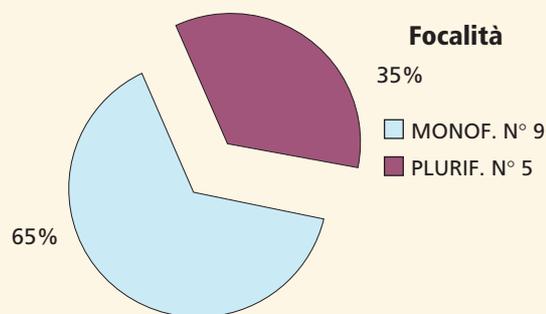
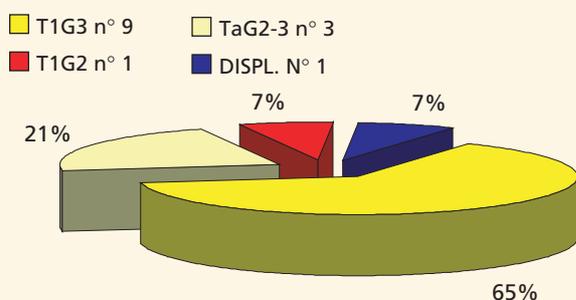
Primario Dott. E. VESTITA Dott. BELLEI

PROTOCOLLO n°2 (stop nel 1997)

BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** CIS, T1G3 non plurifocale e non plurirecidivo, TaG2-3 plurifoc.-plurirec. o resistenti a MMC, displasia focale grave e/o plurirecridiva.
2. **Criteri di esclusione:** pazienti in condizioni generali scadenti, >T1, CIS o T1G3 plurirecridivi.
3. **Esami preinstillazioni:** cistoscopia, citologia urinaria 3 campioni, ecografia, urografia (alla diagnosi, ad ogni recidiva ed 1 volta all'anno), urocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 40 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6 con eventuale ripetizione di "salvataggio" in caso di recidiva, 1 instillazione quindicinale x 6, richiamo a 3 e 6 mesi, richiamo ogni 6 mesi x 2 anni.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** al termine delle 6 settimane cistoscopia con mapping previa esecuzione dell'ecografia e citologia, a 3 mesi citologia ed ecografia e poi ogni 6 mesi. Cistoscopia al termine del ciclo settimanale e quindicinale e poi ogni 6 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** disturbi minzionali irritativi (Ditropan-Fluorchinoloni), prostatite granulomatosa (cortisonici-Permixon), febbre (antipiretici).
8. **Cause di interruzione del trattamento:** tbc polmonare riattivata (terapia specifica).

Pazienti appartenenti al protocollo n° 14 (maschi n° 14 e femmine n° 0, età media 67 anni, follow up medio 33 mesi). 1 paziente è stato sottoposto a cistectomia radicale.



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE MAURIZIANO DI LANZO DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. V. COCIMANO Dott. CAPUTO

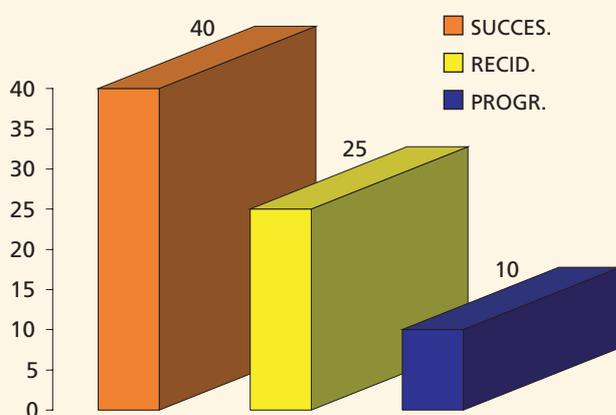
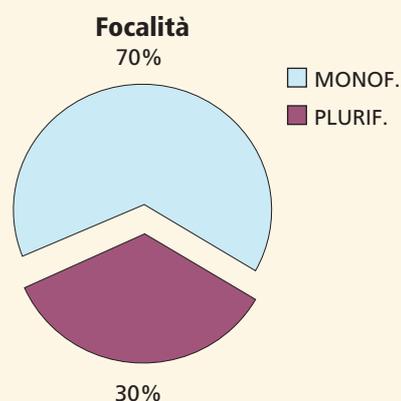
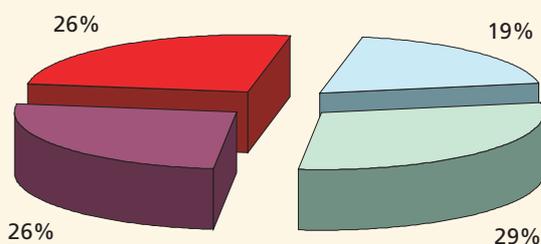
PROTOCOLLO attualmente impiegato

BCG Immucyst dose piena

1. **Criteri di inclusione:** CIS, Ta-1 G3 (1 episodio o recidivanti), T2, volontà del paziente.
2. **Criteri di esclusione:** pregressa tbc, immunodepressione, controindicazioni all'intervento.
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 21 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni ed accertamenti:** 2 fl settimanali x 5 settim. e successiva cistoscopia semplice, 1 fl al mese x 3 mesi, al 4 mese cistoscopia + mapping, 1 fl ogni 2 mesi x 6 mesi con cistoscopia + mapping successivo, 1 fl ogni 3 mesi x 6 mesi con cistoscopia + mapping successivo, 1 fl ogni 4 mesi, cistoscopia + mapping ogni 6 mesi. Urocoltura a ogni ciclo. TC + pose urografiche o UroRx ogni 2 anni.
5. **Effetti avversi da BCG constatati:** cistite, iperpiressia.
6. **Cause di interruzione del trattamento:** intolleranza in 3 pazienti.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 78 (età media 66 anni, follow up medio 24 mesi).

- CIS n° 23
- TaG3 n° 20
- T1G3 n° 20
- T2 n°15



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE MAURIZIANO DI TORINO DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. M. LAUDI Dott. P. GAMBA

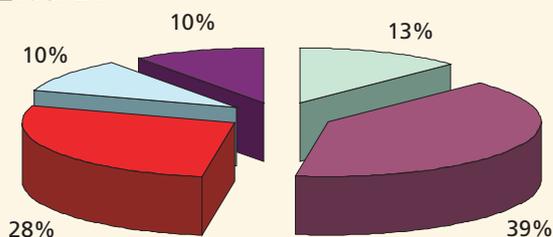
PROTOCOLLO attualmente impiegato

BCG OncoTice dose piena

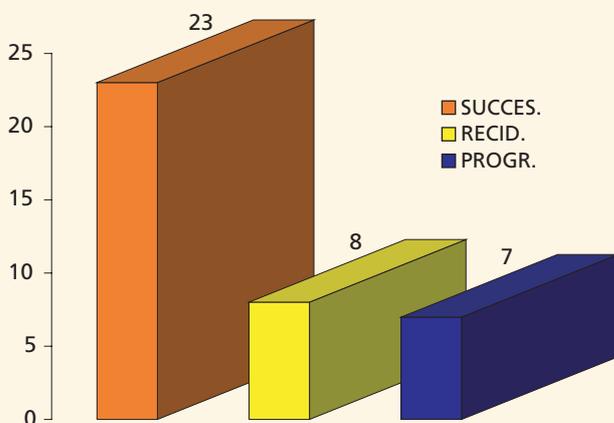
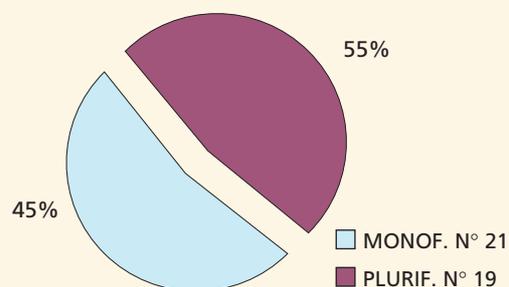
1. **Criteri di inclusione:** CIS, Ta-T1G3, T1G1-2 alla prima recidiva.
2. **Criteri di esclusione:** pregressa tbc, immunodepressione.
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione alla settimana x 6, non mantenimento, richiamo solo in pz selezionati, intervento demolitivo in caso di recidiva.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia di controllo a 2 mesi
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** cistite, iperpiressia.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** iperpiressia grave, intolleranza locale.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 40 (maschi n° 35 e femmine n° 5, età media 71 anni, follow up medio 30 mesi). 8 pazienti sono deceduti.

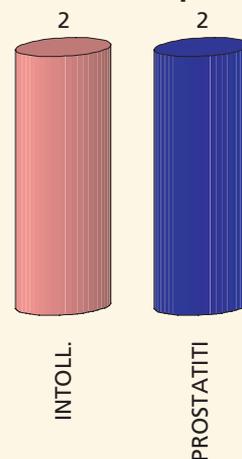
- CIS n° 5
- T1G1-2 n° 11
- TaG3 n° 4
- T1G3 n° 16
- TaG1-2 n° 4



Focalità



Pazienti usciti dal protocollo

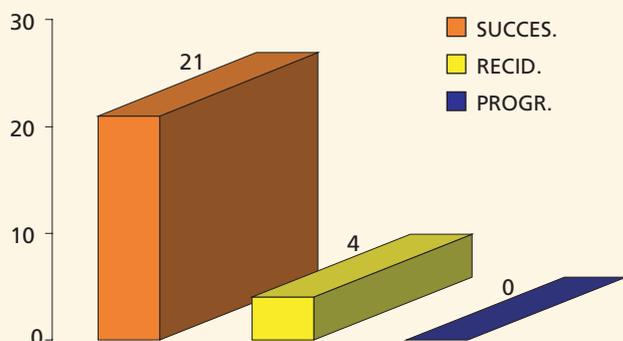
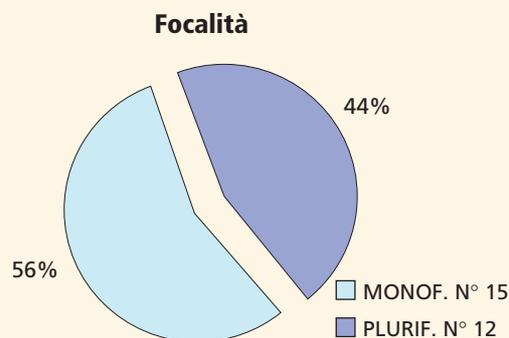
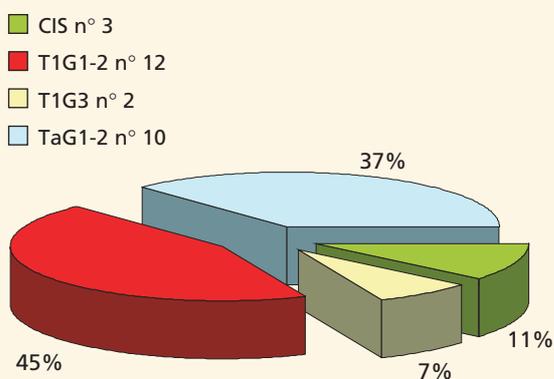


OSPEDALE COTTOLENGO DI TORINO DIVISIONE DI UROLOGIA

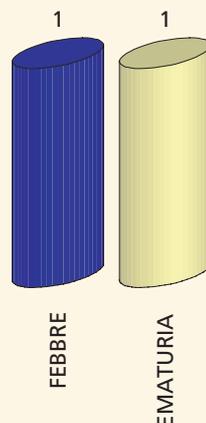
Primario Dott. M. FAGNONI
 PROTOCOLLO attualmente impiegato
 BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** CIS, pTa e pT1 monofocali o plurifocali.
2. **Criteri di esclusione:** pregressa tbc.
3. **Esami preinstillazione:** di routine effettuati in caso di ricovero per TURB.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6, poi 1 instillazione mensile x 1 anno (attualmente dopo l'induzione vengono effettuate al 4 mese 1 instillazione settimanale x 3 e 1 instillazione semestrale di mantenimento).
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** ematochimici generali, esame urine, urocoltura ripetuti a 3 mesi, cistoscopie di controllo a 3 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** cistite chimica in circa la metà dei pazienti (spasmolitici-antiinfiammatori).
8. **Cause di interruzione del trattamento:** cistite emorragica, iperpiressia.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 27 (maschi n° 22 e femmine n° 5, età media 67 anni, follow up medio 10 mesi).



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE GRADENIGO DI TORINO DIVISIONE DI UROLOGIA

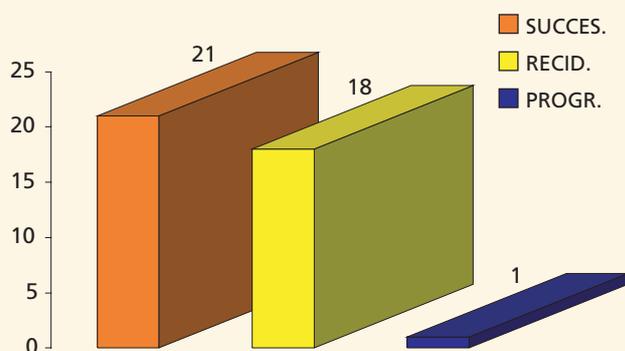
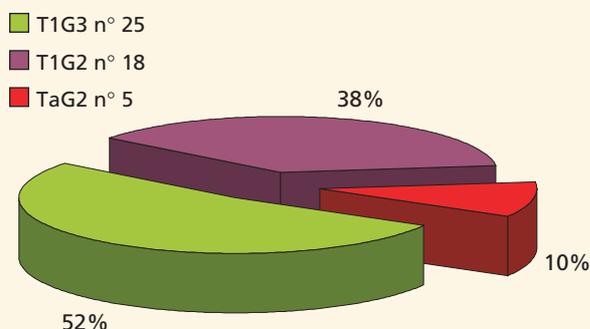
Primario Dott. F. RANDONE Dott. NEIRA

PROTOCOLLO attualmente impiegato

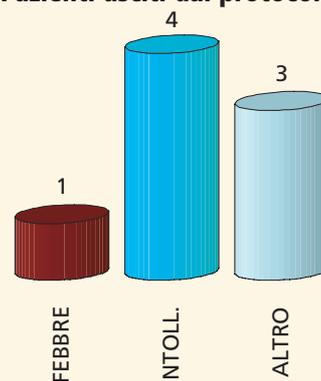
BCG IMMUCYST 1/3 di dose

1. **Criteri di inclusione:** CIS, T1G3, superficiale plurifocale o plurirecidivo.
2. **Criteri di esclusione:** anamnesi positiva per malattia psichica, terapia con immunodepressivi.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** urinocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 20 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6 (eventuale ciclo di recupero 1 instillazione settimanale x 6 se alla prima cistoscopia di controllo è presente recidiva), 1 instillazione settimanale x 3 a 3-6-12-18-24-30-36 mesi.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** citologia urinaria + ecografia addome ogni 6 mesi (ad esclusione della prima cistoscopia di controllo), prima cistoscopia di controllo a 2-3 mesi ed a seguire ogni 6 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** artralgia intensa (FANS), disuria-stranguria-flogosi peniena (sospeso BCG e dopo 2 settimane da terapia con ABT e FANS scomparsa della sintomatologia).
8. **Cause di interruzione del trattamento:** ipertermia per più di 2 giorni, sintomatologia irritativa intensa, polmonite (non tubercolare agli accertamenti clinici).

Pazienti appartenenti al protocollo n° 48 (maschi n° 39 e femmine n° 9, età media non disponibile, follow up medio 33 mesi).



Pazienti usciti dal protocollo



OSP. MOLINETTE DIVISIONE UNIVERSITARIA UROLOGIA I

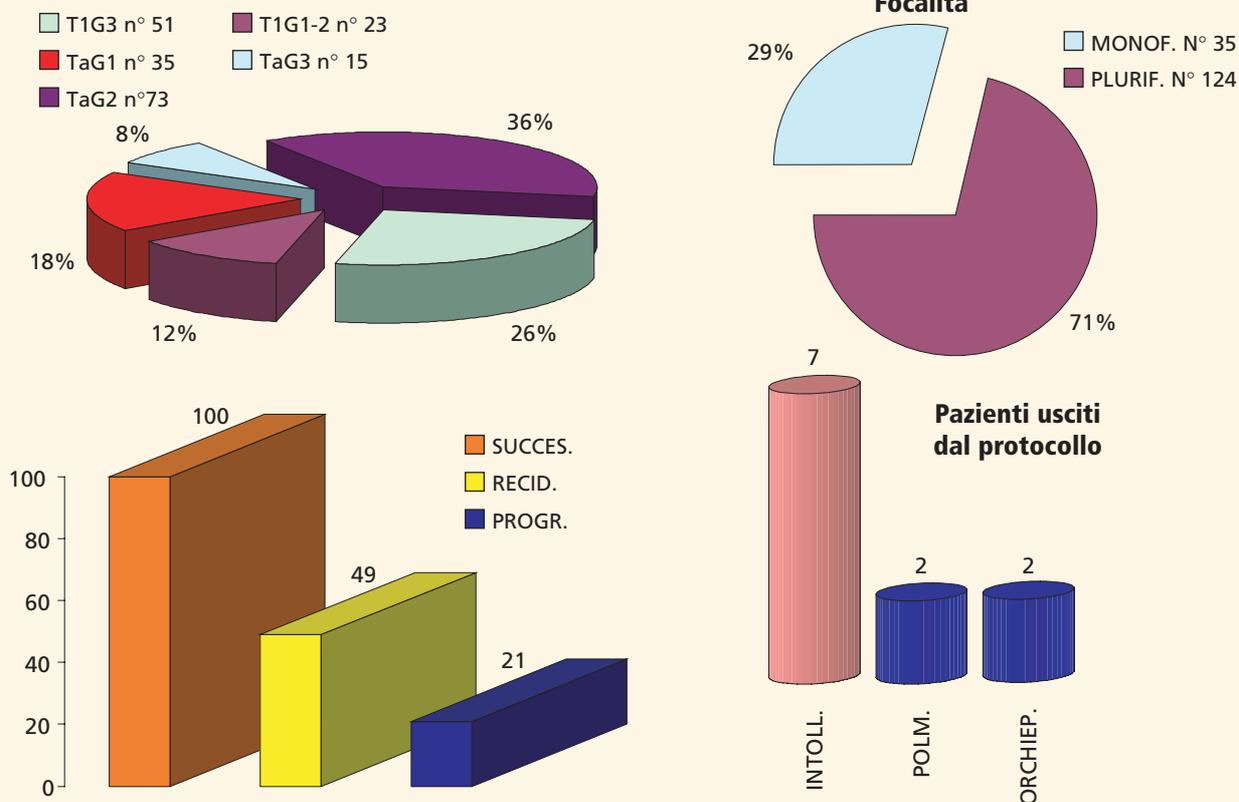
Direttore Prof. A. TIZZANI Dott. G. CASETTA Dott. D. ROSSO

PROTOCOLLO EORTC 30962

BCG OncoTice 1/3 o dose piena

- 1. Criteri di inclusione:** Ta-1, G1-2, Multiplo (<10), TUR completa, 1° diagnosi o recidivo, T1G3 singoli o multipli, <85 anni, WHO 0-2, non precedente BCG endovesicale, non citostatici vescicali da 3 mesi, uretra ed alte vie libere da neoplasia.
- 2. Criteri di esclusione:** CIS, IVU persistente, altra neoplasia, gravi malattie sistemiche, leuco-piastripenia, alterata funzione renale e/o epatica, gravidanza ed allattamento, tubercolosi attiva, immunodepressione congenita o acquisita.
- 3. Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 14 giorni.
- 4. Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione alla settimana x 6 + mantenimenti 1 instillazione alla settimana x 3 al 3-6-12-18-24-30-36 mese (a seconda del braccio).
- 5. Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia di controllo a 3-6-12-18-24-30-36 mesi con citologia, ogni 2-3 anni controllo UroRx alte vie.
- 6. Effetti avversi da BCG constatati:** polmoniti non tbc, orchiepidimiti, artralgie, disturbi minzionali, iperpiressia, lieve ematuria
- 7. Cause di interruzione del trattamento:** iperpiressia >38,5°C per 24 ore, ematuria franca, sintomi irritativi severi, complicazioni maggiori.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 197 (maschi n°174 e femmine n°23, età media 64 anni, follow up medio 23 mesi, 16 pazienti sono andati persi al follow-up e 11 sono deceduti).



OSP. MOLINETTE DIVISIONE UNIVERSITARIA DI UROLOGIA I

Direttore Prof. A. TIZZANI Dott. G. CASETTA Dott. D. ROSSO

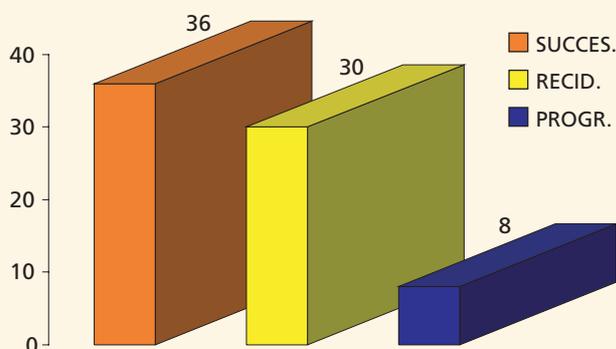
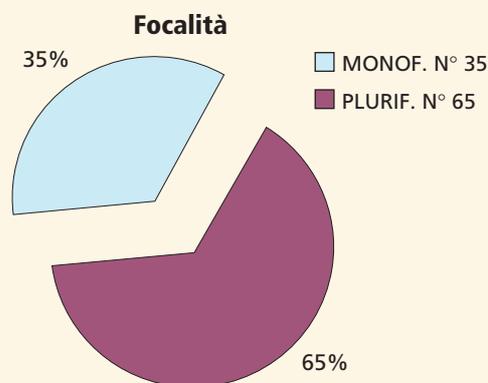
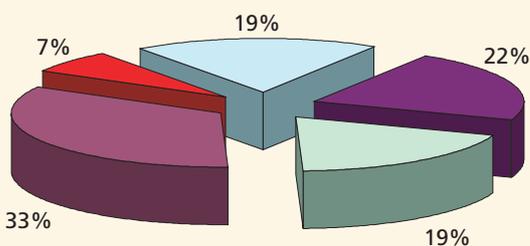
PROTOCOLLO 2

BCG OncoTice 1 fl Immucyst a dose piena

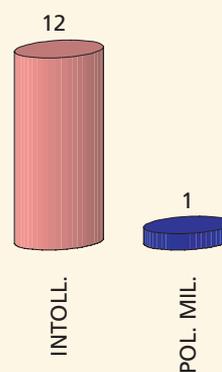
1. **Criteri di inclusione:** CIS, Ta-T1 G1-2 polifocali, Ta-T1 G3 mono-polifocali (recidivi o 1° diagnosi)
2. **Criteri di esclusione:** pregressa tbc, immunodepressione, scarsa compliance.
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione alla settimana x 6 + richiami o reinduzioni.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia di controllo a 3-6 mesi con citologia, ogni 2-3 anni controllo UroRx alte vie.
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** disturbi minzionali, iperpiressia, lieve ematuria.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** iperpiressia grave, intolleranza locale, 1 polmonite miliare.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 101 (maschi n° 80 e femmine n° 21, età media 69 anni, follow up medio 30 mesi, 6 pazienti sono andati persi al follow-up e 7 sono deceduti).

- CIS n° 19
- T1G1-2 n° 7
- TaG3 n° 22
- T1G3 n° 34
- TaG1-2 n° 19



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE MOLINETTE DIVISIONE UNIVERSITARIA UROLOGIA II

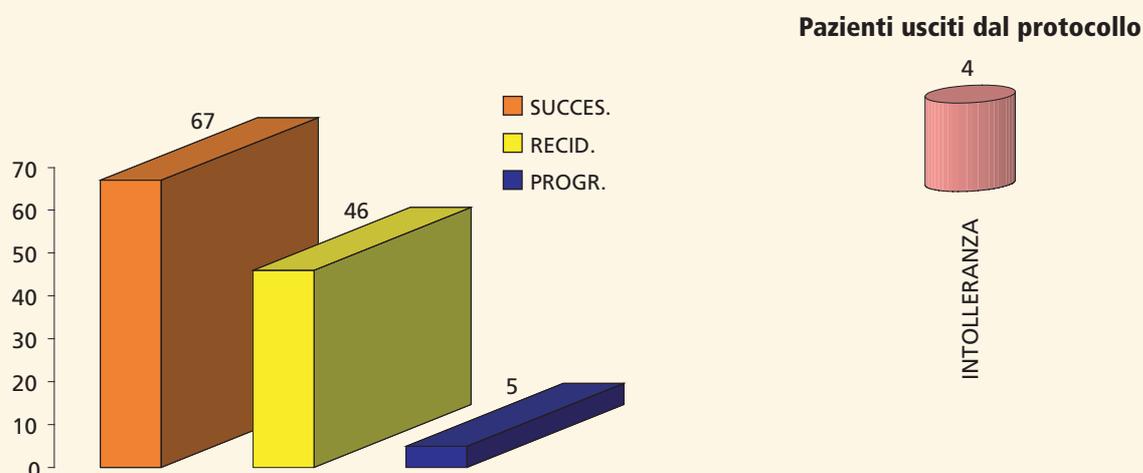
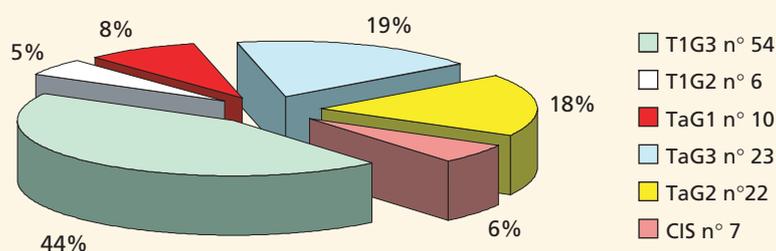
Direttore Prof. D. FONTANA Dott. C. FIORILLA Dott. P. DESTEFANIS Dott. M. SQUEO

PROTOCOLLO sec.Lamm o EORTC30962

BCG OncoTice Immucyst 1/3 o dose piena

1. **Criteri di inclusione:** Ta-1, G1-2, Ta-G3, Multiplo (<10), TUR completa, 1° diagnosi o recidivo, T1G3 singoli o multipli, <85 anni, WHO 0-2, non precedente BCG endovesicale, non citostatici vescicali da 3 mesi, uretra ed alte vie libere da neoplasia.
2. **Criteri di esclusione:** IVU persistente, altra neoplasia, gravi malattie sistemiche, leuco-piastripenia, alterata funzione renale e/o epatica, gravidanza ed allattamento, tubercolosi attiva, immunodepressione congenita o acquisita.
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 14 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione alla settimana x 6 (eventuale reinduzione per i pz non EORTC) + mantenimenti 1 instillazione alla settimana x 3 al 3-6-12-18-24-30-36 mese (a seconda del braccio).
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia di controllo a 3-6-12-18-24-30-36 mesi con citologia, ogni 2-3 anni controllo UroRx alte vie.
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** orchiepidimiti, disturbi minzionali, iperpiressia, lieve ematuria, grave intolleranza.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** iperpiressia >38,5°C per 24 ore, intolleranza.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 122 (maschi n°110 e femmine n°12, età media 68 anni, follow up medio 26 mesi, una parte dei pazienti erano seguiti dalla Clinica Urologica diretta dal Prof. S. Rocca Rossetti).



OSPEDALE MOLINETTE DI TORINO DIVISIONE DI UROLOGIA III

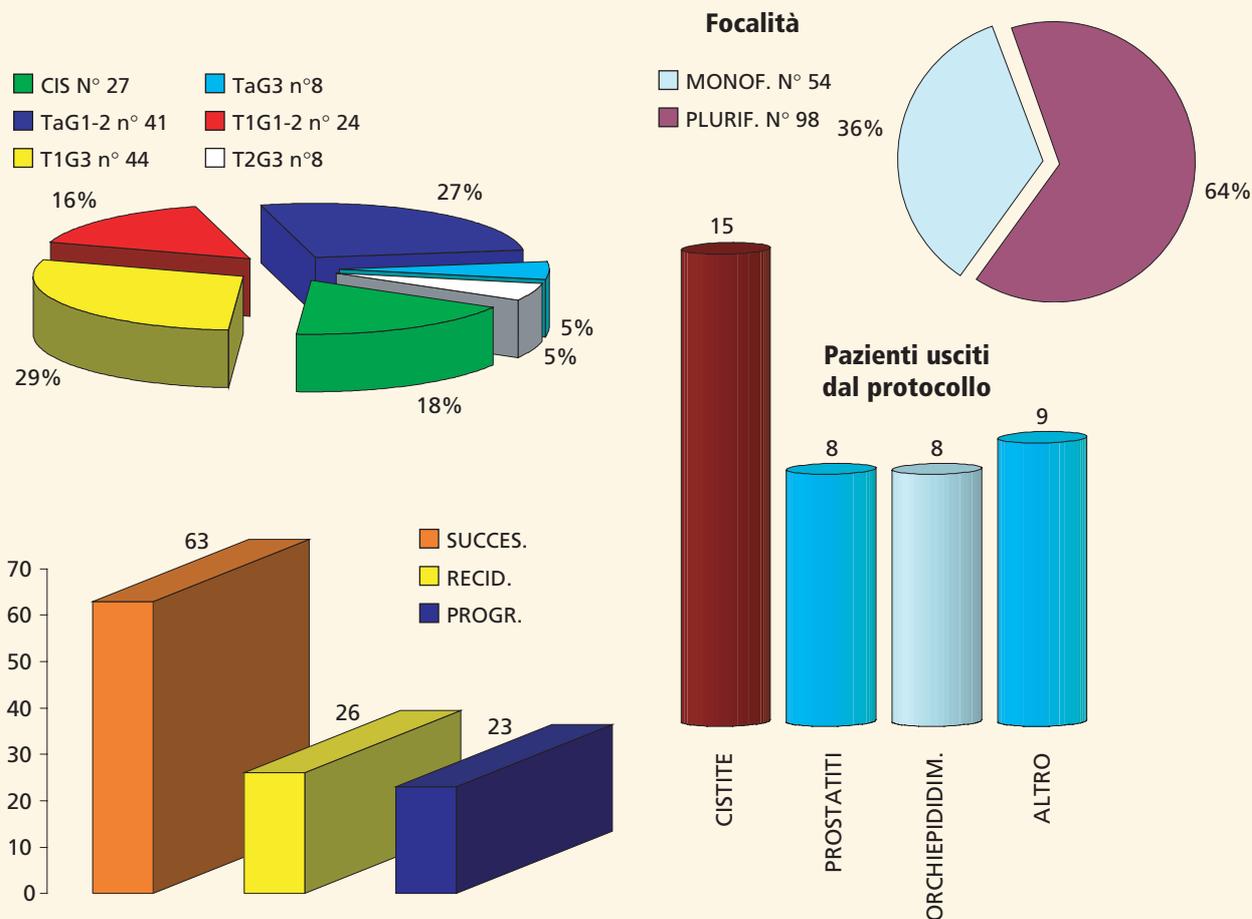
Primario Dott. U. FERRANDO Dott. MORABITO

PROTOCOLLO impiegato

BCG Immucyst 70% pz, Tice 25% pz, Pasteur 5% pz dosi piene

1. **Criteri di inclusione:** CIS, Ta-1G1-3, T2G3, monofocale-plurifocale o 1° diagnosi-recidivo, età inferiore ai 75 anni.
2. **Criteri di esclusione:** anamnesi positiva per tbc, immunodepressione.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** urinocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 20 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale per 6 (eventuale ciclo di recupero 1 instillazione settimanale x 6 se alla prima cistoscopia di controllo è presente recidiva), 1 instillazione settimanale x 3 a 3-6-12-18-24-30-36 mesi.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** citologia urinaria + ecografia addome periodica, prima cistoscopia di controllo a 3 mesi per il primo anno ed a seguire ogni 6 mesi, ogni 2 anni urografia.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** disturbi minzionali, iperpiressia, lieve ematuria; trattamento sospeso per allergie 3 pz, epatite 1 pz, prostatite 8 pz, stenosi uretra 1 pz, TBC 1 pz, cistiti 15 pz, linfonodi inguinali + tbc 1 pz, orchiepididimite 8 pz, retrazioni vescicali 2 pz.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 152 (maschi n° 136 e femmine n° 16, età media 60 anni, follow up medio 28 mesi).



OSPEDALE DI ORBASSANO DIVISIONE UROLOGICA UNIVERSITARIA

Direttore Prof. M. R. SCARPA Dott. M. POGGIO

PROTOCOLLO

sec. Lamm, alcuni pz EORTC 30962 BCG OncoTice dose piena

1. Criteri di inclusione: CIS, TaG3, T1 G1-3 monofocale-plurifocale o 1° diagnosi-recidivo, TaG2 multifocali o recidivi.

2. Criteri di esclusione: anamnesi positiva per tbc, immunodepressione.

3. Esami effettuati pre-instillazioni: urinocoltura e esami routine pre-TURB.

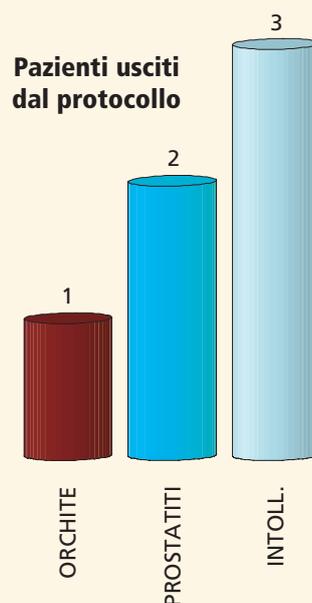
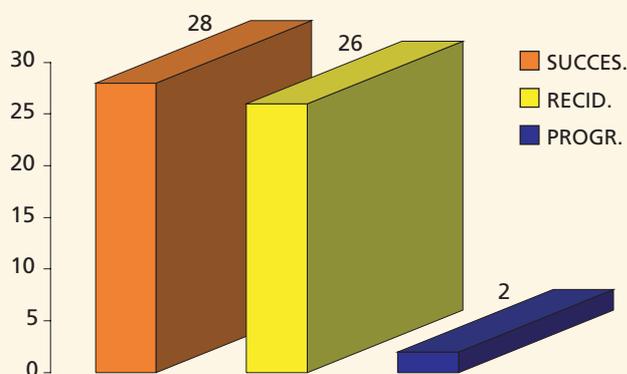
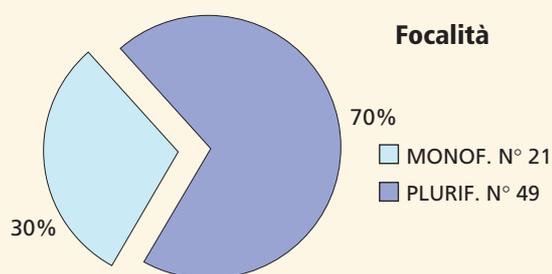
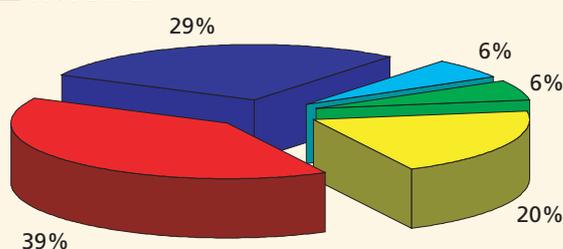
4. Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB: 30 giorni.

5. Calendario ciclo instillazioni: 1 instillazione settimanale per 6 (eventuale ciclo di recupero 1 instillazione settimanale x 6 se alla prima cistoscopia di controllo è presente recidiva se pz non EORTC), 1 instillazione settimanale x 3 a 3-6-12-18-24-30-36 mesi.

6. Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG: ecografia addome periodica, cistoscopia di controllo ogni 3 mesi per il primo anno ed a seguire ogni 6 mesi, ogni 2 anni urografia.

7. Effetti avversi da BCG constatati: disturbi minzionali, iperpiressia, lieve ematuria; trattamento sospeso per orchite 1 paziente, prostatiti 2 pazienti e intolleranza 3 pazienti.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 70 (maschi n° 60 e femmine n° 10, età media 67 anni, follow up medio 22 mesi).



OSPEDALE DI NOVARA DIVISIONE UNIVERSITARIA DI UROLOGIA

Direttore Prof. B. FREA Dott. P. GONTERO Dott. F. SOGNI

PROTOCOLLO 1 (30962 EORTC)

BCG OncoTice 1/3 o dose piena

1. Criteri di inclusione: Ta-1, G1-2, Multiplo (<10), TUR completa, 1° diagnosi o recidivo, T1G3 singoli o multipli, <85 anni, WHO 0-2, non precedente BCG endovesicale, non citostatici vescicali da 3 mesi, uretra ed alte vie libere da neoplasia.

2. Criteri di esclusione: CIS, IVU persistente, altra neoplasia, gravi malattie sistemiche, leuco-piastriropenia, alterata funzione renale e/o epatica, gravidanza ed allattamento, tubercolosi attiva, immunodepressione congenita o acquisita.

3. Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB: 15 giorni.

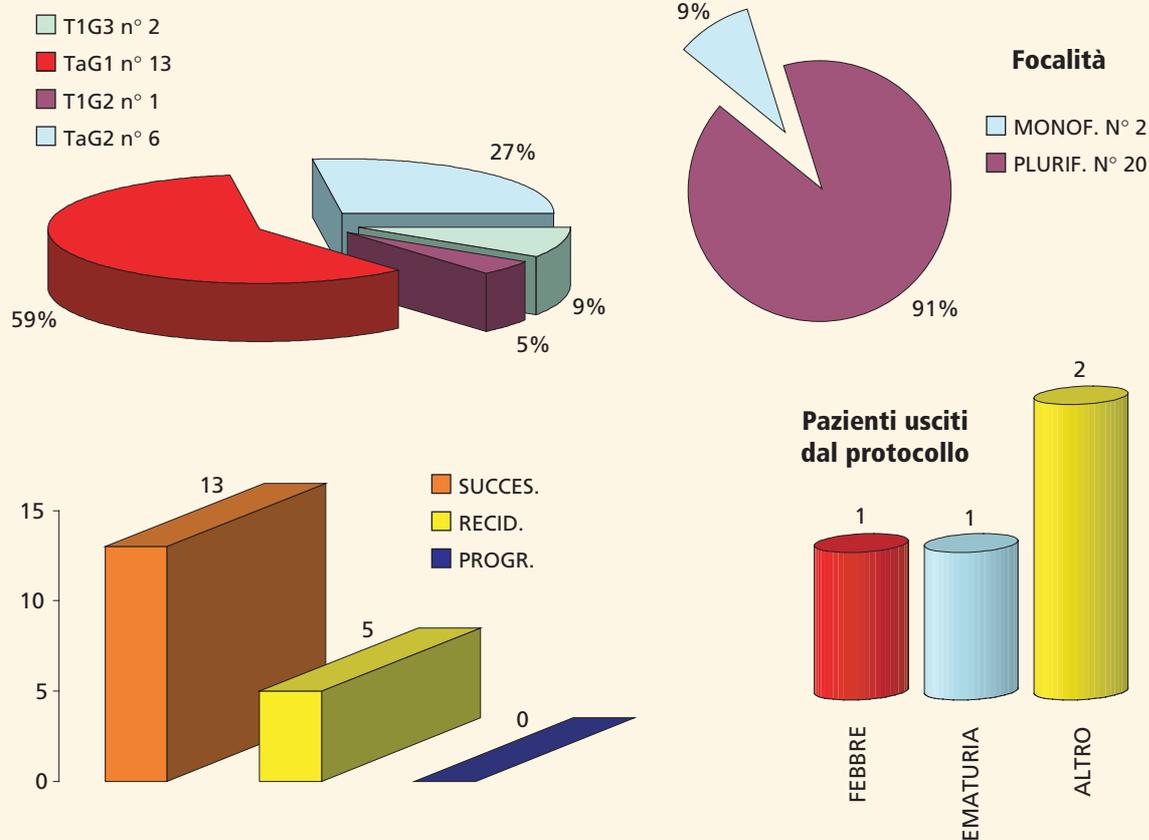
4. Calendario ciclo instillazioni: 1 instillazione alla settimana x 6 + mantenimenti 1 instillazione alla settimana x 3 al 3-6-12-18-24-30-36 mese (a seconda del braccio).

5. Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG: cistoscopia di controllo a 3-6-12-18-24-30-36 mesi con citologia, ogni 2-3 anni controllo UroRx alte vie.

6. Effetti avversi da BCG constatati: disturbi minzionali (Ditropan, iperpiressia (Paracetamolo).

7. Cause di interruzione del trattamento: iperpiressia >38,5°C per 24 ore, ematuria franca, sintomi irritativi severi.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 22 (maschi n° 18 e femmine n° 4, età media 64 anni, follow up medio 10 mesi).



OSPEDALE DI NOVARA DIVISIONE UNIVERSITARIA DI UROLOGIA

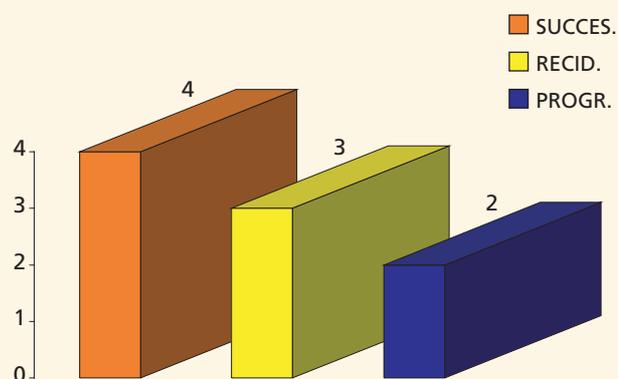
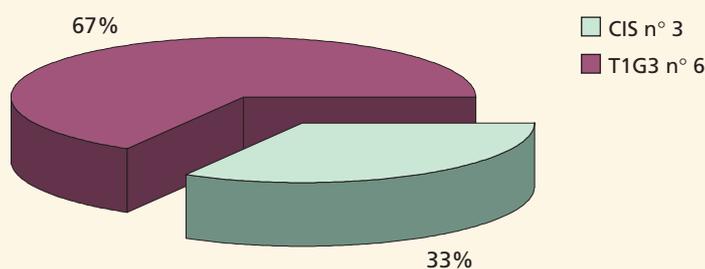
Direttore Prof. B. FREA Dott. P. GONTERO Dott. F. SOGNI

PROTOCOLLO 2

BCG OncoTice dose piena

1. **Criteri di inclusione:** T1G3 mono-polifocali, TUR completa, CIS biotticamente dimostrato, tutte le neoformazioni primitive mai trattati con chemio o immunoterapia.
2. **Criteri di esclusione:** T1G3 o CIS recidivi, resezione incompleta
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 15 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione alla settimana x 6 + mantenimenti 1 instillazione alla settimana x 3 al 3-6-12 mese.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia + mapping a 3 mesi.
6. **Cause di interruzione del trattamento:** iperpiressia $>38,5^{\circ}\text{C}$ per 24 ore.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 9 (maschi n° 6 e femmine n° 3, età media 63 anni, follow up medio 11 mesi).



OSPEDALE DI PINEROLO DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. P. CARBONE

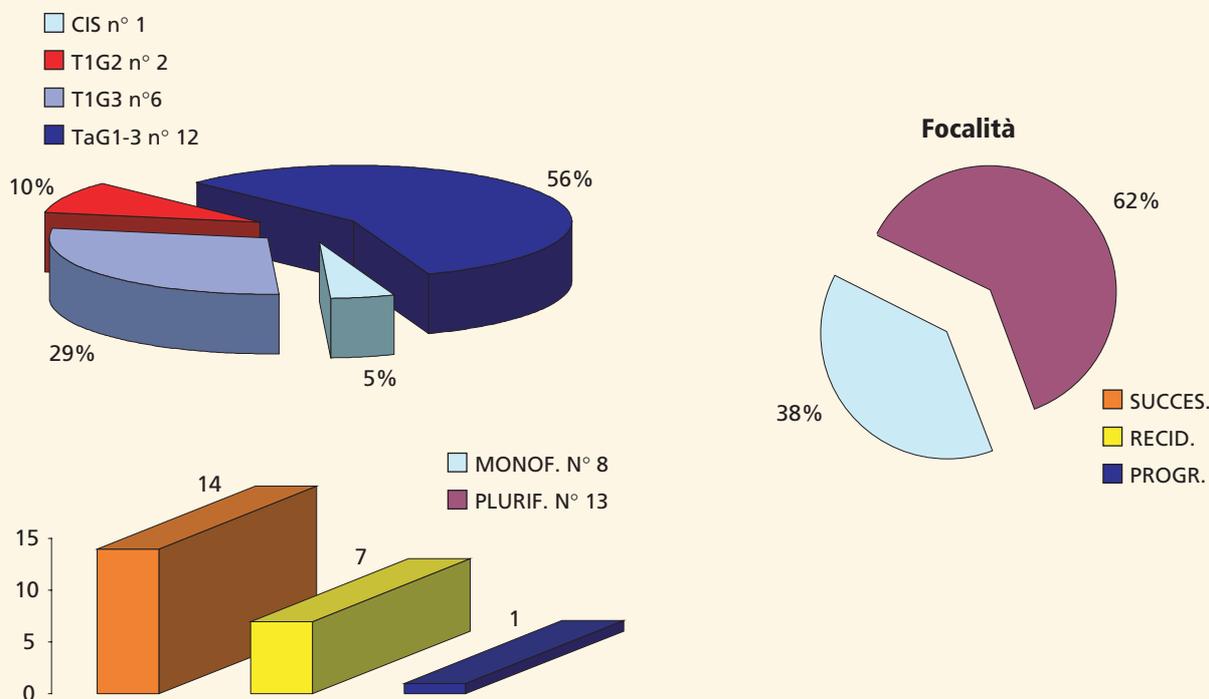
PROTOCOLLO attualmente impiegato

BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** pTa-T1 G3, multifocali e plurirecidivi se G1-2.
2. **Criteri di esclusione:** pregressa tbc, Rx torace o Mantoux + o sospetto tbc, incontinenza urinaria, cistite cronica
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** intradermoreazione sec. Mantoux e Rx torace.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 3 settimane.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale x 6, 1 ogni 15 gg x 6 volte, 1 instillazione settimanale x 3 a 3 mesi, 1 instillazione settimanale x 6 a 6 mesi (fine ciclo altrimenti se recidiva riprende induzione).
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia a 3 mesi e poi a 6 e 12 mesi con citologia urinaria.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** tenesmo vescicale, pollachiuria, ematuria, iperpiressia. Idropinoterapia, anti-spastici-antidolorifici, antibioticoterapia (antibiogramma), Rifadin 300 mg/die se antibiogramma negativo con persistenza dei disturbi urinari.
8. **Cause di interruzione del trattamento:** intolleranza locale persistente, seconda recidiva (indipendentemente dallo stadio e dal grado).

Pazienti appartenenti al protocollo n° 21 (maschi n° 18 e femmine n° 3, età media 69 anni, follow up medio 15 mesi).

NB) in questa sede sono stati trattati precedentemente 5 pazienti con OncoTice e 11 pazienti con Immucyst (con un protocollo precedente).



OSPEDALE DI SAVIGLIANO DIVISIONE DI UROLOGIA

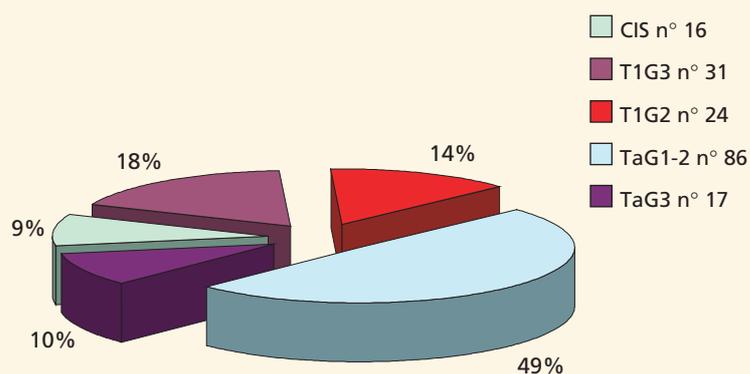
Primario Dott. G. FONTANA Dott. A. MOISO

PROTOCOLLO attualmente impiegato

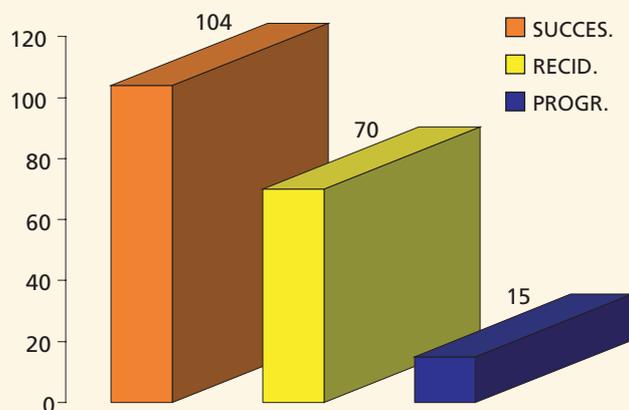
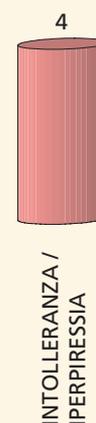
BCG Immucyst dose piena

1. **Criteri di inclusione:** CIS, TaG3, T1G2-3 (I episodio), Tutti plurirecidivi 2a recidiva.
2. **Criteri di esclusione:** tbc, immunodepressione, epatopatie.
3. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
4. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimana x 6 + richiami al 3-6-12-18-24 mese.
5. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia + mapping a fine induzione, cistoscopia semplice al 4 mese, cistoscopia + mapping al 9-15-21-24 mese.
6. **Effetti avversi da BCG constatati:** disturbi minzionali, iperpiressia, lieve ematuria.
7. **Cause di interruzione del trattamento:** iperpiressia grave, intolleranza locale.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 174 (maschi n° 154 e femmine n° 20, età media 69 anni, follow up medio 29 mesi).



Pazienti usciti dal protocollo

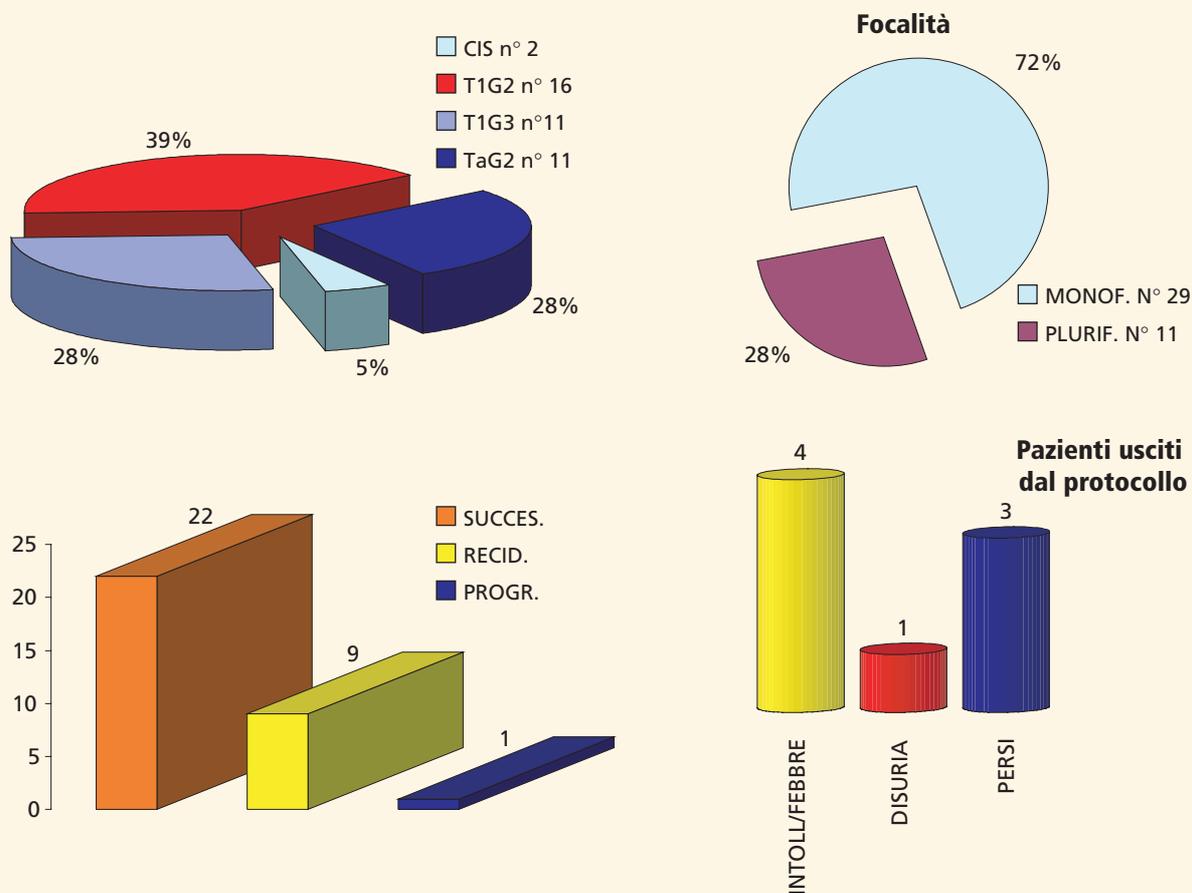


OSPEDALE DI TORTONA DIVISIONE DI UROLOGIA

Primario Dott. L. MAJ
 PROTOCOLLO impiegato
 BCG Oncotice dose piena

1. **Criteri di inclusione:** pTa-T1-G1-3.
2. **Criteri di esclusione:** pregressa tbc, reflusso vescico-ureterale, leucemie, linfomi, immunodepressione.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** intradermoreazione sec. Mantoux.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 20 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 1 instillazione settimanale x 6, 1 ogni 15 gg x 6 volte, 1 al mese x 6 mesi, 4 tri-mestrali.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** cistoscopia a 3 mesi e poi a 6 mesi con successivi controlli ogni 6 mesi. , urografia ogni 2 anni.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** febbre, disuria, stranguria, ematuria, cistiti tbc. A seconda della gravità Iso-niazide o Rifadin 600.
8. **Cause di interruzione del trattamento:** intolleranza, ematuria e/o febbre persistente.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 40 (maschi n° 38 e femmine n° 2, età media 70 anni, follow up medio 25 mesi).



OSPEDALE DI VERCELLI DIVISIONE DI UROLOGIA

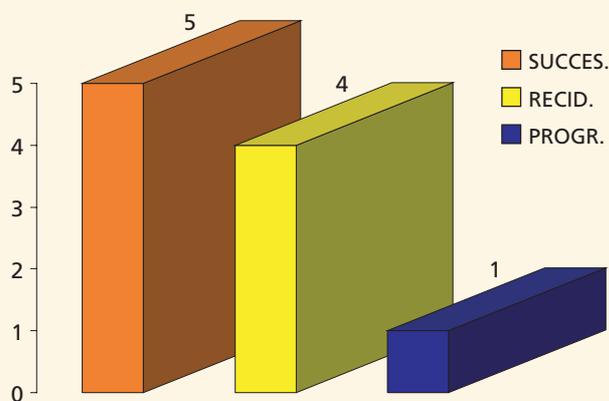
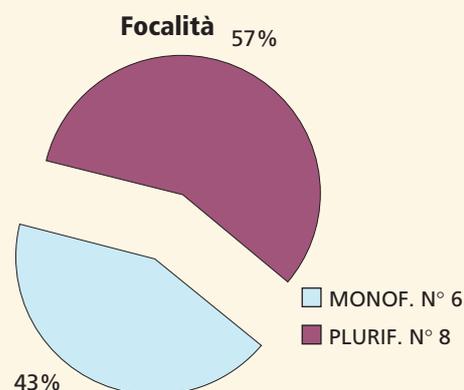
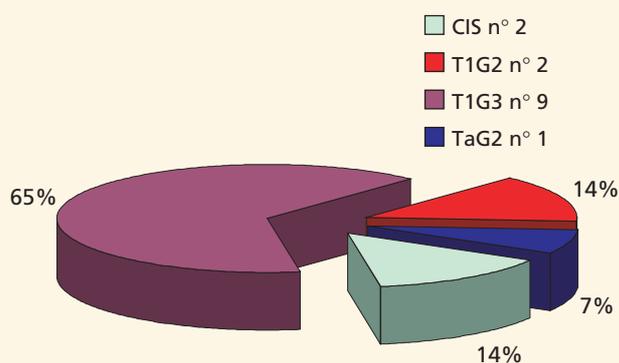
Dott. R. ZOLFANELLI Dott. F. SERENO

PROTOCOLLO n°1

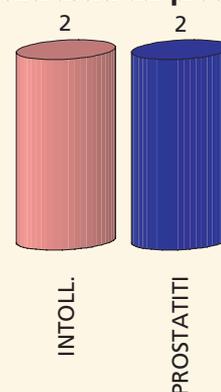
BCG OncoTice dose piena

1. **Criteri di inclusione:** pT1G2-3 mono-plurifocali, pTaG2-3 polifocale, CIS.
2. **Criteri di esclusione:** infezione delle vie urinarie, cistite acuta, pregressa TBC.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** urinocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 6 instillazioni settimanali poi mensili per 24-36 mesi.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** citologia urinaria ed ecografia reno-vescicale ogni 6 mesi, seconda cistoscopia a 3-6 mesi con successivi controlli ogni 6 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** prostatiti, cistiti trattati con fluorochinolonici, parasimpaticolitici, FANS.
8. **Cause di interruzione del trattamento:** intolleranza e prostatite acuta.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 14 (maschi n° 12 e femmine n° 2, età media 69 anni, follow up medio 35 mesi). NB) Il paziente andato in progressione (T3G3) è deceduto.



Pazienti usciti dal protocollo



OSPEDALE DI VERCELLI DIVISIONE DI UROLOGIA

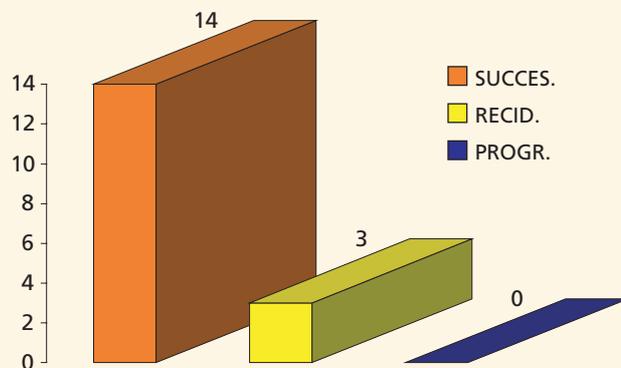
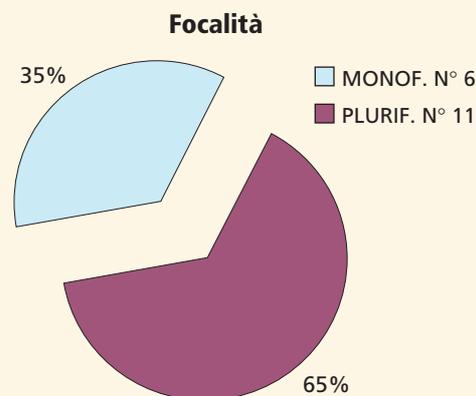
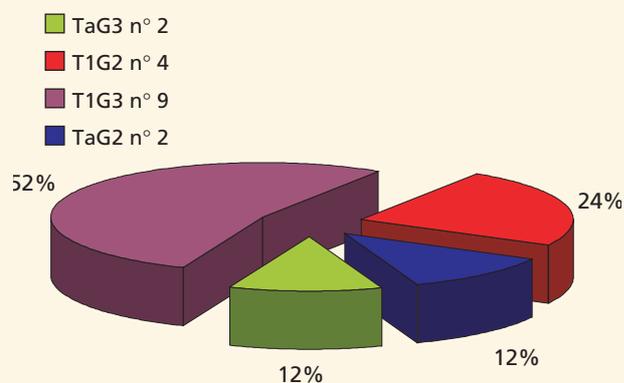
Primario Dott. R. ZOLFANELLI Dott. F. SERENO

PROTOCOLLO n°2

BCG IMMUCYST dose piena

1. **Criteri di inclusione:** pT1G2-3 mono-plurifocali, pTaG2-3 polifocale, CIS.
2. **Criteri di esclusione:** infezione vie urinarie, cistite acuta, pregressa TBC.
3. **Esami effettuati pre-instillazioni:** urinocoltura.
4. **Tempo medio alla prima instillazione dalla TURB:** 30 giorni.
5. **Calendario ciclo instillazioni:** 6 instillazioni settimanali poi richiami di 3 instill. settimanali a 3 mesi e da 1 a 3 instill. al 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mese.
6. **Calendario accertamenti clinici effettuati durante il trattamento con BCG:** citologia urinaria ed ecografia reno-vescicale ogni 6 mesi, seconda cistoscopia a 3-6 mesi con successivi controlli ogni 6 mesi.
7. **Effetti avversi da BCG constatati:** prostatiti, cistiti trattati con fluorochinolonici, parasimpaticolitici, FANS.
8. **Cause di interruzione del trattamento:** cistite e prostatite acuta.

Pazienti appartenenti al protocollo n° 17 (maschi n° 17 e femmine n° 0, età media 66 anni, follow up medio 10,6 mesi). NB) nessun paziente è uscito dal protocollo per effetti avversi da BCG.



FUTURO DEL BCG

La comprensione del meccanismo d'azione del BCG, il dosaggio delle citochine urinarie, una migliore definizione delle cellule citotossiche e del loro ruolo, la valutazione molecolare del tumore vescicale superficiale e probabilmente la conoscenza delle caratteristiche genetiche del paziente permetteranno di proporre dei protocolli di immunoterapia maggiormente efficaci, definendo un approccio terapeutico migliore o addirittura individualizzato (86).

Siamo in attesa dei risultati dei trial clinici randomizzati per meglio comprendere quale sia la dose ottimale di BCG necessaria e la migliore cadenza per effettuare le instillazioni di mantenimento, oltre a valutare la possibilità di associare citochine alla terapia, o di usare subfrazioni purificate di BCG.

Infine, si prospetta la possibilità di utilizzare BCG ricombinante che secernendo citochine differenti potrebbe aumentare l'efficacia del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cheng L., Chevillat J. C., Neumann R. M., Bostwick D. G.
Natural history of urothelial dysplasia of the bladder.
Am J Surg Pathol 1999; 23(4): 443-447.
- 2) Ramakumar S., Bhuiyan J., Besse J. A., Roberts S. G., Wollan P. C., Blute M.L., O'Kane D.J.
Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer.
J Urol 1999; 161: 388-394.
- 3) Fradet Y.
Markers of prognosis in superficial bladder cancer.
Semin Urol 1992; 10(1): 28-38.
- 4) Miyakawa A., Tachibana M., Tazaki H.
Flow cytometric measurements of deoxyribonucleic acid ploidy and proliferative activity for evaluating malignant potential of human bladder cancer.
Cancer Detec Prev 1995; 19(2): 165-172.
- 5) Liebert M., Seigne J.
Characteristics of invasive bladder cancers: histological and molecular markers.
Semin Urol Onc 1996; 14(2): 62-72.
- 6) Tetu B., Allard P., Fradet Y., Roberge N., Bernard P.
Prognostic significance of nuclear DNA content and S-phase fraction by flow cytometry in primary papillary superficial bladder cancer.
Hum Patol 1996; 27(9): 922-926.
- 7) Bloom D.A.
Hippocrates and urology: the first surgical subspecialty.
Urology 1997; 50: 157-159.
- 8) Reuter M. A., Reuter H. J.
The development of the cystoscope.
J Urol 1998; 159: 638-640.
- 9) Küss R., Grégoir W.
Storia illustrata dell'Urologia dall'antichità ai giorni nostri.
Editiemme srl 1990.
- 10) Lopez-Beltran A., Croghan G. A., Croghan I., Matilla A., Gaeta J. F.
Prognostic factors in bladder cancer. A pathologic, immunohistochemical, and DNA flow-cytometric study.
Am J Clin Pathol 1994; 102: 109-114.
- 11) Dawson C., Whitfield H.
Urological malignancy-II: urothelial tumors.
BMJ 1996; 312: 1090-1094.
- 12) Meijden A. P. M.
Bladder cancer.
BMJ 1998; 17: 1366-1369.
- 13) Liedl T.
Flow cytometric DNA/ cytokeratin analysis of bladder lavage: methodical aspects and clinical implications.
Urol Int 1995; 54: 22-47.
- 14) Sadek S., Soloway M. S., Hook S., Citantos F.
The value of upper tract cytology after transurethral resection of bladder tumor in patients with bladder transitional cell cancer.
J Urol 1999; 161: 77-80.
- 15) Commissione oncologica regionale
Unità di epidemiologia dei tumori.
ASL 1 Dipartimento di oncologia.
Osp San Giov A. S. Torino.
- 16) McCahy P. J., Harris C. A., Neal D.E.
The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer.
Br J Urol 1997; 79: 91-93.
- 17) Boffetta P., Kogevinas M.
Introduction: epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe.
Env Health Persp 1999; 107(suppl 2): 229-231.
- 18) Habel L.A., Bull S.A., Friedman G.D.
Barbiturates, smoking and bladder cancer risk.
Cancer Epidemiol 1998; 7: 1049-1050.
- 19) Swana H.S., Smith S.D., Perrotta P.L., Saito N., Wheeler M.A., Weiss R.M.
Inducible nitric oxide synthase with transitional cell carcinoma of the bladder.
J Urol 1999; 161: 630-634.
- 20) Lee S. E., Park M. S.
Prognostic factors for survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder: evaluation by histopathologic grade, pathologic stage and flow-cytometric analysis.
Eur Urol 1996; 29: 193-198.
- 21) Tut V. M., Hildreth A. J., Kumar M., Mellon J. K.
Does voided urine cytology have biological significance?
Br J Urol 1998; 82: 655-659.
- 22) Baker C. L.
The quality of medical textbooks: bladder cancer diagnosis as a case study.
J Urol 1999; 161: 223-229.
- 23) Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C., Holmberg E., Johansson S. L.
Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary.
J Urol 1998; 160: 45-48.
- 24) Schamhart D. H. J., de Reijke T. M., Poel H. G., Witjes J.A., de Boer E. C., Kurth K. H., Schilken J. A.
The Bard BTA® test: its mode of action, sensitivity and specificity, compared to cytology of voided urine, in the diagnosis of superficial bladder cancer.
Eur Urol 1998; 34: 99-106.
- 25) Gourlay W., Chan V., Gilks C. B.

- Screening for urothelial malignancies by cytologic analysis and flow cytometry in a community urologic practice: a prospective study.
Mod Pathol 1995; 8: 394-397.
- 26) Cajulis R. S., Haines G. K., Frias-Hidvegi D., McVary K., Bacus J. W.
Cytology, flow cytometry, image analysis, and interphase cytogenetics by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of transitional cell carcinoma in bladder washes: a comparative study.
Diagn Cytopathol 1995;13(3):214-224.
- 27) Grossman H. B.
New methods for detection of bladder cancer.
Semin Urol Onc 1998; 16(1): 17-22.
- 28) Solè M., Alòs L., Mallofrè C., Romero J. A., Muntané J., Cardesa A.
Bladder wash flow cytometry in transitional cell carcinoma: useful or misleading?
Urol Res 1995; 22: 361-365.
- 29) Monti F., Ravaioli A.
Significato biologico e clinico della ploidia e ciclo cellulare nei tumori umani.
FM 1995; 11: 20-23.
- 30) Kamat A. M., Lamm D.
Intravesical therapy for bladder cancer.
Urology 2000; 55: 161-168.
- 31) Pansadoro V., Emiliozzi P., De Paula F., Scarpone P., Pansadoro A., Sternberg C. N.
Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience
Urology 2002; 59: 227-231.
- 32) Saint E., Irani J., Patard J. J., Salomon L., Hoznek A., Zamattio S., Debois H., Abbou C. C., Chopin D. C.
Tolerability of BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer.
Urology 2001; 57: 883-888.
- 33) Skemp N. M., Fernandes E. T.
Routine bladder biopsy after Bacille Calmette-Guérin treatment: is it necessary?
Urology 2002; 59: 224-226.
- 34) Bittard H., Lamy B., Billery C.
Clinical evaluation of cell deoxyribonucleic acid content measured by flow cytometry in bladder cancer.
J Urol 1996; 155: 1887-1891.
- 35) Vindelov L. L., Christensen I. J., Engelholm S. A., Gulddammer B. H., Hojgaard K., Sorensen B. L., Wolf H.
Prognostic significance of DNA content in bladder cancer based on Flow cytometric analysis of 249 transitional cell carcinomas.
Cytometry 1995; 22: 93-102.
- 36) Cibas E. S.
Applications of flow cytometric DNA analysis to diagnostic cytology
Diagn Cytopathol 1995; 13(2): 166-171.
- 37) Brake M., Loertzer H., Horsch R., Keller H.
Long-term results of intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy for stage T1 superficial bladder cancer.
Urology 2000; 55: 673-678.
- 38) Öbek C., Shelfo S. W., Korman H. J., Soloway M. S.
Intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder: the community practice
Urology 1999; 53: 82-87.
- 39) Poppas D. P., Pavlovich C. P., Folkman J., Voest E. E., Chen X., Luster A. D., O'Donnell M. A.
Intravesical Bacille Calmette-Guérin induces the angiogenic chemokine interferon-inducible protein 10.
Urology 1998; 52: 268-276.
- 40) Loertzer H., Brake M., Horsch R., Keller H.
Do bacteriostatic urethral lubricants affect the clinical efficacy of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy?
Urology 2001; 57: 900-905.
- 41) Nouri A. M. E., Symes M. O.
Relevance of the immune system in human urological Malignancies: prospective for future clinical treatments.
Urology 1998; 51:41-49.
- 42) De Vita R., Forte D., Maggi F., Di Silverio F.
Cellular DNA content and proliferative activity evaluated by flow cytometry versus histopathological and staging classifications in human bladder tumors.
Eur Urol 1991; 19: 65-73.
- 43) Stampfer D. S., Carpinito G. A., Rodriguez-Villanueva J., Willsey L. W., Dinney C. P., Grossman H. B., Fritsche H. A., McDougal W.S.
Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder.
J Urol 1998; 159: 394-398.
- 44) Griffiths T. R. L., Mellon J. K., Pyle G. A., Shenton B. K., Neal D. E.
p53 and ploidy assessed by flow cytometry in bladder washings.
Br J Urol 1995; 76: 575-579.
- 45) Zhao W., Schorey J. S., Bong-Mastek M., Ritchey J., Brown E. J., Ratliff T.
Role of a Bacillus Calmette-Guérin fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity.
Int. J. Cancer 2000; 86: 83-88.
- 46) Brandau S., Riemensberger J., Jacobsen M., Kemp D., Zhao W., Zhao X, Jocham D.
NK cells are essential for effective BCG immunotherapy.
Int. J. Cancer 2001; 92: 697-702.
- 47) Kurth K. H., Denis L., Ten Kate F. J. W., Sylvester R., De Pauw M., Bouffieux C., Debruyne F. M. J., Pavone-Macaluso M., Oosterlinck W.
Prognostic factors in superficial bladder tumors.
Probl Urol 1992; 6(3): 471-483.
- 48) Herr H. W.
High-risk superficial bladder cancer: transurethral resection alone in selected patients with T1 tumor.
Semin Urol Onc 1997; 15(3): 142-146.
- 49) Zlotta A. R., Van Vooren J-P., Denis O., Drowart A., Daffé M., Le-

- fèvre P., Schandene L., De Cock M., De Bruyn J., Vandenbussche P., Jurion F., Palfliet K., Simon J., Schulmann C. C., Content J, Huygen K.
What are the immunologically active components of Bacille Calmette-Guérin in therapy of superficial bladder cancer?
Int. J. Cancer 2000; 87: 844-852.
- 50) Hamano K., Kinjo M., Kumazawa J.
Flow-cytometric deoxyribonucleic acid analysis of the human bladder cancers with reference to histopathological findings.
Eur Urol 1992; 22: 153-157.
- 51) Morales A., Chin J.L., Ramsey E. W.
Mycobacterial cell Wall Extract for treatment of carcinoma in situ of the bladder.
J Urol 2001; 166(5): 1633-1638.
- 52) Lamm D. L., Blumenstein B. A., Crissman J. D., Montie J. E., Gottesman J. E., Lowe B. A., Sarosdy M. F., Bohl R. D., Grossman H. B., Beck T. M., Leimert J. T., Crawford E. D.
Maintenance Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest.
J Urol 2000; 163: 1124-1129.
- 53) Pawinski A., Sylvester R., Kurth K. H., Boffioux C., Van der Meijden A., Parmar M. K. B., Bijmens L. for EORTC-GU end Medical Research Council Working Party on Superficial bladder cancer. A combined analysis of EORTC, and Medical Research Council Randomized Clinical Trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer.
J Urol 1996; 156: 1934-1941.
- 54) Lebre T., Gaudez E., Hervé J-M., Barré P., Lugagne P-M., Botto H.
Low-dose BCG instillations in the treatment of stage T1 grade 3 bladder tumours: recurrence, progression and success.
Eur Urol 1998; 34: 67-72.
- 55) Böhle A. for EBIN Group.
BCG's mechanism of action increasing our understanding.
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):1-8.
- 56) Lamm D. L.
Preventing progression and improving survival with BCG maintenance.
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):9-15.
- 57) Malmström P. U.
Improved patient outcomes with BCG immunotherapy vs. chemotherapy-Swedish and Worldwide experience.
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):16-20.
- 58) Durek C., Rusch-Gerdes S., Jocham D., Böhle A.
Sensitivity of BCG to modern antibiotics.
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):21-25.
- 59) Ali-El-Dein B., Nabeeh A., El-Baz M., Shamaa S., Ashamalla A.
Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder-tumors: a prospective, randomized controlled study.
Br J Urol 1997; 79: 731-735.
- 60) Al Khalifa M., Elfving P., Mansson W., Colleen S., Hellsten S., Duchek M., Nyberg G., Callaghan P., Rademark C., Eriksson R., Olsson R., Hagberg G., Nelson C. E.
The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer.
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):26-30.
- 61) Kaubisch S., Lum B. L., Reese J., Freiha F., Torti F. M.
Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion.
J Urol 1991; 146: 28-31.
- 62) Goulandris N., Karakitsos P., Georgoulakis J., Bellos C., Deliveliotis C., Legaki S.
Deoxiribonucleic acid measurements in transitional cell carcinomas: comparison of flow and image cytometry techniques.
J Urol 1996; 156: 958-960.
- 63) Lee S. H., Lin J. S. N., Tzai T. S., Chow N. H., Tong Y. C., Yang W. H., Chang C. C., Cheng H. L.
Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.
Eur Urol 1996; 29: 266-271.
- 64) Sauter G., Gasser T. C., Moch H., Richter J., Jiang F., Albrecht R., Novotny H., Wagner U., Bubendorf L., Mihatsch M. J.
DNA aberrations in urinary bladder cancer detected by flow cytometry and FISH.
Urol Res 1997; 25(suppl 1): S37-S43.
- 65) Bassi P., Spinadin R., Carando R., Balta G., Pagano F.
Modified induction course: a solution to side-effects?
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):31-32.
- 66) Jankevicius E., Shibayama T., Decken K., Bojar H., Gerharz C. D., Ebert T., Ackermann R., Schmitz-Drager B. J.
Dual-parameter immunoflow cytometry in diagnosis and follow-up of patients with bladder cancer.
Eur Urol 1998; 34: 492-499.
- 67) Parmar M. K. B., Freedman L. S., Hargreave T. B., Tolley D. A.
Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the british medical research council subgroup on superficial bladder cancer (urological cancer working party).
J Urol 1989; 142: 284-288.
- 68) Sanchez de la Muela P., Rosell D., De Castro E., Isa W., Robles J. E., Zudaire J. J., Berian J. M.
Superficial bladder cancer: survival and prognostic factors.
Eur Urol 1991; 20: 184-191.
- 69) Takashi M., Murase T., Mizuno S., Hamajima N., Ohno Y.
Multivariate evaluation of prognostic determinants in bladder cancer patients.
Urol Int 1987; 42: 368-374.
- 70) Hurle R., Losa A., Manzetti A., Lembo A.
Intravesical bacille Calmette-Guérin in stage T1 Grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up.
Urology 1999; 54: 258-263.
- 71) Meijden A., Oosterlinck W., Brausi M., Kurth K. H., Sylvester R., de Balincourt C.
Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a re-

- port from the EORTC genito-urinary tract cancer cooperative group.
Eur Urol 1999; 35: 267-271.
- 72) Vieweg J., Gschwend J. E., Herr H. W., Fair W. R.
The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer.
J Urol 1999; 161: 72-76.
- 73) Zieger K., Wolf H., Olsen P. R., Hojgaard K.
Long-term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors.
Br J Urol 1998; 82: 667-672.
- 74) Smits G., Schaafsma E., Kiemeny L., Caris C., Debruyne F., Witjes J. A.
Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression.
Urology 1998; 52: 1009-1014.
- 75) Heney N. M., Ahmed S., Flanagan M. J. : for National Bladder Cancer Collaborative Group.
Superficial bladder cancer: progression and recurrence.
J Urol 1983; 130: 1083-1086.
- 76) Rischmann P., Desgrandchamps F., Malavaud B., Chopin D. K.
BCG intravesical instillation: recommendations for side-effects management.
Eur Urol 2000; 37(suppl 1):33-36.
- 77) European Association of Urology
Guidelines on bladder cancer.
- 78) Alexandroff A. B., Jackson A. M., O'Donnell M. A., James K.
BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on.
Lancet 1999; 353: 1689-1694.
- 79) Zlotta A. R., Noel J. C., Fayt I., Drowart A., Van Vooren J. P., Huygen K., Simon J., Schulman C. C.
Correlation and prognostic significance of p53, p21WAF1/CIP1 and Ki-67 expression in patients with superficial bladder tumors treated with Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy.
J Urol 1999; 161: 792-798.
- 80) OncoTICE
Product Monograph
Organon
- 81) Pacchioni D., Martone T., Ghisolfi G., Bussolati G., Tizzani A., Casetta G., Vineis P.
Tobacco smoke, recurrences, and p53/bcl-2 expression in bladder cancer.
Carcinogenesis 1997; 18(8):1659-1661.
- 82) Peluso M., Airoldi R., Armelle M., Martone T., Coda R., Malaveille C., Giacomelli G., Terrone C., Casetta G., Vineis P.
White blood cell DNA adducts, smoking, and NAT2 and GSTM1 genotypes in bladder cancer: a case-control study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(4): 341-346.
- 83) Saint F., Patard J.J., Maille P., Soyeuz P., Hoznek A., Salomon L., Abbou C.C., Chopin D.K.
Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer.
J Urol 2002; 167: 364-367.
- 84) Bassi P.
Febbre, infezione sistemica e sepsi (BCGite) in corso di terapia endovesicale con bacillo di Calmette-Guérin.
Urologia Pratica 1994; 2: 84-85.
- 85) Leibovici D., Zisman A., Chen-Levy Z., Cypel H., Siegel Y.I., Faitelovich S., Lindner A.
Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin.
J Urol 2000; 164: 1546-1549.
- 86) Saint F., Patard J.J., Salomon L., Alamé W., Cicco A., Abbou C.C., Chopin D.
Mécanismes d'action du BCG: vers une approche thérapeutique individualisée (ATI)?
Progrès en Urologie 2000; 10: 1118-1126.
- 87) Chopin D., Saint F., Battegnon B.
Immunothérapie endovesicale: Le Bacille de Calmette-Guérin.
Progrès en Urologie 2001; 11-5:1065-1115.
- 88) Volante M., Tizzani A., Casetta G., Zitella A., Pacchioni D., Bussolati G.
Progression from superficial to invasive carcinoma of the bladder: genetic evidence of either clonal heterogeneous events.
Hum Pathol 2001; 32(5): 468-474.