

Současná role instilační chemoterapie a imunoterapie v léčbě neinvazivního karcinomu močového měchýře (Ta, T1, Tis)

MUDr. Pavel Sikora

Urologické oddělení Nemocnice Vyškov

Neinvazivní karcinom močového měchýře (NMIBC) představuje skupinu onemocnění charakterizovanou papilárně rostoucími nádory ohraničenými na sliznici (v případě Ta tumorů), přerůstajícími do lamina muscularis propria (v případě T1 tumorů) a ploché (povětšinou high-grade) slizniční nádorové afekce (v případě Tis tumorů, resp. CIS). Techniky molekulární biologie spolu s klinickými zkušenostmi prokázaly u T1 a CIS jejich vysoký maligní potenciál, vyžadující agresivní terapii, která v současné době představuje kombinaci transuretrální endoresektomie (TURBT) a intravesikální instilační chemo – či imunoterapie. V následujícím textu bude podrobně, v souladu s posledními EAU guidelines, pojednáno o jednotlivých režimech instilační léčby, nežádoucích účincích a jejich terapii. Dále bude podtržena závažnost diagnózy CIS a neodkladnost potřeby její eradikace, ať již za použití instilační BCG imunoterapie, či provedením radikální cystektomie. V závěru sdělení budou zmíněny výsledky některých posledních studií, zabývajících se posledními trendy v terapii NMIBC.

Klíčová slova: neinvazivní karcinom močového měchýře (NMIBC), carcinoma in situ (CIS), intravesikální instilační chemoterapie a imunoterapie, BCG vakcína, mitomycin C (MMC), epirubicin, doxorubicin, transuretrální resekce tumoru (TURBT), radikální cystektomie (RACE), chemohypertermie.

Current role of instillation chemotherapy and immunotherapy in treating non-invasive bladder cancer (Ta, T1, Tis)

Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) represents a group of diseases characterized by papillary tumours confined to the mucosa (in the case of Ta tumours), invading the lamina muscularis propria (in the case of T1 tumours), and flat (mostly high-grade) tumorous lesions of the mucosa (in the case of Tis tumours and/or CIS). Molecular biology techniques along with clinical experience have shown a high malignant potential in T1 and CIS, requiring aggressive treatment that is currently represented by the combination of transurethral endoresection (TURBT) and intravesical instillation chemotherapy or immunotherapy. In accordance with the recent EAU guidelines, the present article deals in detail with the individual regimens of instillation therapy, adverse effects, and their treatment. Also emphasized is the seriousness of the CIS diagnosis and the urgent need to eradicate the condition, whether it be by using instillation BCG immunotherapy or performing radical cystectomy. Finally, the paper presents the results of some recent studies dealing with current trends in treating NMIBC.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), carcinoma in situ (CIS), intravesical instillation chemotherapy and immunotherapy, BCG vaccine, mitomycin C (MMC), epirubicin, doxorubicin, transurethral resection of bladder tumour (TURBT), radical cystectomy (RACE), chemohyperthermia.

Včasná intravesikální instilační chemoterapie (IS)

Pečlivě provedená (TURBT) je v případě Ta a T1 NMIBC schopna zajistit kompletní od-

stranění nádorové tkáně. Vysoké procento časných rekurencí (do 3 měsíců od primo-TURBT) však značí neúplné odstranění tumoru a nutí nás ke zvážení podání adjuvantní instilační

terapie u všech pacientů (1). V současné době je samotná IS vyhrazena pro pacienty s nízkým rizikem (primární, solitární, Ta, G1 tumory o velikosti do 3 cm, bez známek přítomnosti



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Sikora, pavel_sikora@volny.cz

Urologické oddělení, Nemocnice Vyškov, Purkyňova 36, 682 01 Vyškov

Cit. zkr: Urol. praxi, 2016; 17(1): 19–22

Článek přijat redakcí: 17. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2015

CIS). Dalším faktorem je také riziko progresu ve svalovinu-infiltrující karcinom (MIBC). U pacientů po kompletním odstranění makroskopicky viditelné nádorové tkáně je v případě přítomnosti svaloviny ve vzorku procentuální výskyt rekurencí při další cystoskopii 44,4 %, pokud svalovina není zastižena, pak se toto číslo snižuje na 21,7 % (2). Dostatečná hloubka endoskopické resekce je tedy základním předpokladem k dalšímu správnému terapeutickému postupu. Včasná intravesikální instilační chemoterapie (do 24 hod. po TURBT) zajistí nejen kompletní destrukci cirkulujících nádorových buněk, které jsou při TURBT z tkáně vyplavovány, ale také tzv. ablativní efekt (chemoresekcí) vůči zbytkovým nádorovým buňkám v místě endoskopické resekce a přítomným buňkám v drobných mikroskopických tumorech (3–5). Tento mechanismus má i své klinické implikace. Nedávné studie jednoznačně prokázaly přínos u všech tří dnes běžně užívaných chemoterapeutik (MMC, epirubicin i doxorubicin) v redukci počtu rekurencí po primo-TURBT (13,0 %) oproti TURBT bez IS (24,7 %) (3–5).

Prevence implantace zbytkových nádorových buněk by však měla být započata nejpozději do několika málo hodin po TURBT (nejlépe hned po výkonu na operačním sále), neboť během této doby již dochází k pevnému zakotvení nádorových buněk ke spodině odkryté endoskopickou resekci a jejich překrytí extracelulárním matrix (6). Kontraindikacemi k podání IS jsou perforace močového měchýře, velmi extenzivní endoskopická resekce, pooperační krvácení vyžadující podání irigační tekutiny a v případě MMC též resekce ústí močovodu.

Adjuvantní (indukční) intravesikální instilační chemoterapie

Představuje aplikaci chemoterapeutik 1x týdně po dobu šesti týdnů. Je vyhrazena pro jedince, kteří podstoupili primo-TURBT a IS a spadají do skupiny pacientů se středním rizikem (mnohočetné nádory pTa-T1, G1-G2 o velikosti nad 3 cm) (7). Těmto může zajistit až 44% snížení rizika rekurence po dobu 1 roku oproti pacientům léčeným pouze TURBT (8). Přes všechna zmíněná pozitiva chemoterapie však platí, že udržovací BCG terapie (viz níže) u těchto pa-

centů snižuje riziko rekurence signifikantně znatelněji (až o 32 %).

Udržovací intravesikální instilační chemoterapie

Představuje aplikaci chemoterapeutik po dobu 6–12 měsíců v tříměsíčních intervalech a je vyhrazena pro pacienty se středním rizikem.

Intravesikální BCG imunoterapie (bacillus Calmette-Guérin)

Představuje aplikaci BCG vakcíny 1x týdně po dobu šesti týdnů (indukční BCG instilační imunoterapie) a následně 1x týdně po dobu 3 týdnů + 1x za 3 měsíce po dobu jednoho roku (udržovací BCG instilační imunoterapie). Optimální počet indukčních BCG instilací, jakožto i frekvence a trvání udržovací BCG instilační terapie však zůstává nadále nejasný (15). Přínos prolongované BCG imunoterapie aplikované po dobu 2–3 let dosud nebyl randomizovanými studiemi definitivně potvrzen. Udržovací režim je doporučován jak u pacientů se středním rizikem (aplikace po dobu 6 měsíců až 1 roku), tak zejména u pacientů s vysokým rizikem (multifokální, rekurentní, T1G3 nádory, CIS) po dobu minimálně 1 roku. Účinnost BCG imunoterapie po TURBT na prevenci recidivy NMIBC je vyšší než samotné provedení TURBT či TURBT s adjuvantní chemoterapií (9). Udržovací BCG imunoterapie je schopna zajistit až 32% snížení počtu rekurencí v porovnání s chemoterapií MMC. V porovnání s indukčním BCG režimem u pacientů se středním a vysokým rizikem snižuje riziko rekurencí až o 28 %. Dvě metaanalýzy prokázaly, že BCG imunoterapie zabraňuje, či alespoň oddaluje riziko nádorové progresu (10–11). V současné době probíhající dlouhodobá RCT studie navíc potvrzuje signifikantně nižší počet vzdálených metastáz a lepší celkové přežití u pacientů léčených BCG v porovnání s pacienty u kterých byl podáván epirubicin (12). Böhle et al. dospěl k závěru, že pokud má být dosaženo lepších výsledků ve smyslu prevence rekurence či progresu onemocnění v porovnání MMC, je nutné BCG udržovací schéma aplikovat minimálně po dobu 1 roku (10). EOARTC metaanalýza neprokázala signifikantní rozdíl v účinnosti jednotlivých BCG kmenů (11).

Toxicita BCG

Intravesikální BCG terapie je spojena s vyšší mírou toxicity a nežádoucích účinků v porovnání s intravesikální chemoterapií (11). Závažné nežádoucí účinky nicméně postihují méně než 5 % pacientů zejména během prvního roku terapie a jejich léčba je ve většině případů vysoce efektivní (13). Udržovací BCG imunoterapie, na rozdíl od indukční, nepředstavuje zvýšené riziko nežádoucích účinků (13). Závažné komplikace se mohou objevit pokud dojde k systémové absorpci léčiva, proto je třeba přísně respektovat kontraindikace k jeho podávání. Absolutními kontraindikacemi jsou zejména makrohematurie, traumatická katetrizace, symptomatická uroinfekce, relativní kontraindikací je konkomitantní imunosupresivní terapie. BCG vakcína nesmí být podána během prvních dvou týdnů po TURBT. Leukocyturie a asymptomatická bakteriurie nejsou překážkou k její aplikaci a antibiotická profylaxe není zapotřebí.

Projev BCG toxicity a jejich terapie: mohou být lokální či systémové. Mezi lokální řadíme zejména symptomy podobné cystitidě. Tyto lze terapeuticky zvládnout podáním phenazopyridinu, propanthelinu bromidu, či nesteroidních antiflogistik (NSAID). Pokud symptomatologie během několika dnů vymizí, je možné v instilační terapii pokračovat. Pokud však nedojde k jejich zlepšení, respektive tyto progredují, je nutné instilaci odložit, odebrat kultivaci moči a započít s empirickou antibiotickou léčbou a její následnou úpravou dle výsledku citlivosti mikrobi. V případě, že je kultivace moči negativní, je na místě intravesikální podání chinolonů 1x denně po dobu 5 dní a v případě potřeby celý cyklus opakovat (14). Pokud je i tato terapie neúčinná, podáváme antituberkulotika a kortikosteroidy. Poslední možností při neúspěchu a pokud je močový měchýř po předchozí terapii svrašťelý je radikální cystektomie. Dalším projevem lokální toxicity BCG vakcíny je hematurie. V případě této je vždy důležité odebrat kultivaci moči a vyloučit tak hemoragickou cystitidu. Pokud krev v moči přetrvává i po její exkluzi, provádíme cystoskopii se zhodnocením přítomnosti tumoru. V neposlední řadě se u pacientů po BCG instilaci může v malém procentu případů objevit symptomatická granulomatózní prostatitida či orchiepididymitida. I zde je na místě odběr moči na kultivaci a podání chinolonů. Pokud jsou tyto

bez odezvy, stav vyžaduje ukončení instilační terapie a léčbu antituberkulotiky: isoniazid (300 mg/den) a rifampicin (600 mg/den) po dobu 3 měsíců. Orchiepididymitida nezdědka končí orchiektomií.

Mezi systémové projevy BCG toxicity řadíme zejména nevolnost a febrilie, které po podání antipyretik ve většině případů vymizí do 48 hodin. Pokud febrilie i nadále přetrvávají a dosahují hodnot nad 38,5 st. C, instilační terapii ihned ukončíme, odebereme kultivaci moči, zánětlivé parametry (KO, CRP) a provedeme rtg snímek hrudníku. Za těchto okolností je nutné nasazení minimálně dvojkombinace antibiotik, na místě je též konzultace specialisty v oboru infekční medicíny. Velmi vzácně se po podání BCG mohou vyskytnout atralgie, či artritida (jako autoimunitní reakce). V tomto případě podáváme NSAID, ev. (pokud symptomy přetrvávají) kortikosteroidy, vysoké dávky chinolonů a antituberkulotika. BCG sepse je vždy závažnou komplikací vyžadující okamžité ukončení BCG instilace, podání chinolonů ve vysokých dávkách, či isoniazidu, rifampicinu a ethambutolu v denní dávce 1,2 g po dobu 6 měsíců a včasné podání vysokých dávek kortikosteroidů do doby, kdy symptomatologie vymizí. Vhodná je též současná aplikace antibiotik, která překryjí gramnegativní bakteriální kmeny a enterokoky. Vzniku BCG sepse je zpravidla možno předejít zahájením instilační terapie minimálně 2 týdny po provedeném TURBT (v případě absence hematurie). Případné alergické reakce tlumíme antihistaminiky, NSAID, při přetrvávajících symptomech zvažujeme podání vysokých dávek chinolonů či isoniazidu s rifampicinem. Po odeznění reakce je možno v aplikaci BCG vakcíny pokračovat.

Úskalí léčby CIS

Detekce konkurenčního CIS zvyšuje v případě Ta a T1 tumorů riziko rekurence a progresu (16, 17). CIS nelze eradikovat pouhou endoskopickou resekcí a pokud je diagnóza histologicky potvrzena, je zapotřebí další terapie: intravesikální BCG instilace či radikální cystektomie (RACE). Specifické nádorové přežití pacientů s CIS po RACE je vynikající, nicméně až u 40–50 % pacientů, kteří výkon podstoupili zůstává po zhodnocení některých posledních studií jeho indikace diskutabilní (18). Kompletní terapeutické odpovědi po po-

dání intravesikální chemoterapie u pacientů s CIS je totiž dosaženo u 48 % a v případě BCG imunoterapie v 72–93 %, nicméně téměř 50 % z těchto může recidivovat a hrozí riziko vzniku infiltrativního karcinomu či extravesikální rekurence (19, 20). Exaktnějšímu posouzení terapeutické strategie u pacientů s CIS (bez konkurenčního Ta či T1) dnes brání nedostatek randomizovaných studií, nicméně platí, že BCG instilační terapie v porovnání s instilační chemoterapií urychluje terapeutickou odpověď, navyšuje procento zcela vyléčených pacientů a snižuje riziko nádorové progresu oproti instilační chemoterapii až o 35 % (11). Kombinace BCG a MMC navíc není efektivnější než samotné podání BCG (21).

Terapie extravesikálního CIS

Pacienti s CIS jsou zatíženi vysokým rizikem (až 63 %) vzniku CIS v lokalizacích mimo kavitu močového měchýře (horní močové cesty, prostatická uretra) (22). Přežití pacientů s CIS v těchto lokalizacích v porovnání s jedinci s CIS ohraničeným na močový měchýř je výrazně horší (22). V případě prostatického postižení je CIS většinou infiltrována epiteliální výstelka prostatické uretry či prostatické dukty (23). Je-li histologicky verifikován CIS v prostatické uretře, terapeutickou metodou volby je intravesikální BCG instilační terapie. Před její aplikací je výhodné provést endoskopickou resekci prostaty, která usnadňuje kontakt BCG vakcíny s prostatickou uretrou (24). Tuto skupinu pacientů je však nutné přísně odlišit od těch s nádorovou invazí do prostatického stromatu (stadium T4a), kde je indikována okamžitá radikální cystoprostatektomie. U skupiny pacientů s CIS infiltrací prostatických ductů bylo při použití BCG instilační terapie dosaženo slibných výsledků, nicméně data pochází jen z malých souborů a nelze z nich vyčíst jednoznačné arbitrární terapeutické doporučení. Metodou volby proto nadále zůstává radikální chirurgie (25, 26).

V případě výskytu CIS v horních močových cestách (UUT) je doporučována antegrádní BCG instilace či instilace MMC punkční nefrostomií po předchozím kompletním endoskopickém odstranění makroskopicky detekovatelného ložiska papilokarcinomu z UUT (podmínkou je jeho velikost do 1 cm, unifokalita, low-grade diferenciace a neinfiltrativní růst ověřený na CT s podáním kontrastní látky s vylučovací fází).

V případě nesplnění těchto podmínek je indikována radikální nefroureterektomie. Instilace ureterálním stentem představuje další alternativu, u které ale hrozí obstrukce ureteru a následný pyelovenózní reflux během výkonu.

Nové obzory v léčbě pacientů s NMIBC se středním a vysokým rizikem

Chemohypertermie + MMC: Představuje zcela nový terapeutický přístup, prezentovaný v březnu 2015 na 30. výroční konferenci EAU. Chemohypertermie je technika při které je za pomoci speciálního přístroje BSD-2000 od firmy BSD Medical dosaženo zahřátí stěny močového měchýře na 42 st. C a bezprostředně poté je do něj instilováno 20 mg MMC. Procedura probíhá 1x týdně po dobu 6 týdnů, následuje 6 podání udržovací intravesikální instilační chemoterapie. Randomizovaná studie se 142 pacienty z 11 center v Evropě a Izraeli, která probíhala po dobu jednoho roku v rozmezí let 2002–2012, rozdělila pacienty do dvou skupin. První skupině byla podána chemohypertermie a druhá podstoupila BCG imunoterapii 1x týdně po dobu 6 týdnů s následnou udržovací BCG instilační imunoterapií. V první skupině dosáhlo dvouletého přežití bez recidivy 80 % pacientů (u 1,7 % došlo k rozvoji vzdálených metastáz), ve druhé pouze 66 % (rozvoj metastáz u 2,8 %). Tato studie poprvé v historii prokázala vyšší účinnost chemoterapie v porovnání s BCG. Nevýhodou chemohypertermie je však pořizovací cena přístroje BSD-2000, která překračuje 500,000 \$. Méně nákladnou alternativu by však do budoucna mohlo představovat zařízení Combat Medical od firmy COMBAT BRS system, jehož cena nepřekračuje částku 5000 \$ (27).

Závěr

NMIBC je závažné onemocnění, vyžadující velmi pečlivé sledování, které pro pacienty může znamenat necitlivý zásah do pracovního i soukromého života. Vzhledem k vysokému procentu recidivy si nezdědka vynutí opakovanou hospitalizaci a z ekonomického hlediska představuje pro společnost značné finanční břímě. Nejnovější studie zabývající se léčbou NMIBC (včetně chemohypertermie) jen potvrzují výše zmíněnou skutečnost, nicméně mohou znamenat značný příslib do budoucnosti.

LITERATURA

1. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41(5): 523–531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>.
2. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010 May; 57(5): 843–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>.
3. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980; 46(5): 1158–1163.
4. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005; 174(3): 1115–1118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094076>.
5. Oosterlinck W, Kurth Kh, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149(4): 749–752. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>.
6. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986 Aug; 136(2): 482–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525861>.
7. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996; 155(4): 1233–1238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632538>.
8. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21(1B): 765–769. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841>.
9. Böhle A, Jocham D, Bock pR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>.
10. Böhle A, Bock pR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004; 63(4): 682–686. Discussion 686–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>.
11. Sylvester RJ, van der Meijden A, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168(5): 1964–1967.
12. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57(5): 766–773.
13. Van der Meijden Ap, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III Trial. *Eur Urol* 2003; 44(4): 429–434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>.
14. Palou J, Rodríguez-Villamil L, Andreu-Crespo A, et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol* 2001; 33(3): 485–489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230277>.
15. Zlotta AR, van Vooren J, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000 Apr; 37(4): 470–477. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>.
16. Sylvester RJ, van der Meijden A, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466–465. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>.
17. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; 182(5): 2195–2203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>.
18. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 499–508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234>.
19. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001; 40(2): 144–150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>.
20. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009; 27(3): 258–262. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839>.
21. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom U, et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003; 43(6): 637–645. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767365>.
22. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol* 1996; 155(3): 895–899. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583601>.
23. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1): 90–107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399418>.
24. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009; 104(4): 506–509; discussion 509–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239453>.
25. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007; 69(1 Suppl): 50–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>.
26. Palou Redorta J, Schatteman p, Huguet Pérez J, et al. Intravesical instillations with bacillus calmette guérin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006; 49(5): 834–838; discussion 838. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>.
27. European Association of Urology (EAU) 30th Annual Congress: Abstract 944. Presented March 23, 2015.