Περίπτωση ασθενούς με εμπύρετο και δυσουρικά ενοχλήματα

Αθηνά Σούρδη, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος

Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

Άνδρας ♂, 65 ετών

- **Ca ουροδόχου κύστεως** από μεταβατικό επιθήλιο
  Διουρηθρική αφαίρεση (TUR) προ έτους
  ενδοκυστικές εγχύσεις με BCG, 1/εβδ για 6 εβδομάδες
  και εν συνεχεία 1/εβδ για 3 εβδ κάθε τρείς μήνες)

Διακομίζεται στην κλινική μας από Ουρολογική κλινική ιδιωτικού Νοσοκομείο όπου νοσηλεύεται τις τελευταίες 15 ημέρες

- για **εμπύρετο** αιφνίδιας έναρξης έως 40˚C
- δυσουρικά ενοχλήματα

24 ώρες μετά την **9η ενδοκυστική έγχυση** με BCG.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Έμπειρική χορήγηση **σιπροφλοξασίνης** 500mg S:1x2 iv για δέκα ημέρες.

- Λόγω μη ύφεσης των συμπτωμάτων ενδοφλέβια χορήγηση **νετιλμικίνης** 300mg S: 1x2 για 5 ημέρες χωρίς ανταπόκριση.

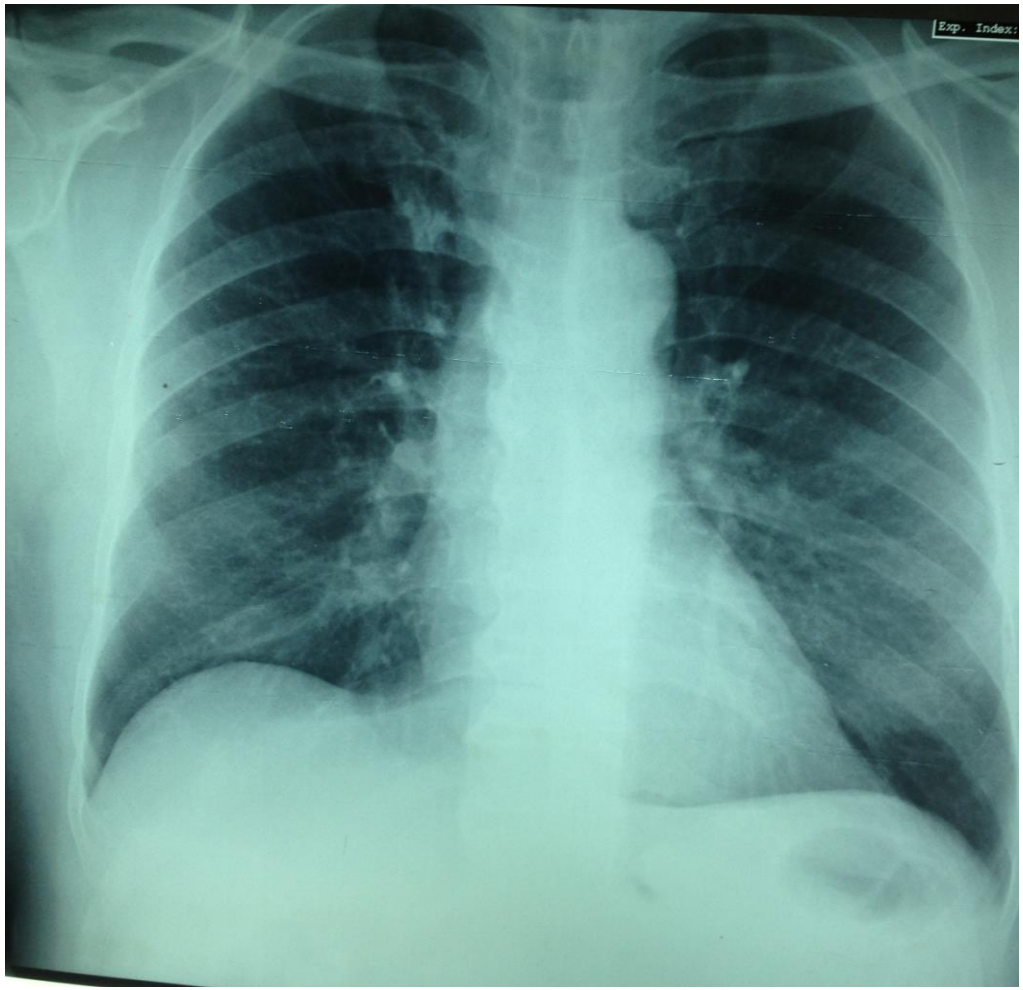
- Με την **υποψία πιθανής BCG κυστίτιδας** αγωγή με **ισονιαζίδη** 300 mg S:1x1 και **ριφαμπικίνη** 600mg S:1x1.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Προοδευτικής επιδείνωσης της κλινικής εικόνας
- Εγκατάσταση έντονης κακουχίας
- Σύσταση για διακομιδή του ασθενούς σε παθολογική κλινική και λοιμωξιολογική εκτίμηση.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΑΛΛΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

- **Θ:37,8˚C**
- **Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα από την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο**
- **α/α θώρακος**
  επίταση του διάμεσου δικτύου άμφω
- **Σύσταση για συνέχιση αγωγής**
- **Έξοδος**



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΣ 5 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ

- Εμπύρετο έως 38,5˚C χωρίς ρίγος
- Μετωπιαία κεφαλαλγία
- Βήχας ξηρός, παροξυσμικός
- Έπειξη προς ούρηση, συχνοουρία
- Μυαλγίες, αρθραλγίες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- θ˚:38,5˚C SO2: 96% στον αέρα
- ΑΠ : 130/90 mmHg, σφ : 100/min
- Αραιοί ρεγχάζοντες στις βάσεις άμφω,
- S1, S2 ευκρινείς, χωρίς φυσήματα
- Κοιλιά μαλακή ευπίεστη ανώδυνη, ήπαρ και σπλήν αψηλάφητα
- Χωρίς ευρήματα από την εξέταση των έξω γεννητικών οργάνων
- Χωρίς ευρήματα από την αδρή νευρολογική εξέταση
- Χωρίς εξάνθημα, ψηλαφητούς λεμφαδένες και παθολογικά ευρήματα από το μυοσκελετικό σύστημα

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣΕΛΕΓΧΟΣ

WBC: 5,100 k/μl (Π:55,9%,Λ:22,7%, Μ:12,7%)
RBC: 4,49 M/ml
Hb: **12,7** gr/dl Hct: **38,1**%
MCV: 90.9 fl MCH:28,6pg MCHC:31,4gr/dl
PLT: **124.000**K/μl

Glu:94mg/dl, U:45mg/dl, Cr:0,8 mg/dl
Na:138mMol/L, K:4,1mMol/L, Ca:8,0mg/dl
AST:36 U/L, ALT:39U/L, ALP:155 U/L, γGT:**237**U/L
TBil:0,45 mg/dl, dBil:0,28 mg/dl, Tpr:5,9 g/d, Alb:3,8 g/dl
LDH:259 U/L, AMS:36 U/L

PT:13,1 sec, aPTT:38,2 sec, INR:1,16

Γενική ούρων: pH:6,5, ΕΒ: 1018, λευκωμα: 20 mg/dl,
γλυκόζη, οξόνη: (-)
αιμοσφαιρίνη : (+), χολερυθρίνη: (-),
ουροχολινογόνο: 1 mg/dl**,**

πυοσφαίρια=**20-22** κοπ, ερυθρά=**20-25** κοπ,

κ/α ούρων: στείρα

κ/α ούρων για μυκοβακτηρίδια : ΑΡΝΗΤΙΚΗ

PCR ούρων για Mtb complex: ΑΡΝΗΤΙΚΉ

ΤΚΕ:**35** mm, CRP:**28,5** mg/L

Mantoux: (-),

κ/α αίματος: στείρα (2 ζεύγη)

κ/α αίματος για μυκοβακτηρίδια : (-)

κ/α πτυέλων (πρόκληση) και gram χρώση (-)
Μικροσκοπική εξέταση Ziehl Nielsen (-)

U/S NOK

- Νεφροί με φυσιολογικές διαστάσεις
- Λίθος στην άνω καλυκική ομάδα του ΔΕ νεφρού
- Χωρίς σημεία αποφρακτικής ουροπάθειας
- Αδυναμία ικανοποιητικής πλήρωσης ουροδόχου κύστης
- Διόγκωση προστάτη αδένα με ανομοιογενές παρέγχυμα

ΠΙΘΑΝΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ???

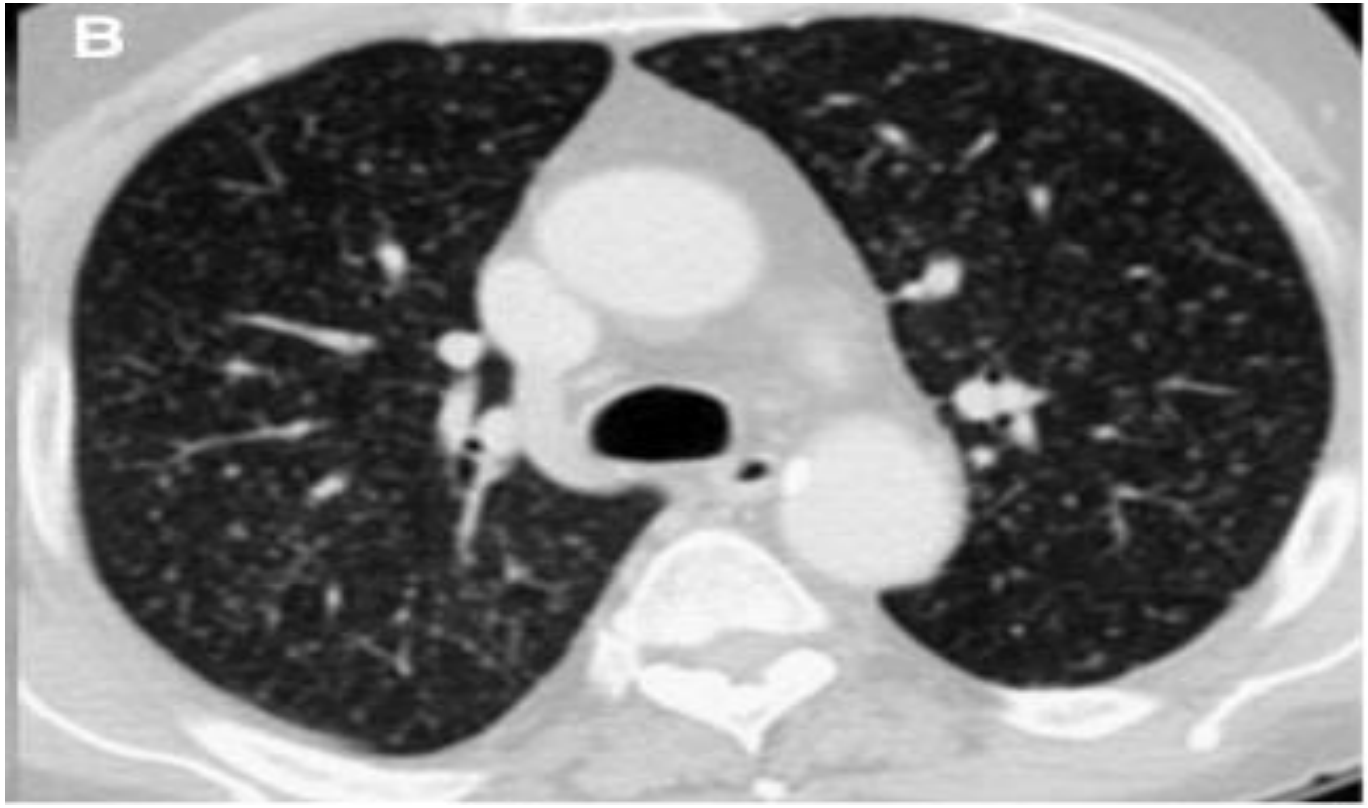
- Πυρετός στα πλαίσια αντίδρασης υπερευαισθησίας?
- Πυρετός λόγω τοπικής εξωκυστικής επιπλοκής?
- Συστηματική λοίμωξη από M.bovis?

Α/α ΘΩΡΑΚΟΣ

- Διάσπαρτες μικροοζώδεις σκιάσεις αμφοτέρων πνευμόνων

HRCT θώρακος,άνω-κάτω κοιλίας

- Διάσπαρτο κεγχροειδές πρότυπο αμφοτέρων πνευμόνων.



ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

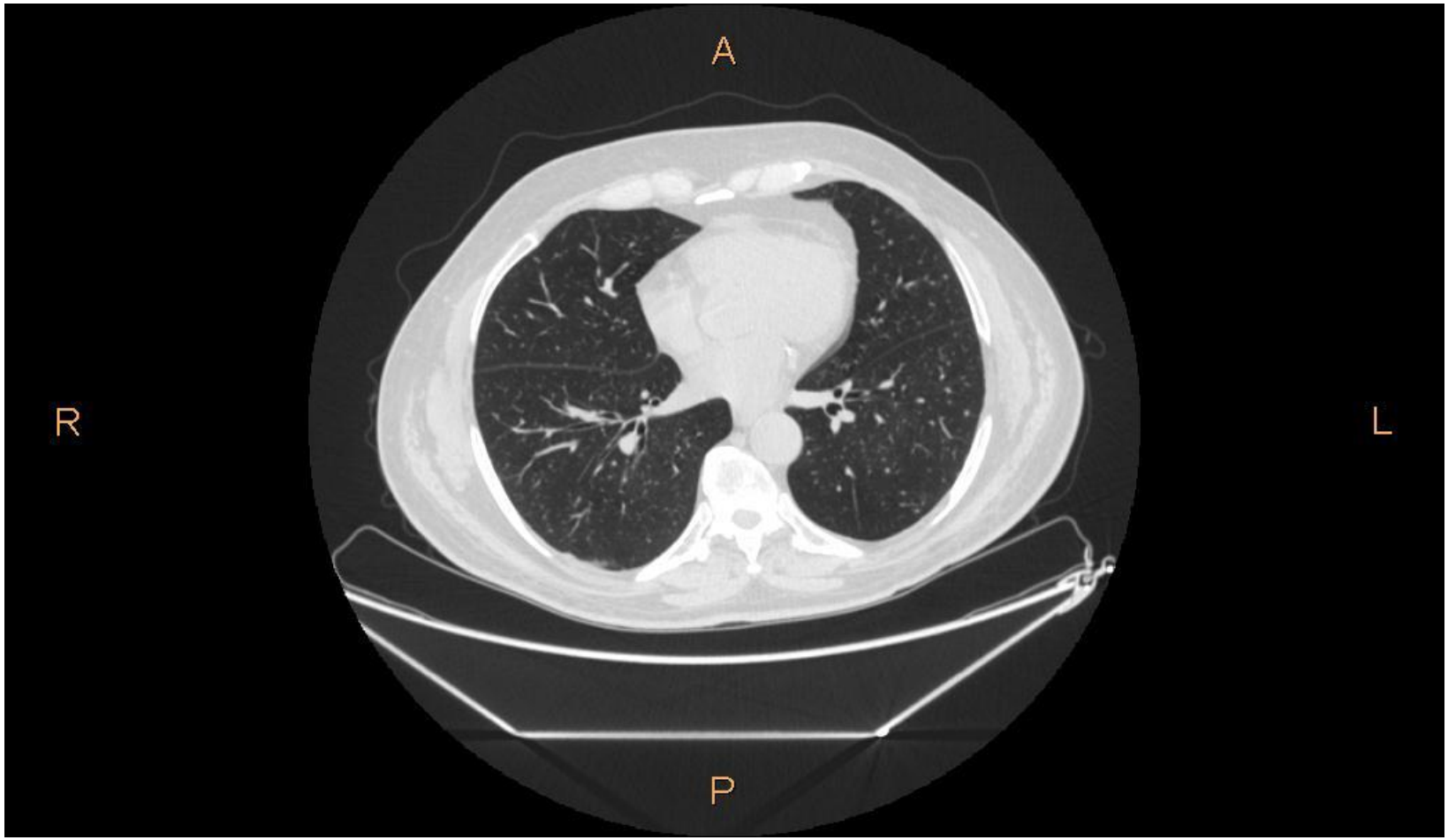
- Με βάση τα παραπάνω απεικονιστικά ευρήματα, το ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενούς τέθηκε η διάγνωση της **κεγχροειδούς φυματίωσης μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG.**

- Ο ασθενής έλαβε αγωγή με τριπλή αντιφυματική αγωγή INH 300mg/RIF 600mg/ EMB 1500mg /B6 daily

- Εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση αλλά με δεκατική πυρετική κίνηση εως 37,5˚C η οποία διήρκησε για περίπου ένα μήνα.

- Έκτοτε ο ασθενής είναι απύρετος με εμμένοντα περιστασιακά δυσουρικά ενοχλήματα αλλά με φυσιολογική γενική ούρων αρνητική κ/α ούρων.

2η CT θώρακος (τρεις μήνες μετά)



Τρεις μήνες αργότερα επανέλαβε CT θώρακος **πολλαπλές μικροοζιδιακές αλλοιώσεις με υπουπεζωκοτική κυρίως εντόπιση, επίταση σκιαγραφησης διάμεσων στοιχείων Αμφοτερόπλευρα**

Διανύει τον έκτο μήνα τριπλής αντιφυματικής αγωγής.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Έπρεπε ο ασθενής να υποβληθεί σε μικροβιολογική/ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου?
- Ποια πρέπει να είναι τώρα η διάρκεια της θεραπείας του?

Άνδρας ♂ 77 ετών,

συνταξιούχος κτηνίατρος,

εισήχθη σε ιδιωτική ουρολογική κλινική λόγω **εμπυρέτου** (**40˚C με ρίγος**) λίγες ώρες μετά την **5η εβδομαδιαία** έγχυση **BCG** στα πλαίσια συμπληρωματικής θεραπείας υψηλόβαθμου μη μυοδιηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως.

- **Η κλινική εξέταση κατά την παραμονή του εκεί, δεν ανέδειξε ουσιώδη παθολογικά ευρήματα.**
- **Ο απεικονιστικός έλεγχος (α/α θώρακος και U/S άνω κάτω κοιλίας απέβει αρνητικός**

- **Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν:**

1.Ήπια λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο (WBC: 10.2 χιλ/μl)
2. ΤΚΕ 1η ώρα: 39 χιλ
3. CRP: 160 mg/dl (Φ.Τ :0,8-8)
4. Βιοχημικός έλεγχος χωρίς παθολογικά ευρήματα
5.κ/α ούρων : στείρα
6. κ/α αίματος για κοινά : στείρα

- Έγινε έναρξη εμπειρικής αγωγής με Σιπροφλοξασίνη 600 mg S:1x2 iv Νετιλμικίνη 300 mg S: 1x2 iv για 48 ώρες.

- **Επιμονή εμπυρέτου** (τρία πυρετικά κύματα ημερησίως έως 39˚C)
- **Επιδείνωση των εργαστηριακών ευρημάτων**

1. Εγκατάσταση ήπιας λευκοπενίας (WBC: 3,90 χιλ/μl Π: 3000)
2. Θρομβοπενίας PLT: 83000 χιλ/μl

- **Εμφάνιση προοδευτικά επιδεινούμενης δύσπνοιας**

  SO2: 90%, PO2: 53 mmHg, PCO2: 32 mmHg, pH : 7,45

  HCO3 : 24 mmol/L

Απεικονιστικός έλεγχος με α/α και CT Θώρακος

Μικρή ποσότητα πλευριτικού υγρού στις δύο πλευροδιαφραγματικές γωνίες. Μικρή ποσότητα υγρού **στη μείζονα και ελάσσονα μεσολόβια σχισμή ΔΕ**. Χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Τροποποίηση αγωγής σε μεροπενέμη S: 1gr x2 iv

λεβοφλοξασίνη S: 750 mg x 1 iv

3η ημέρα νοσηλείας → προσθήκη **διπλής αντιφυματικής αγωγής** ισονιαζίδη 300mg S: 1x1

ριφαμπικίνη 600mg S:1x1

και **κορτικοειδών** πρεδνιζολόνη 25mg S:1x1

ΒΕΛΤΙΩΣΗ

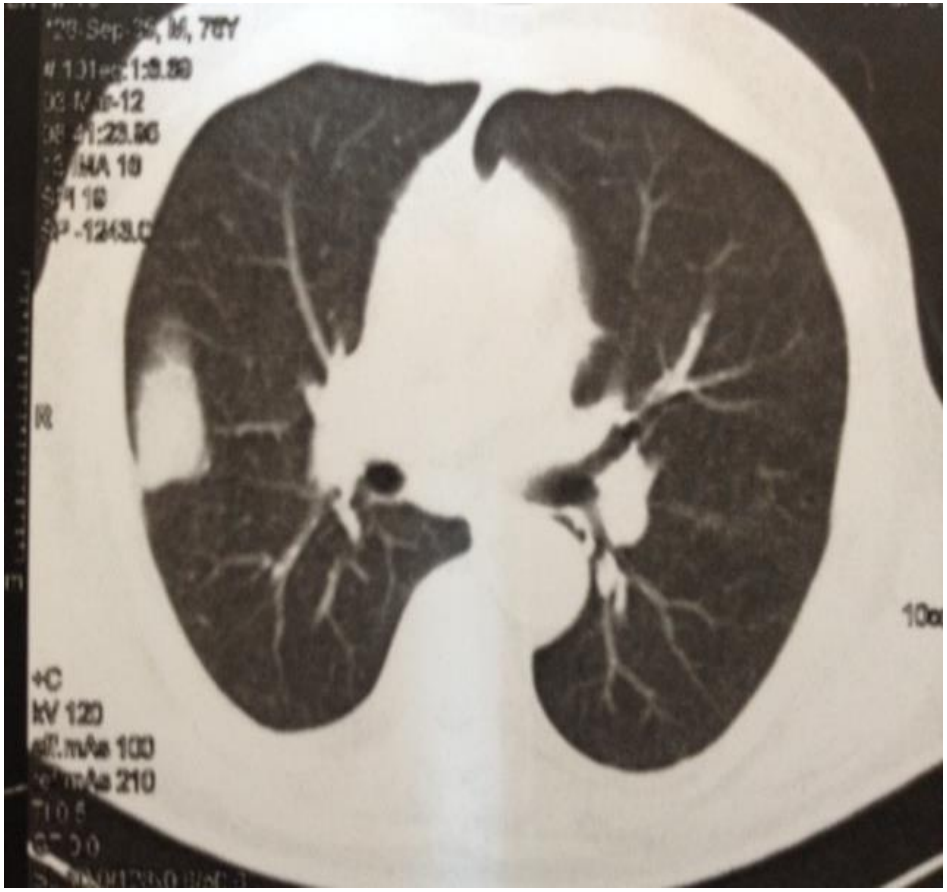
Με την απόσυρση των κορτικοειδών τρείς μέρες αργότερα επανεμφάνιση εμπυρέτου (39˚C). Προσθήκη εθαμβουτόλης 1500mg στο θεραπευτικό σχήμα.

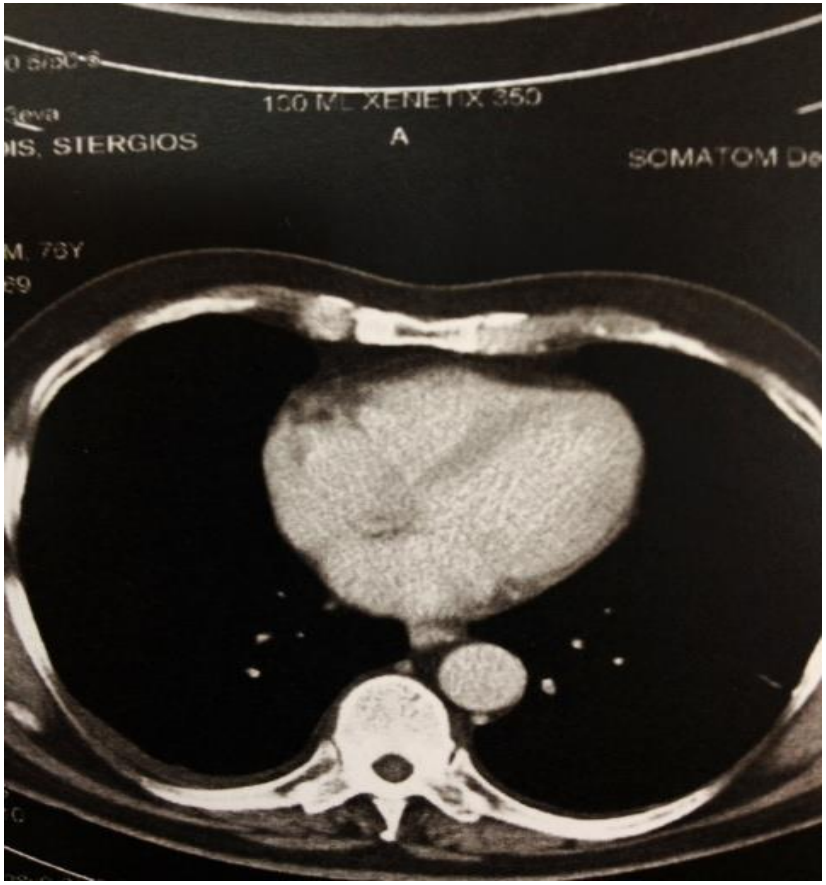
CT θώρακος

Αύξηση της εκτάσεως των συλλογών κατά μήκος των μεσολόβιων σχισμών στον ΔΕ πνεύμονα. **Αμετάβλητη η εικόνα του πνευμονικού παρεγχύματος και του μεσοθωρακίου σε συγκρισή με τον προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο**

CT άνω-κάτω κοιλίας

Χωρίς παθολογικά ευρήματα


+C
kV 120
210


100 ML XENETIX 350
A
SOMATOM

Την 15η ημέρα της νοσηλείας του → διακομιδή στην κλινική μας για περαιτέρω αντιμετώπιση

Αγωγή εξόδου μεροπενέμη S: 1gr x 3
λεβοφλοξασίνη S: 750mg x1
ισονιαζίδη 300mg
ριφαμπικίνη 600 mg
αιθαμβουτόλη 1500 mg
πρεδνιζολόνη 25 mg S: 1,5 x1

Εισαγωγή στην κλινική

- Πυρετός 40˚C
- Αιμοδυναμικά σταθερός
- Καλή γενική κατάσταση
- PH: 7,45, SO2: 90,9%, PO2: 56,2 mmHg, PCO2: 29,1 mmHg, HCO3: 22,3mmol/L
- Κλινική εξέταση χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα
- Μείωση αψ (ΔΕ) και αραιοί ρεγχάζοντες στις βάσεις άμφω

Εργαστηριακά

WBC: 4,15 K/μl, RBC: 3,97 M/μl, Hct: **31,7**%
Hb: **10,9** g/dl, MCV: 79,8 fl, PLT: 227.000 K/μl

Glu: **117** mg/dl, Urea: 41 mg/dl Crea:1,0 mg/dl,
AST: **53** U/L, ALT: **60** U/L , ALP: 81 U/L,
γ GT: **163** U/L, LDH: **238** U/L, UA: **8,9** mg/dl,
Tpr: 6,3g/dl, Alb: 3,4 g/dl

ΤΚΕ: 69 mm

CRP: 67,2 mg/dl (Φ.Τ :0,5-5)

Εργαστηριακά

Wright: (+) , Wright Coombs: 1/40

Γενική ούρων και κ/α ούρων : (-), κ/α ούρων για μυκοβακτηρίδια: (-)

PCR ούρων για Mtb complex: (-)

κ/α αίματος για κοινά 2 ζεύγη: (-)

κ/α για MTb complex : (-)

Απεικονιστικά

Πορεία νόσου

- Επιμονή εμπυρέτου κατά τη διάρκεια της τριήμερης νοσηλείας του στην κλινική μας.
- Ο ασθενής αρνήθηκε περαιτέρω διερεύνησης
- Εξήλθε ιδία βουλήσει με τριπλή αντιφυματική αγωγή και οδηγία για επανεκτίμηση στο Ε.Ι Λοιμώξεων σε μια εβδομάδα.

  Rifinah tab S:2x1/Dexambutol tab S: 3x1 /B6

Πορεία νόσου

- **<u>7 ημέρες μετά</u>** → Ύφεση εμπυρέτου

Γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού και άνω άκρων.

<u>ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:</u>

Σύσταση για **<u>διακοπή εθαμβουτόλης</u>**. Έναρξη κορτικοειδών σε προοδευτικά μειούμενες δόσεις για 10 ημέρες.

Πορεία νόσου

- Υποχώρηση εξανθήματος
- Εμφάνιση επιγαστραλγίας, εμέτων και ικτέρου
- **AST:350 U/L, ALT: 400 U/L ALP: 180 U/L, γGT: 350 U/L , Tbil: 3,75 mg/dl**

Διακοπή όλων των αντιφυματικών φαρμάκων για 20 ημέρες.

Υποχώρηση AST, ALT < 50 U/L

Επανέναρξη Ισονιαζίδης και παρακολούθηση τρανσαμινασών

Πορεία νόσου

- Δέκα ημέρες αργότερα επανέναρξη ριφαμπικίνης (Rifadin sir) σε μειωμένη δόση.

↑ AST, ALT > 2πλάσιο μέσα σε δύο ημέρες **STOP ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ, συνέχιση ισονιαζίδης**

Μετά την επάνοδο των τρανσαμινασών προσθήκη **εθαμβουτόλης** και εν συνεχεία **λεβοφλοξασίνης.**

Αλλεργική αντίδραση. Εμφάνιση κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος με την πρώτη δόση λεβοφλοξασίνης

Πορεία νόσου

- 10 ημέρες αργότερα και ενώ οι δείκτες ηπατικής λειτουργίας παρέμεναν σταθεροί ετέθησαν:

  Αμικασίνη S: 1g x 1 μέρα παρά μέρα για 1μήνα

  και

  Εθειοναμίδη S: 250mg x3 για 2 μήνες

Πορεία νόσου

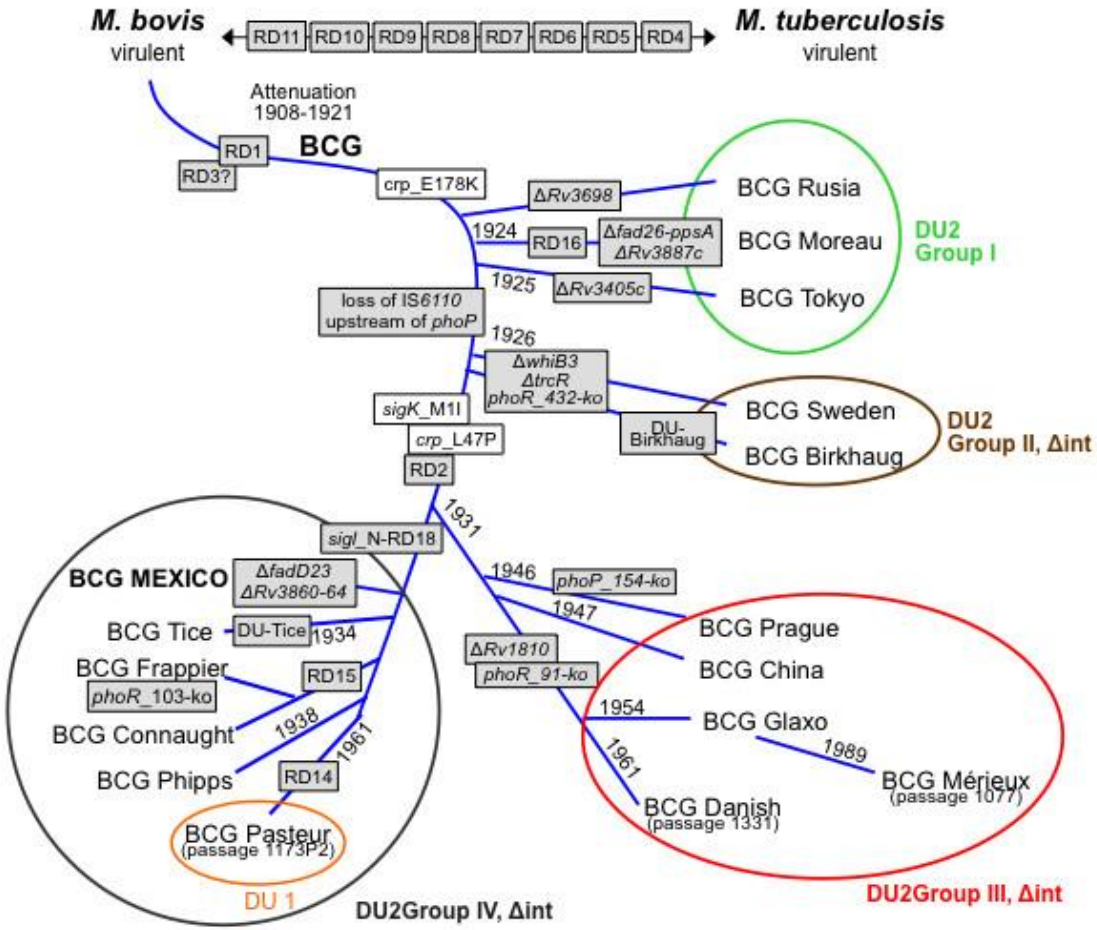
- Διανύει τον 7ο μήνα αντιφυματικής αγωγής.
- Τους τελευταίους δύο μήνες λαμβάνει ανεπίπλεκτα διπλή αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη και εθαμβουτόλη
- Είναι σε καλή γενική κατάσταση
- Οι ηπατικής λειτουργίας διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Αντίδραση υπερευαισθησίας ή συστηματική λοίμωξη από M.bovis?
- Ποια πρέπει να είναι η διάρκεια της θεραπείας τώρα στον συγκεκριμένο ασθενή?
- Ήταν σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση με βρογχοσκόπηση BAL ή/και διαβρογχιτιδική βιοψία που αρνήθηκε ο ασθενής?

BCG (Bacillus- Calmette-Guerin)

- **Το Bacille Calmette Guerin (BCG**) είναι ένα εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων βακίλων που παρασκευάσθηκε από τους Calmette-Guerin στο Ινστιτούτο Pasteur (Lille) και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1921.
- Προέρχεται από ένα είδος βοείου μυκοβακτηριδίου (***M. bovis***) *η παθογόνος ικανότητα εξασθένησε μετά από* 13 χρόνια επανειλημμένες και συνεχείς ανακαλλιέργειες του στελέχους
- Ανήκει στο Mycobacterium tuberculosis complex, που περιλαμβάνει τα είδη **M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. microti και M. africanum,**


M. bovis
virulent
RD11
RD10
RD9
RD8
RD7
RD6
RD5
RD4
M. tuberculosis
virulent
Attenuation
1908-1921
RD1
RD3?
BCG
crp_E178K
ΔRv3698
BCG Rusia
1924
RD16
Δfad26-ppsA
ΔRv3887c
BCG Moreau
DU2
Group I
1925
ΔRv3405c
BCG Tokyo
loss of IS6110
upstream of phoP
1926
ΔwhiB3
ΔtrcR
phoR_432-ko
BCG Sweden
DU-
Birkhaug
BCG Birkhaug
DU2
Group II, Δint
sigK_M1I
crp_L47P
RD2
1931
sigI_N-RD18
BCG MEXICO
ΔfadD23
ΔRv3860-64
BCG Tice
DU-Tice
1934
BCG Frappier
phoR_103-ko
RD15
BCG Connaught
1938
1961
BCG Phipps
RD14
BCG Pasteur
(passage 1173P2)
DU 1
DU2Group IV, Δint
1946
phoP_154-ko
1947
BCG Prague
BCG China
ΔRv1810
phoR_91-ko
1954
BCG Glaxo
1989
BCG Mérieux
(passage 1077)
1961
BCG Danish
(passage 1331)
DU2Group III, Δint

- Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1976 από τον Morales και τους συνεργάτες του, στη θεραπεία των επιφανειακών καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστεως.

- Έκτοτε **θεραπεία πρώτης γραμμής για επιφανειακούς ουροθηλιακούς καρκίνους** υψηλόβαθμης κακοήθειας.

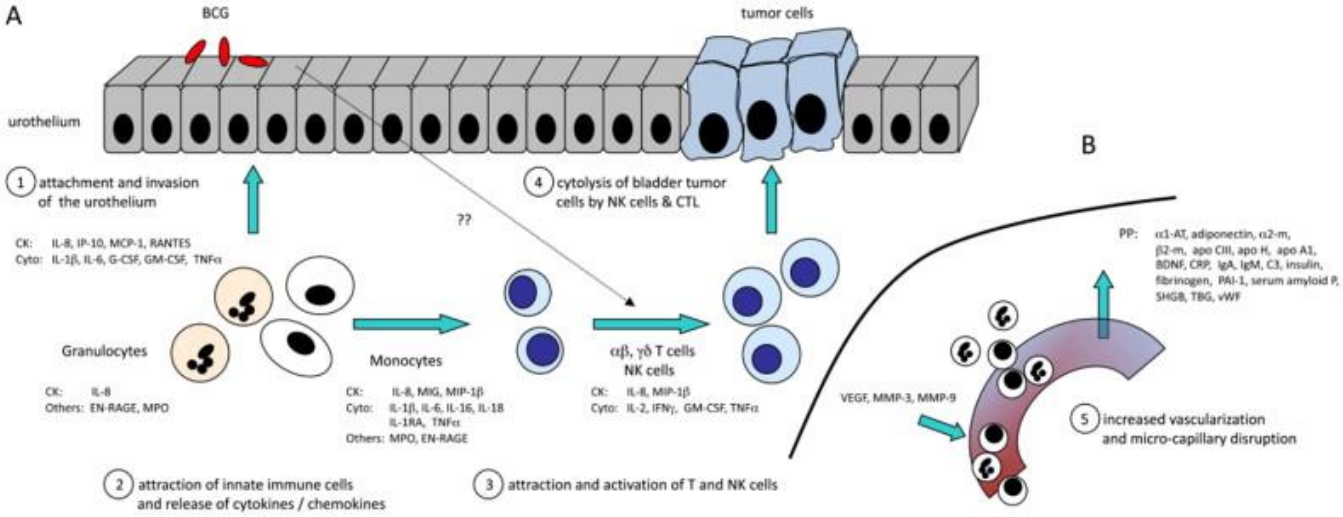
- **Μείωση της συχνότητας των υποτροπών** και αύξηση του χρόνου ελεύθερης νόσου.70% των ασθενών με μεταβατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης παρουσίασαν πλήρη ύφεση της νόσου μετά από θεραπεία με BCG

Summery of The Treatment of Bladder Cancer

Stage	***Treatment***
Tis/Ta/T1	• TUR + Single dose of intravesical chemotherapy • BCG therapy is recommended in tumours with a high risk or recurrence and/or progression e.g. high-grade (G3) tumours and in carcinoma in situ (CIS)
T2-T3	• Radical cystectomy gold standard. • Radiotherapy can be considered for those patients not suitable for surgery or for those patients who want to preserve their bladder
T4	• Palliative – chemo/radiotherapy for symptom relief

fastbleep

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ


A
BCG
tumor cells
urothelium
1 attachment and invasion of the urothelium
CK: IL-8, IP-10, MCP-1, RANTES
Cyto: IL-1β, IL-6, G-CSF, GM-CSF, TNFα
??
4 cytolysis of bladder tumor cells by NK cells & CTL
Granulocytes
CK: IL-8
Others: EN-RAGE, MPO
Monocytes
CK: IL-8, MIG, MIP-1β
Cyto: IL-1β, IL-6, IL-16, IL-18
IL-1RA, TNFα
Others: MPO, EN-RAGE
αβ, γδ T cells
NK cells
CK: IL-8, MIP-1β
Cyto: IL-2, IFNγ, GM-CSF, TNFα
2 attraction of innate immune cells and release of cytokines / chemokines
3 attraction and activation of T and NK cells
B
PP: α1-AT, adiponectin, α2-m, β2-m, apo CIII, apo H, apo A1, BDNF, CRP, IgA, IgM, C3, insulin, fibrinogen, PAI-1, serum amyloid P, SHGB, TBG, vWF
VEGF, MMP-3, MMP-9
5 increased vascularization and micro-capillary disruption

ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ

- **BCG/MEDAC** (Bacillus Calmette Guérin) bacteria seed **RIVM** derived from seed **1173-P2** containing 2 x 10^8 to 3 x 10^9 viable units
- **IMMUCYST** ImmuCyst® 81 mg is supplied as a lyophilisate for intravesicular use. **Connaught strain BCG**
- **BCG/ONCOTICE** OncoTICE®powder for instillation fluid for intravesical use containing 2-8 x 10^8 CFU **Tice BCG**

Αντενδείξεις έναρξης θεραπείας με BCG

Η έναρξη της θεραπείας με BCG θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 με 3 εβδομάδες μετά την TUR. Αντένδειξη αποτελεί

- έναρξη θεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς
- σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση

ενώ πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με

- πυρετό ή με ενεργό αιμορραγία ή με λοίμωξη που απαιτεί τη λήψη αντιβιοτικών.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Το γενικό ποσοστό των ασθενών που διακόπτει τη θεραπεία από τις επιπλοκές είναι μικρό **(2-6%)**.

- Γενικώς, το φάρμακο είναι καλώς ανεκτό στους περισσότερους ασθενείς. Είναι, όμως, δυνατόν στην αρχή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας να υπάρξουν επιπλοκές μέτριες ως αρκετά σοβαρές.

- Οι επιπλοκές ταξινομούνται σε **τοπικές** και **συστηματικές**.

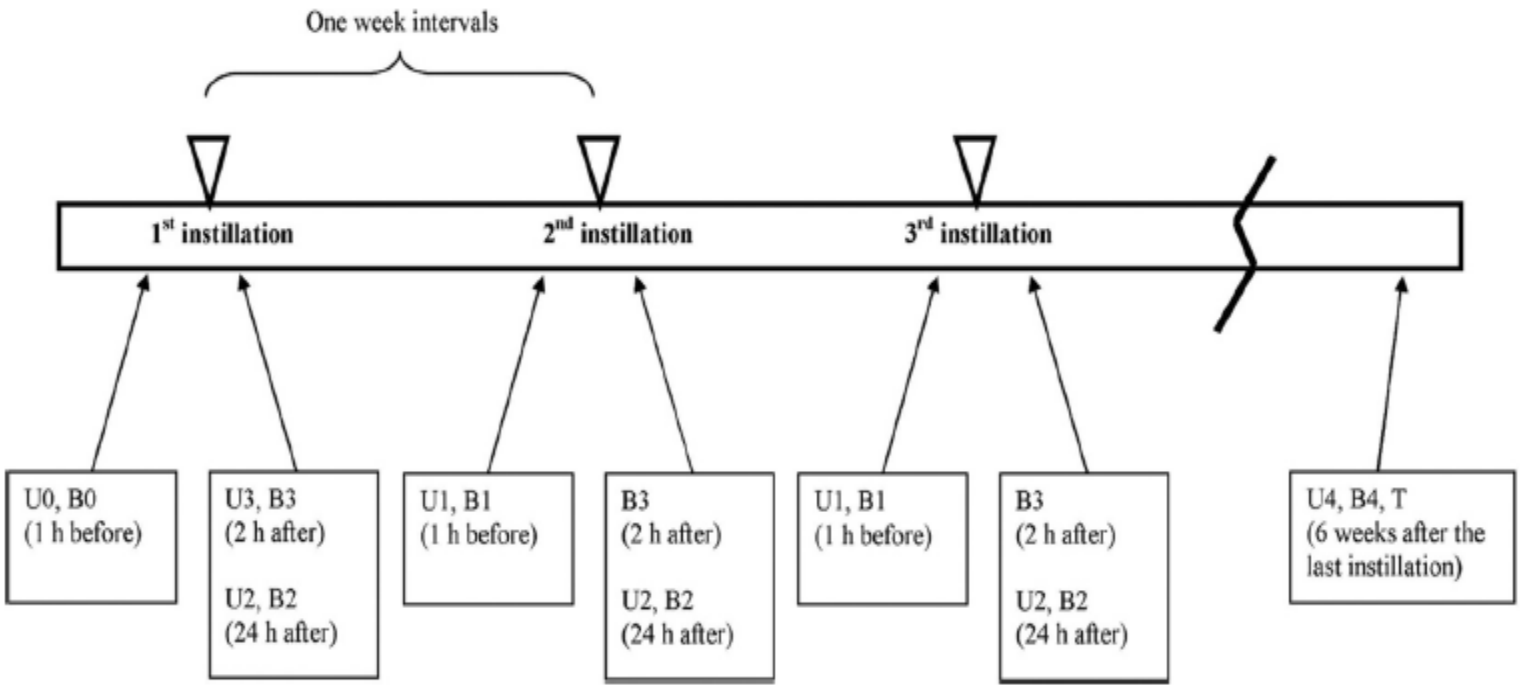


FIG. 1. Timetable of specimen collection.

Department of Urology, Asclepeion General Hospital, 16673 Voula, Greece,[1] and Department of Microbiology, Medical School, University of Athens, 11527 Athens, Greece[2]

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Apr. 2011, p. 1206–1208

- BCG DNA ή DNA από άλλα στελέχη του *M. tuberculosis* compl *tuberculosis complex* δεν ανιχνεύθηκε στα δείγματα ούρων που συλλέχθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας (U0 δείγματα).
- BCG DNA ανιχνεύθηκε 24 ώρες μετά την έγχυση σε όλους τους ασθενείς (60 δείγματα U2), καθώς και 1 εβδομάδα μετά τις ενσταλλάξεις στο μισό των ασθενών (12 από τα 50 συνολικά δείγματα U1, 24%
- Τέλος, 1 από τα 10 δείγματα U4 (10%), που ελήφθη 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση , ήταν θετικό και ανήκε στον ασθενή 4.

- 5 από τα συνολικά 60 δείγματα αίματος B2 (8.3%) που ελήφθησαν 24 ώρες μετά από κάθε έγχυση ήταν θετικά .Αυτά άνηκαν στον ασθενή 4 και 5.
- Ο πρώτος 24 ώρες μετά την δεύτερη και την τρίτη έγχυση και ο δεύτερος μετά την πρώτη, τρίτη και πέμπτη έγχυση
- Κανένας από αυτούς δεν εμφάνισε συστηματική λοίμωξη ή αιματογενή διασπορά σε άλλο όργανο

TABLE 1. Specimen positivity and clinical presentation of the 10 patients

Patient	Specimen type											Clinical presentation[c]		
	U0 (10)[a]	B0 (10)	U1 (50)	B1 (50)	U2 (60)	B2 (60)	U3 (10)	B3 (60)	U4 (10)	B4 (10)	T (10)	Dysuria	Hematuria	Fever
1	0/1[b]	0/1	0/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−
2	0/1	0/1	0/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−
3	0/1	0/1	2/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−
4	0/1	0/1	2/5	0/5	6/6	2/6	1/1	0/6	1/1	0/1	0/1	+	+	+
5	0/1	0/1	2/5	0/5	6/6	3/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	+	+
6	0/1	0/1	0/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−
7	0/1	0/1	3/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−
8	0/1	0/1	0/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−
9	0/1	0/1	0/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	+	−
10	0/1	0/1	3/5	0/5	6/6	0/6	1/1	0/6	0/1	0/1	0/1	+	−	−

[a] Numbers in parentheses indicate the total number of specimens collected from each specimen type.
[b] Number of positive specimens/total number of specimens collected from each patient.
[c] + and −, presence and absence of a clinical symptom, respectively.

ΤΟΠΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Συχνουρία και αίσθημα καύσου ή πόνου κατά την ούρηση
- Αιματουρία 1 %
- Ρικνή κύστη 0.2 %
- Ουρητηρική απόφραξη 0.3 %
- Επιδιδυμίτιδα και ορχεοεπιδιδυμίτιδα 0.4 %
- Κοκκιωματώδης προστατίτιδα 0.9 %
- Πυελονεφρίτιδα όταν συνυπάρχει κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση 0.1 %

BCG κυστίτιδα

- Συχνουρία, δυσουρία και κυστίτιδα παρατηρείται στο 90% των περιπτώσεων. Αιματουρία μαζί με κυστίτιδα στο 33%.
- Τα ερεθιστικού τύπου κυστικά συμπτώματα αναφέρονται συνήθως **μετά τη δεύτερη εβδομάδα**.
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν **μόνο κυστικά ενοχλήματα** με συνοδό ήπια πυρετική κίνηση μπορούν αρχικά να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, με απλά **παυσίπονα** , **σπασμολυτικά** και ενυδάτωση. Τα συμπτώματα τους εμφανίζονται συνήθως τις πρώτες ώρες μετά την έγχυση υποχωρούν συνήθως **εντός 48 ώρου.**

BCG κυστίτιδα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- **ΚΛΙΝΙΚΗ !!!**

- **Αποκλεισμός κοινής βακτηριακής λοίμωξης** *του* ουροποιήτικου, που σε ποσοστό 20 % αποτελεί συχνή επιπλοκή της ενδοκυστικής έγχυσης BCG.

Θεραπεία

- Για ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα μέτριας ή σοβαρής κυστίτιδας και πυρετό **πέραν του 48 ώρου** mg συνιστάται η χορήγηση **φθοριοκινολόνης** (πχ. λεβοφλοξασίνη 500 mg) άπαξ ημερησίως για **μία ή δύο εβδομάδες**.

- Επί μη ύφεσης των συμπτωμάτων ή επιδείνωσης της κλινικής εικόνας (υψηλά υποτροπιάζοντα **πυρετικά κύματα > 39˚C με συνοδούς νυκτερινούς ιδρώτες)** συνιστάται η έναρξη **ισονιαζίδης** 300 mg και **ριφαμπικίνης** 600 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως για **ένα μήνα**.

- Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί στους **3 μήνες** ανάλογα με την κλινική εικόνα δεν βελτιωθεί ταχύτατα. Προσθήκη στερόειδων σε προοδευτικά μειούμενες δόσεις κρίνεται απαραίτητη σε ανθεκτικές μορφές κυστιτίδας.

ΤΟΠΙΚΕΣ ΕΞΩΚΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Η φλεγμονή μπορεί να επεκταθεί τοπικά και σε άλλες δομές του ουρογεννητικού συστήματος. Η εξωκυστική διασπορά της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει:
- Κοκκιωματώδη εξέλκωση της βαλάνου του πέους
- Κοκκιωματώδη προστατίτιδα
- Ορχεοεπιδυδιμίτιδα
- Ουρητηρική απόφραξη
- Νεφρικό απόστημα

Χρόνος εμφάνισης: συνήθως μετά από επανειλημμένες ενδοκυστικές εγχύσεις.

Μπορούν όμως να εμφανιστούν και πολλά χρόνια μετά το πέρας της ανοσοθεραπείας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ Ισχυρή κλινική υποψία

Χρονική συσχέτιση με την ενδοκυστική έγχυση

Ιστολογική εξέταση για ανεύρεση κοκκιωματώδους βλάβης τυροειδοποιημένης ή μη

Άμεση μικροσκοπική εξέταση ιστοτεμαχιδίου

χρώση Ziehl-Nielsen

Καλλιέργεια ιστού

PCR

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Ισονιαζίδη 300 + Ριφαμπικίνη mg 600mg για 3 μήνες.**
- Συχνά απαραίτητη η προσθήκη υψηλών δόσεων **φθοριοκινολόνης(3ο φάρμακο)** και **στεροειδών** σε προοδευτικά μειούμενες δόσεις για ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις με εμμένουσα συμπτωματολογία.
- Εξατομίκευση της διάρκειας της αγωγής ανάλογα με την κλινική εικόνα και την πορεία νόσου(**μέχρι και 6 μήνες**)
- **Διακοπή ενδοκυστικών εγχύσεων BCG**

Συστηματικές επιπλοκές

- Η πιο σοβαρή συστηματική επιπλοκή της ενδοκυστικής θεραπείας με BCG είναι η εξωκυστική διασπορά της νόσου που εκδηλώνεται συνήθως με **μικροβιαιμία**, **σοβαρή σήψη** και **διήθηση συμπαγών και άλλων οργάνων**.

ΣΗΨΗ

<u>Επίπτωση</u>
1/15.000 ασθενείς

<u>Χρόνος εμφάνισης</u>:
Λίγες ώρες μετά την ενδοκυστική έγχυση, συνήθως
8 με 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της
θεραπείας

<u>Συμπτώματα</u>:
πυρετός, ρίγος, υπόταση, διάχυτη
ενδαγγειακή πήξη, αναπνευστική ανεπάρκεια

Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός των συστηματικών επιπλοκών είναι αμφισβητήσιμος.

Πιθανολογούνται δύο μηχανισμοί:

Αιματογενής διασπορά του μυκοβακτηριδίου

ΥΠΕΡ

- η απομόνωση του M.bovis στα πτύελα, στο αίμα ή σε υλικό διαβρογχικής βιοψίας
- η ανεύρεση μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων

Ύπαρξη αντίδρασης υπερευαισθησίας

ΥΠΕΡ

- συχνά οι οξεάντοχες χρώσεις, η PCR και οι καλλιέργειες είναι αρνητικές
- σημαντική κλινική βελτίωση με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών

Προδιαθεσικοί παράγοντες

- Τραυματικός καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως
- Διενέργεια BCG έγχυσης πολύ νωρίς μετά την διουρηθρική αφαίρεση του όγκου
- Έγχυση κατά διάρκεια συνυπάρχουσας λόιμωξης ουροποιητικού από κοινά παθογόνα.

- Το μυκοβακτηρίδιο, μετά την καταστροφή των ουροεπιθηλιακών κυττάρων, είναι δυνατόν να έχει εύκολη πρόσβαση στα τοπικά λεμφαγγεία και αιμοφόρα αγγεία και να μεταναστεύσει σε διάφορους απομακρυσμένους ιστούς.

- Αιματογενής διασπορά του μυκοβακτηριδίου M.bovis BCG μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε όργανο και ιστό, καθώς ένα από τα χαρακτηριστικά των στελεχών του Mycobacterium tuberculosis complex είναι η διασπορά στο ανθρώπινο σώμα είτε κατά συνέχεια ιστού σε γειτονικά όργανα είτε αιματογενώς/ λεμφογενώς σε απομακρυσμένα όργανα.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Πνευμονίτιδα ή/και ηπατίτιδα 0,7 %
- Μυκωτικά ανευρύσματα 0,7 %
- Αρθραλγίες/ αντιδραστική αρθρίτιδα 0,5 %
- Οστεομυελίτιδα 0,5 %
- Ερύθημα ,δερματικά εξανθήματα 0,3 %
- Νεφρικό απόστημα 0,1 %
- Πανκυτταροπενία 0,1 %
- Μηνιγγίτιδα 0,1 %

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

Στους πνεύμονες, η κεγχροειδής ΤΒ αποτελεί τη συχνότερα καταγεγραμμένη επιπλοκή μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG, ενώ μπορεί να παρουσιαστεί και πνευμονίτιδα, εμπύημα, πύκνωση, σπήλαιο, ή διάχυτη κυψελιδική βλάβη.

Συμτώματα:Οι πνευμονικές βλάβες συνήθως εκδηλώνονται με υψηλό πυρετό, φρίκια, νυκτερινούς ιδρώτες, αδυναμία, καταβολή, δύσπνοια και βήχα. Γρήγορα μπορεί να εμφανιστεί βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια.

- **Απεικονιστικά ευρήματα:** Στην ακτινογραφία θώρακα μπορεί να παρατηρηθεί
- η χαρακτηριστική **κεχροειδής** μορφολογία
- ή οζίδια με φλεγμονώδη στοιχεία γύρω από αυτά
- ή εικόνα θολής υάλου ή κυψελιδικά διηθήματα κατά τόπους συρρέοντα (mass–like).
- Οι βλάβες αυτές βέβαια ενδέχεται να απουσιάζουν κατά την αρχική φάση ή να συσχετίζονται και με φαινόμενα υπερευαισθησίας. Αντίθετα η παρουσία τους σε HRCT αποτελεί πρώιμο παθογνωμονικό εύρημα υποβοηθητικό της διάγνωσης όταν τα ευρήματα στην ακτινογραφία είναι φυσιολογικά ή ασαφή.

1. Κλινική εικόνα
2. Απεικονιστικά ευρήματα
4. Δείγματα πτυέλων (= 3 που λαμβάνονται με 8-24 ώρες διαφορά) για άμεση μικροσκοπική εξέταση των AFB και για καλλιέργεια των μυκοβακτηριδίων
5. Γαστρικό υγρό TB
6. Καλλιέργεια αίματος για TB
7. Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα για Ziehl-Nielsen, καλλιέργεια και PCR για TB
8. Διαβρογχιτιδική βιοψία και ιστολογική εξέταση για ανάδειξη κοκκιωματώδους βλάβης. Λήψη ιστού για Ziehl-Nielsen , κ/α και PCR.

Στο πλείστο των περιπτώσεων οι παραπάνω εργαστηριακές δοκιμασίες **δεν αναδεικνύουν** την ύπαρξη οξεάντοχων οργανισμών.

Αυτό ενισχύει τη θεωρία της αντιδρασης υπερευαισθησίας και συχνά έχει παρατηρηθεί ύφεση των συμπτωμάτων του ασθενούς **μόνο με την χορήγηση κορτικοστεροειδών**.

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

- Σοβαρή συστηματική εκδήλωση που συχνά συνοδεύει τις πνευμονικές εκδηλώσεις.
- Αποτελεί άλλοτε πρώιμη και άλλοτε όψιμη επιπλοκή της BCG ενδοκυστικής ανοσοθεραπείας .

- Το 1996, Leebeek απέδειξαν την παρουσία του *Mycobacterium bovis* σε ιστούς ήπατος με ενίσχυση PCR. Ωστόσο, η ευεργετική επίδραση της προσθήκης των κορτικοστεροειδών στην αντιφυματική αγωγή και η εντυπωσιακή ηωσινοφιλική διήθηση του ήπατος υποδηλώνουν ότι ο μηχανισμός της <<αντιδρασης υπερευαισθησίας >>κατέχει επίσης κυρίαρχο ρόλο.

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

- **Συμπτώματα:** σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας που περιλαμβάνουν πυρετό ανορεξία, ίκτερο και ηπατομεγαλία.
- Συνυπάρχει συνήθως ήπια διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας

- **Απεικονιστικά ευρήματα:** συνήθως να απουσιάζουν.

μπορεί να διακρίνονται διάσπαρτες κοκκιωμάτωδεις βλάβες που απεικονίζονται υπερηχογραφικά ή με CT/MRI ως υποηχογενείς εστίες

Διάγνωση

- Κλινική εικόνα
- Απεικονιστικά ευρήματα
- Ατομικό αναμνηστικό
- Καλλιέργεια αίματος για μυκοβακτηρίδια
- Βιοψία ήπατος για ανάδειξη κοκκιωματώδους βλάβης
- Λήψη ιστού για Ziehl-Nielsen , κ/α και PCR.

Η ενεργός BCG λοίμωξη διαγιγνώσκεται με συμβατικές εργαστηριακές μεθόδους που περιλαμβάνουν.

- Εμπλουτισμό του δείγματος και μικροσκοπική εξέταση για την παρουσία οξεάντοχων βακτηριδίων (Ziehl-Nielsen)
- Καλλιέργεια σε στερεό θρεπτικό υλικό (Lowenstein-Jensen)
- Καλλιέργεια στο αυτοματοποιημένο σύστημα Bactec MYCO/ F
- Ταυτοποίηση του στελέχους (PCR **Nucleic Acid Amplification Techniques)**
- Έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιφυματικά και προσδιορισμός MIC (microdilution antimycobacterial suspectibility test)
- Δοκιμασία QuantiFERON **<u>αρνητική</u>** διότι το BCG δεν περιέχει αντιγόνα του M.bovis

- **Η μικροσκοπική εξέταση είναι η ταχύτερη μέθοδος ανίχνευσης αλλά παρουσιάζει:**
- Χαμηλήευαισθησία 50-80%. Απαιτούνται 10^3 -10^4 bac/ml.

- **Η καλλιέργεια είναι απαραίτητη για τους εξής λόγους:**

- Μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση. Απαιτεί 10-10^2 bac/ml.
- Η ευαισθησία της καλλιέργειας είναι 80-85%, η ειδικότητα 98%.
- Η ανάπτυξη του παθογόνου απαραίτητη για την ταυτοποίηση.
- Η δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιφυματικά απαιτεί την καλλιέργεια του παθογόνου.
- Ο γονοτυπικός έλεγχος του παθογόνου είναι χρήσιμος για επιδημιολογικές μελέτες.

Μοριακές τεχνικές /Ταχεία διάγνωση

- Βασική αρχή κάθε μοριακής τεχνικής είναι η ανίχνευση τμήματος αλληλουχίας DNA του μυκοβακτηριακού γονιδιώματος που επιλέγουμε σαν στόχο.
- Ο πολλαπλασιασμός της αλληλουχίας–στόχου είναι απαραίτητος για την ανίχνευση.
- Επιτυγχάνεται με ολιγονουκλεοτίδια (εκκινητές–primers) και ειδική πολυμεράση(μέθοδοςPCR).

Ταυτοποίηση μυκοβακτηριδίου σε είδος

1. Colony morphology

2.Biochemical assays

- Παραγωγή νιασίνης
- Παραγωγή θερμοανθεκτικής καταλάσης

Nitrate reduction and niacin production are strongly positive in cases of *M. tuberculosis* infection

3.Suspectibility tests

- Αντοχή στην πυραζιναμίδη και ευαισθησία στο ανάλογο της ισονιαζίδης thiophen-2-carboxylic acid hydrazide

4. PCR genomic analysis

Αντιφυματική αγωγή/θεραπεία

- Το M.bovis παρουσιάζει ευαισθησία στα περισσότερα αντιφυματικά με την εξαίρεση της πυραζιναμίδης και της κυκλοσερίνης όπου τυπικά εμφανίζει αντοχή.

- Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των σοβαρών εξωκυστικών συστηματικών επιπλοκών περιλαμβάνει τη χορήγηση **ισονιαζίδης 300 mg ριφαμπικίνης 600 mg και αιθαμβουτόλης 1200 mg καθημερινά για <u>6 μήνες</u>**

Αντιφυματική αγωγή/θεραπεία

- Ανάλογα με τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων και την εντόπιση των βλαβών άλλοι συνιστούν εξατομίκευση της χορηγηθείσας αγωγής. Προτείνεται για τη θεραπεία πνευμονικής και εξωπνευμονικής νόσου, ειδικά αν υπάρχει ιστολογική ανίχνευση τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων ή θετικές καλλιέργειες για M.bovis η χορήγηση **ισονιαζίδης 300 mg, ριφαμπικίνης 600 mg, και αιθαμβουτόλης 1200 mg για 2 μήνες και εν συνεχεία ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 7 μήνες.**

Αντιφυματική αγωγή/θεραπεία

- Πολλοί συγγραφείς συνιστούν σε αποδεδειγμένες **περιπτώσεις σοβαρής συστηματικής νόσου** και ανάλογα με την εντόπιση των βλαβών (οστεομυελίτιδα, κεγχροειδή ΤΒ)παράταση του **θεραπευτικού σχήματος** μέχρι και **12 μήνες**.

Αντιφυματική αγωγή/θεραπεία

Συγχορήγηση κορτικοειδών (πρεδνιζόνη 40 mg/ημέρα)

1. Σοβαρή σήψη
2. Επικείμενη αναπνευστική ανεπάρκεια

Ταχύτερη υποχώρηση της συμπτωματολογίας και αναστολή του σχηματισμού των κοκκιωματωδών βλαβών.

Δεν υπάρχουν οδηγίες για την ιδανική δόση ή διάρκεια της αγωγής στη βιβλιογραφία και η εμπειρική πρακτική είναι αυτή που εξασκείται συνήθως. Συνιστάται η σύντομη διάρκεια χορήγησής τους και η προοδευτική απόσυρση τους .

- Επί εμφανίσεως επίκτητης αντοχής σε κάποιο από τα χρησιμοποιούμενα αντιφυματικά φάρμακα ή δερματικού εξανθήματος ή σοβαρής ηπατοταξικότητας εναλλακτικά μπορούν να προστεθούν στο θεραπευτικό σχήμα άλλα αντιφυματικά φάρμακα

Αντιφυματικά Φάρμακα

- Πρώτη Ομάδα
- Πρώτης γραμμής
  - Isoniazid
  - Rifampin
  - **Pyrazinamide**
  - Ethambutol
- Δεύτερη Ομάδα
- Ενέσιμα
  - Streptomycin
  - Amikacin
  - Kanamycin
  - Capreomycin
  - Viomycin

- Τρίτη ομάδα

- Κινολόνες
  - Gatifloxacin
  - Moxifloxacin
  - Levofloxacin
  - Ofloxacin
  - Ciprofloxacin

- Τέταρτη ομάδα

- Δεύτερης γραμμής από του στόματος
  - Ethionamide
  - Protionamide
  - **Cycloserine**
  - PAS
  - Thioacetazone

- Πέμπτη ομάδα

- Φάρμακα αμφιβόλου αποτελεσματικότητας
- Clofazamine
- Amoxicillin/clavulanic
- Clarithromycin
- Linezolid

Αντιμετώπιση Ασθενούς με Δερματικό Εξάνθημα

Φάρμακο	Ολιγότερο Πιθανόν	**Ημέρα 1**	**Ημέρα 2**	**Ημέρα 3**
INH		**50 mg**	**300 mg**	**300 mg**
RIF		**75 mg**	**300 mg**	**600 mg**
PZA		**250 mg**	**1 g**	**1.5 g**
EMB		**100 mg**	**400 mg**	**1.2 g**
SM	Περισσότερο πιθανόν	**125 mg**	**500 mg**	**1 g**

Παρακολούθηση Ασθενών για Ηπατοτοξικότητα

- ✓ Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται κλινικά
- ✓ Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηπατοπάθεια, κατανάλωση αλκοόλ) κλινικά και εργαστηριακά
- ✓ Τα φάρμακα διακόπτονται όταν έχουμε 3Χ αύξηση των τρανσαμινασών επί συμπτωματικών ασθενών ή 5Χ επί ασυμπτωματικών

- **ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΤΡΟΠΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΗΨΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΕΞΩΚΥΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ???**

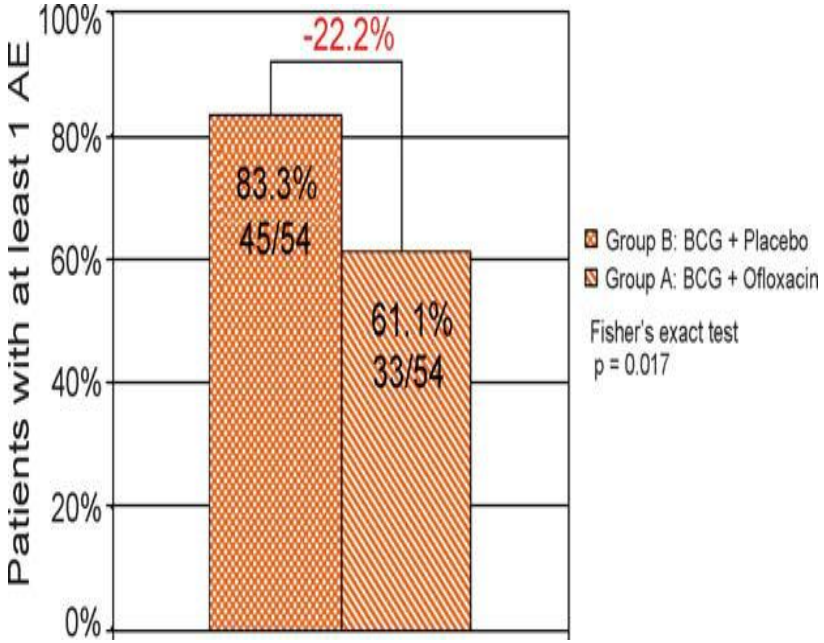
INH 300mg orally once daily for six weeks during bladder instillation
INH 300mg orally the day before,dayof and day after each instillation
INH 600mg for two days after bladder instillation

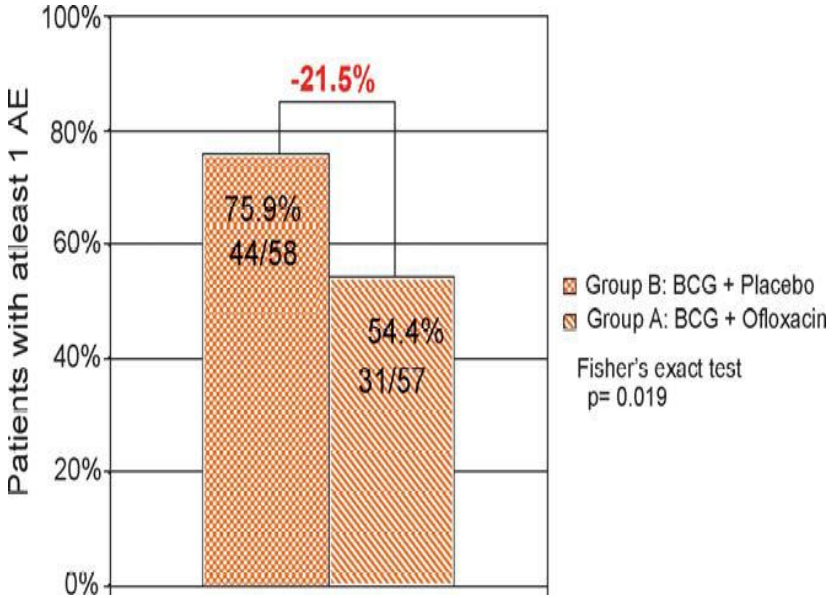
- Prophylactic administration of isoniazid during BCG instillations provides no decrease in any known side effect of BCG
- transient liver function disturbances are encountered slightly more frequently when isoniazid is administered
- INH may impair the immune response to intravesical BCG

prophylactic ofloxacin 200 mg given twice after BCG instillations(6 and 18hours after)

- significantly decreased the incidence of class 2 or higher AEs (moderate or severe) between instillations.
- Ofloxacin reduced Aes involving the lower urinary tract, it did not prevent class 1 AEs.
- Compliance to full BCG treatment was improved
- Ofloxacin did not appear to impair the efficacy of BCG during 12 mo after treatment.

In this randomised, double-blind, multicentric study, a total of 115 patients with primary or recurrent superficial bladder cancer (Ta/T1, carcieuropean noma in situ, G1–G3) and no prior BCG treatment





J Urol. 2006 Sep;176(3):935-9.