

11226

2 ej 68

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I S S S T E

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS"

BACILO DE CALMETTE-GUERIN EN TUMOR VESICAL SUPERFICIAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL DOCTOR :
SALVADOR PAYAN CASILLAS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE :
UROLOGIA

MÉXICO, D. F.



SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA

NOVIEMBRE 1988

[Handwritten signature]
1988

DR. RICARDO LÓPEZ FRANCO
JEFE DE CAPADESA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

[Handwritten signature]
DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION .

DESDE EL PRIMER REPORTE EN 1976 POR MORALES, EIDINGER Y BRUCE (1), EN EL USO DEL BACILO DE CALMETTE-GUERIN (BCG) PARA INMUNOTERPIA INTRAVESICAL ES EVIDENTE QUE ÉSTA FORMA DE TERAPIA ES EFECTIVA.

DE HECHO LOS REPORTES MAS RECIENTES HAN DEMOSTRADO QUE LA BCG ES SUPERIOR A OTRAS FORMAS DE QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL Y POR LO TANTO PUEDE SER UNO DE LOS AGENTES MAS EFECTIVOS EN LA ACTUALIDAD PARA EL TRATAMIENTO DEL TUMOR VESICAL PAPILAR MULTIFOCAL, CARCINOMA IN SITU Y MANEJO PROFILÁCTICO DEL CÁNCER VESICAL (2,3).

SE HA UTILIZADO VARIOS TIPOS DE VACUNAS BCG PREPARADAS DE DIFERENTES CEPAS Y NO ES CLARO AÚN SI TODAS SON SIMILARMENTE EFECTIVAS. EXISTEN LA CEPA ARMAND FRAPPIER, CONNAUGHT, PASTEUR, TICE, JAPONESA, DANESA, MOREAU Y GLAXO (4).

LA CEPA EMPLEADA ORIGINALMENTE ES DERIVADA DEL INSTITUTO PASTEUR EN PARÍS (5).

SE HA APLICADO EN FORMA INTRADÉRMICA, INTRADÉRMICA-VESICAL Y VESICAL SOLA; ES ÉSTA ÚLTIMA LA MAS USADA YA QUE NO SE HA DEMOSTRADO SUPERIORIDAD CON LA COMBINACIÓN (6).

EXISTEN NUMEROSOS REPORTES EN RELACIÓN AL USO DE UNO O DOS CICLOS DE TRATAMIENTO CON APLICACIÓN SEMANAL POR SEIS SEMANAS PERO TAMPOCO SE HA DEMOSTRADO QUE DOS CURSOS SEAN MAS EFECTIVOS, RESERVÁNDOSE ÚNICAMENTE PARA PACIENTES CON RECURRENCIA (7,8).

LA EFECTIVIDAD DE LA BCG SE HA COMPARADO CON LA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL, THIOTÉPA, ADRIAMICINA, MITOMICINA C Y EL MAS RECIENTEMENTE APARECIDO EPODYL. SE HA DEMOSTRADO

SU SUPERIORIDAD EN EFECTIVIDAD Y MENOR RECURRENCIA CONTRA THIOTEPA Y ADRIAMICINA Y SIMILAR A MITOMICINA C Y EPODYL, - AUNQUE SU COSTO ES MENOR QUE ESTAS ÚLTIMAS (9,10).

SE HA EMPLEADO EN PACIENTES QUE YA HAN RECIBIDO OTRO - TIPO DE TRATAMIENTO, ADMINISTRANDO UN SOLO CICLO DE TRATAMIENTO CON MANTENIMIENTO MENSUAL POR UN AÑO CON BUENOS RESULTADOS.

LA RESPUESTA A BCG INTRAVESICAL ES DE 59% Y LA RECURRENCIA DE 15% (11), CON MEJORES RESULTADOS PARA LOS ESTADIOS TIS O TA Y PARA LOS GRADOS I-II (12).

LAS COMPLICACIONES DE LA BCG EN 1278 PACIENTES CON CÁNCER VESICAL FUERON: FIEBRE 3.9%, PROSTATITIS GRANULOMATOSA 1.3%, NEUMONITIS O HEPATITIS 0.9%, ARTRITIS Y ARTRALGIAS - EN 0.5%, HEMATURIA 0.5%, REACCIÓN DÉRMICA (EXANTEMA) 0.4%, ABSCESOS CUTANEOS 0.4%, OBSTRUCCIÓN URETRAL 0.3%, EPIDIDIMO-ORQUÍTIS 0.2%, CONTRACTURA VESICAL 0.2%, HIPOTENSIÓN -- 0.1% Y CITOPENIA 0.1%.

PARA PREVENIR ESTAS COMPLICACIONES SE HA ADMINISTRADO - EN FORMA PROFILÁCTICA 300 MG. DE ISONIAZIDA DIARIAMENTE, - DIFENHIDRAMINA Y ACETAMINOFÉN POR TRES DÍAS (13).

SE HA REPORTADO SEPSIS POR BCG Y ANAFILAXIA; EL MANEJO EN CASO DE ESTA COMPLICACIÓN ES CON CICLOSERINA Y TERAPIA - ANTITUBERCULOSA (14).

LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y LA INMUNOESTIMULACIÓN POR - BCG FUÉ OBSERVADA TANTO EN TUMORES ANIMALES ESPONTÁNEOS CO - MO EXPERIMENTALES (15-20), DE ESTOS ESTUDIOS ES CLARO QUE - TIENE UN EFECTO ANTITUMORAL.

SE HA CONCLUIDO QUE NO EXISTE TOXICIDAD SISTÉMICA Y -
LA TOXICIDAD LOCAL ES MÍNIMA (21).

MATERIAL Y METODO .

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ES UN ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS PRIMEROS CINCO PACIENTES CON CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL TRATADOS CON BCG EN NUESTRA INSTITUCIÓN. FUERON DETECTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE UROLOGÍA EN UN PERÍODO COMPRENDIDO DE NOVIEMBRE DE 1987 A NOVIEMBRE DE 1988, SIENDO LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN; NO HABER RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO, SER PACIENTES DETECTADOS EN NUESTRA CONSULTA O ENVIADOS DE CLÍNICAS DE PRIMER O SEGUNDO NIVEL, DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CÁNCER VESICAL DE CÉLULAS TRANSICIONALES, ESTADIOS T_a A T₁ O T_{1s} DE LA -- CLASIFICACIÓN TNM (CUADRO I), INDEPENDIENTE DEL GRADO CELULAS Y ACEPTACIÓN DEL TRATAMIENTO POR EL PACIENTE.

SE DÍVIDIERON EN DOS GRUPOS: AQUELLOS QUE SOLAMENTE -- AMERITAN UN CICLO DE TRATAMIENTO Y AQUELLOS QUE AMERITAN -- DOS CICLOS Y MANTENIMIENTO MENSUAL POR UN AÑO.

SE EXCLUYERON DEL ESTUDIO LOS PACIENTES QUE YA HABIAN-- RECIBIDO TRATAMIENTO Y LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE -- CÁNCER VESICAL DE CÉLULAS TRANSICIONALES ESTADIOS POR ARRIBA DE T₁ DE LA CLASIFICACIÓN TNM.

A TODOS SE LES REALIZÓ HISTORIA CLÍNICA COMPLETA, ESTUDIOS DE LABORATORIO QUE INCLUYERON BIOMETRÍA HEMÁTICA, QUÍMICA SANGUÍNEA, EXÁMEN GENERAL DE ORINA, UROCULTIVO, TIEMPOS DE COAGULACIÓN Y CITOLOGÍAS URINARIAS; ADEMÁS UROGRAFÍA EXCRETORA, CISTOGRAFÍA, ULTRASONIDO PÉLVICO Y CISTOSCO

PÍA.

DOS SEMANAS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO FUERON - SOMETIDOS A APLICACIÓN SEMANAL POR SEIS SEMANAS DE BCG CEPA DANESA, LA DOSIS APROXIMADA POR APLICACIÓN ES DE 2 X 10 BA CILOS.

A TODOS SE LES PRESCRIBIÓ TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON- ISONIAZIDA 300 MG. DIARIAMENTE POR TRES DÍAS, CLOROFENIRAMI NA Y ACETAMINOFÉN. NO SE REALIZÓ PRUEBA CUTANEA DE DERIVA- DO DE PROTEÍNA PURA (PPD).

UN TOTAL DE CINCO PACIENTES RECIBIERON UN CICLO DE BCG- INTRAVESICAL DURANTE SEIS SEMANAS, EL SEGUIMIENTO INCLUYE - CITOLOGÍAS URINARIAS, CISTOSCOPIA Y MAPEO VESICAL AL AZAR - CADA TRES MESES HASTA COMPLETAR UN AÑO.

RESULTADOS .

DE LOS CINCO PACIENTES TRATADOS EN EL SERVICIO DE UROLO GÍA DE NUESTRA INSTITUCIÓN CON UN SOLO CICLO DE BCG DURANTE SEIS SEMANAS, TRES FUERON DEL SEXO MASCULINO Y DOS DEL FEME NINO, CON EDADES ENTRE 43 Y 74 AÑOS.

LOS HALLAZGOS CLÍNICOS, DE LABORATORIO Y GABINETE SE RE SUMEN EN EL CUADRO II.

EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN EL PRIMER PACIENTE -- FUÉ DE CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES TA GRADO III, EN EL SEGUNDO TA GRADO II, EN EL TERCER T1 GRADO II, EN EL -- CUARTO TA GRADO I, EN EL QUINTO T1 GRADO III.

CUATRO DE LOS PACIENTES TENIAN TUMOR MULTICÉNTRICO (CUA

DRO III),

DE LOS CINCO PACIENTES INDEPENDIENTEMENTE DEL GRADO Y ETAPA TUMORAL NO SE ENCONTRÓ RECURRENCIA A LOS TRES MESES DE SEGUIMIENTO.

EN EL CUARTO PACIENTE HUBO SOSPECHA DE RECIDIVA POR CI TOLOGÍA URINARIA PERO NO SE DEMOSTRÓ EN EL MAPEO VESICAL - AL AZAR. EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO EN TODOS LOS PACIEN-- TES CON MAPEO AL AZAR A LOS TRES MESES FUÉ DE CISTITIS CRÓ NICA.

LA RECURRENCIA TUMORAL HASTA EL MOMENTO ES DE CERO.

LOS EFECTOS COLATERALES FUERON : HEMATURIA TRANSITO-- RIA POST-APLICACIÓN EN UN PACIENTE, FEBRÍCULA EN DOS, DO-- LOR SUPRA-PÚBICO EN UNO Y EN TODOS HUBO SÍNDROME URINARIO-- IRRITATIVO BAJO, MANIFESTADO POR DISURIA Y POLAQUIURIA -- (CUADRO IV).

NO SE ENCONTRARON MANIFESTACIONES SISTÉMICAS O CUTA- - NEAS.

LOS CATÁSTROS TORÁCICOS NO MOSTRARON LESIONES GRANULO- MATOSAS.

TODOS LOS PACIENTES TOLERARON BIEN LA APLICACIÓN DE -- BCG.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES :

LA INMUNOPROFILAXIS CON BCG HA VENIDO A SER UNA FORMA-
IMPORTANTE DEL TRATAMIENTO COADYUVANTE EN TUMORES VESICA--
LES SUPERFICIALES. LOS FACTORES DE POSIBLE ACTIVIDAD EN -
EL HUESPED INCLUYEN LA HABILIDAD DEL MISMO PARA REACCIONAR
A ANTÍGENOS MICOBACTERIANOS, CARGA TUMORAL Y UN NÚMERO ADE
CUADO DE BACILOS VIVOS, PARTICULARMENTE EN CONTACTO ESTRE-
CHO CON EL TUMOR (22).

LOS MECANISMOS CLÍNICOS RELEVANTES DE SU ACCIÓN SON --
AÚN DESCONOCIDOS Y SU USO PERMANECE SIENDO EMPÍRICO.

LA INMUNOREACCIÓN DESPUÉS DE LA APLICACIÓN INTRAVESI--
CAL DE BCG ES DE CUALQUIER MANERA CLARAMENTE DEMOSTRADA --
POR LA REACCIÓN LOCAL EN LA VEJIGA, ASÍ COMO POR LA CONVER
SIÓN DEL PPD DE NEGATIVO A POSITIVO, LO QUE PUEDE SER IN--
TERPRETADOS COMO UNA REACCIÓN SISTÉMICA INMUNE (23).

TODAS LAS VACUNAS PARECEN TENER ACTIVIDAD ANTITUMORAL-
A EXCEPCIÓN DE LA GLAXO (24). SE HA DEMOSTRADO QUE EXISTE
UNA RELACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO Y LOS LOTES
DE BCG, EN RELACIÓN A LA CONCENTRACIÓN DE COLONIAS Y LA --
VIABILIDAD DE LAS MISMAS (25).

EN LOS CINCO PACIENTES DEL ESTUDIO SE DEMUESTRA LA BON
DAD DEL MEDICAMENTO AUNQUE HAY QUE TOMAR EN CUENTA QUE A -
TODOS SE LES DIÓ TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON ISONIAZIDA,-
ANTI-INFLAMATORIOS Y ANTIHISTAMINICO POR TRES DÍAS.

AUNQUE ES UNA SERIE PEQUEÑA CON SEGUIMIENTO A CORTO --
PLAZO, SE ENCONTRÓ QUE LA RÉCURRENCIA A LA FECHA ES DE CE-
RO A PESAR DE SER TUMORES T1 DE ALTO GRADO.

COMO SE MENCIONÓ EN LA INTRODUCCIÓN, ESTE ES UN ESTU--

DIO PRELIMINAR Y VA ENCAMINADO A ESTANDARIZAR EN NUESTRO -
SERVICIO EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER VESICAL SUPERFI-
CIAL.

LA CEPA DANESA UTILIZADA POR NOSOTROS ES IGUALMENTE --
EFECTIVA QUE LAS DEMÁS UTILIZADAS EN OTRAS PARTES DEL MUN-
DO Y ES OBTENIDA EN LA GERENCIA GENERAL DE BIOLÓGICOS Y --
REACTIVOS DE LA SECRETARÍA DE SALUD.

SE INSISTIRÁ EN LA INCLUSIÓN DE ESTE MEDICAMENTO EN EL
CUADRO BÁSICO DEL SECTOR SALUD, YA QUE ES MÁS BARATO QUE -
THIOTEPA O ADRIAMICINA.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TRATAMIENTO QUIMIOPROFI-
LÁCTICO DEL CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL Y LOS EFECTOS COLA-
TERALES POR LA APLICACIÓN EN NUESTROS CINCO PRIMEROS PA- -
CIENTES SON SIMILARES A LOS REPORTADOS EN LA LITERATURA --
MUNDIAL.

C U A D R O I . CLASIFICACIÓN TNM (TUMOR, NÓDULO, METÁSTASIS) PARA CARCINOMA VESIU
CAL DE CÉLULAS TRANSICIONALES.

C U A D R O I

ESTADIO

E X T E N S I O N

T: TUMOR

T1s

CARCINOMA IN SITU. PLANO.

TA

CARCINOMA NO INVASIVO, PAPILAR

T0

SIN EVIDENCIA DE TUMOR PRIMARIO

T1

INVASIÓN LIMITADA A LA LÁMINA PROPIA

T2

INVASIÓN LIMITADA AL MÚSCULO SUPERFICIAL

T3A

INVASIÓN LIMITADA AL MÚSCULO PROFUNDO

T3B

INVASIÓN A TODA LA PARED VESICAL

T4

INVASIÓN A ÓRGANOS ADYACENTES

T4A

ÚTERO, VAGINA, PRÓSTATA

T4B

PARED VESICAL O ABDOMÉN

TX

EXTENSIÓN NO DETERMINADA

N: NODULO LINFATICO, REGIONAL Y YUXTAREGIONAL

N0

SIN EVIDENCIA DE AFECCIÓN NODAL REGIONAL

N1

METÁSTASIS A UNA SOLA REGIÓN NODAL IPSILATERAL

N2

METÁSTASIS A LA REGIÓN CONTRALATERAL BILATERAL O MULTIPLE

N3

METÁSTASIS FIJAS A NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES EN LA PARED PÉLVICA

N4

METÁSTASIS A NÓDULOS LINFÁTICOS YUXTAREGIONALES

NX

METÁSTASIS NO DETERMINADA

M: METASTASIS A DISTANCIA

M0

SIN EVIDENCIA DE METÁSTASIS

M1

EVIDENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA

MX

EXTENSIÓN NO DETERMINADA

C U A D R O I I , RESÚMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS CLÍNICOS, DE LABORATORIO
Y GABINETE .

C U A D R O I I

PACIENTE	SEXO	EDAD	SINTOMAS	CITOLOGIA	ULTRASONIDO	UROGRAFIA	CISTOSCOPIA
I	M	69	HEMATURIA	SOSPECHOSA	NO R. *	NORMAL	DOS LESIONES
II	M	43	HEMATURIA	NEGATIVA	NORMAL	NORMAL	LESIÓN EN CUELLO
III	F	64	HEMATURIA	SOSPECHOSA	POSITIVO	NORMAL	MULTICÉNTRICO
IV	F	60	HEMATURIA	POSITIVA	POSITIVO	DEFECTO EN PELVIS RENAL	MULTICÉNTRICO
V	M	74	HEMATURIA	SOSPECHOSA	NORMAL	NORMAL	MULTICÉNTRICO

* NO REALIZADO.

C U A D R O I . I I , ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO AL MOMENTO DE LA RESECCIÓN TRANS-
URETRAL Y CITOLOGÍAS Y ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DESPUÉS DEL
TRATAMIENTO.

C U A D R O I I I

PACIENTE	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO PREOPERATORIO	CITOLOGIA POSTOPERATORIA	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO POSTOPERATORIO
I	CA DE CÉLULAS TRANSICIONALES GRADO III CON INVASIÓN A MUCOSA	NEGATIVA	CISTÍTIS CRÓNICA
II	CA DE CÉLULAS TRANSICIONALES GRADO II SUPERFICIAL	NEGATIVA	CISTÍTIS CRÓNICA
III	CA DE CÉLULAS TRANSICIONALES GRADO II CON INVASIÓN AL CORION	NEGATIVA	CISTÍTIS CRÓNICA
IV	CA DE CÉLULAS TRANSICIONALES GRADO I SUPERFICIAL	POSITIVA	CISTÍTIS QUÍSTICA
V	CA DE CÉLULAS TRANSICIONALES GRADO III CON INVASIÓN AL CORION	NEGATIVA	CISTÍTIS CRÓNICA

C U A D R O I V . E F E C T O S C O L A T E R A L E S Y T O L E R A N C I A D U R A N T E L A A P L I C A C I Ó N .

C U A D R O I V

PACIENTE	TOLERANCIA A LA APLICACION	EFFECTOS COLATERALES
I	BUENA	SÍNDROME URINARIO IRRITATIVO DOLOR SUPRAPÚBICO
II	BUENA	SÍNDROME URINARIO IRRITATIVO FEBRÍCULA
III	BUENA	FEBRÍCULA
IV	BUENA	SÍNDROME URINARIO IRRITATIVO HEMATURIA
V	BUENA	SÍNDROME URINARIO IRRITATIVO

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- MORALES A., EIDINGER D., AND BRUCE AW: INTRACAVITARY BACILLUS CALMETTE-GUERIN IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CÁNCER, J. UROL 116: 180-183 (1976).
- 2.- BROSMAN SA: EXPERIENCE WITH BACILLUS CALMETTE-GUERIN IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADEER CARCINOMA, J. - UROL 128: 27 - 30 (1982).
- 3.- LAMM DL. THOR DE STOGDILL VD, AND RADWIN HM: BLADDER CÁNCER INMUNOTHERAPY, J UROL 128: 931-935 (1982).
- 4.- LAMM DL: BACILLUS CALMETTE-GUERIN INMUNOTHERAPY FOR- BLADDER CÁNCER, J UROL 134: 40-47 (1985).
- 5.- CAMACHO, F; PINSKY, C; KERR, D; WHITMORE, W AND OETTIGEN, H TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CÁNCER WITH- INTRAVESICAL BCG PROC. AMER. ASS CÁNCER RES. AMER. - SOC. CLIN. ONCOL; 21:359 ABSTRACT C-160, 1980.
- 6.- MORALES, A: LONG TERM RESULTS AND COMPLICATIONS OF - INTRACAVITARY BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR - BLADDER CÁNCER J. UROL; 132: 457, 1984.
- 7.- HUDSON, MA, RATLIFF TL, GILLEN DA, HAAFF EO, DRESNER SM, AND CATALONA WJ: SINGLE COURSE VERSUS MAINTENANCE BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR SUPERFICIAL- BLADDER TUMORS: A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL. J. UROL. 138: 295-298, 1987.
- 8.- HAAFF EO, DRESNER SM, RATLIFF TL, AND CATALONA WJ: - TWO COURSES OF INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN FOR TRANSICIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER. J. -

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

UROL. 136: 820-823, 1986.

- 9.- LAMM DL, ET AL: BCG VERSUS ADRIAMYCIN IN THE TREATMENT OF TRANSICIONAL CELL CARCINOMA IN SITU; A SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP STUDY, J. UROL 133: 184A (1987)
- 10.- DE BRUYNE FM, ET AL: BCG (RIVM) VERSUS MITOMYCIN INTRA VESICAL THERAPY IN SUPERFICIAL BLADDER CÁNCER, - UROL 31:20-25 1988.
- 11.- HENEY NM: INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY: HOW EFECTIVE IS IT, UROL 31: 18-19, 1988.
- 12.- HERR ET AL: LONG TERM EFFECT ON INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN ON FLAT CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER, J. UROL 135: 265-267 (1986).
- 13.- LAMM DL, STOGDILL VD, STOGDILL BJ, AND CRISPEN RG: - COMPLICATIONS OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN IMMUNOTHERAPY IN 1278 PATIENTS WITH BLADDER CÁNCER, J. UROL-135: 272-274 (1986).
- 14.- CATALONA WJ, ET AL: RISKS AND BENEFITS OF REPEATED COUSES OF INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CÁNCER. J. UROL 137: - 220-224 (1987).
- 15.- DE JONG WH, ET AL: EFFECTS OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN ON NATURAL KILLER CELL ACTIVITY IN RANDOM BRED RATS, IN CRISPEN RG: CÁNCER ETIOLOGY AND PREVENTION AMSTERDAM. ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING CO; INC; --- 1983, PL23.
- 16.- KLEIN WR, ET AL: IMMUNOTHERAPY BY INTRALESIONAL IN-

JECTION OF BCG CELL WALLS OR LIVE BCG IN BOVINE OCULAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A PRELIMINARY REPORT, - J. NATL CANCER INST. 69: 1095-1103 (1982).

- 17.- KREEFTENBERG JG, ET AL: EXPERIMENTAL SCREENING OF TWO BCG PREPARATIONS PRODUCED ACCORDING TO DIFFERENT PRINCIPLES. IMMUNOSTIMULATING PROPERTIES, SAFETY AND ANTITUMOR ACTIVITY, CANCER IMMUNOL IMMUNOTHER 12:21-29 (1981).
- 19.- RUITENBERG EJ, ET AL: BCG PREPARATIONS, CULTURED HOMOGENEUSLY DISPERSED OR AS SURFACE PELLICLE ELICIT DIFFERENT IMMUNOPOTENTIATING EFFECTS BUT HAVE SIMILAR ANTITUMOR ACTIVITY IN A MURINE FIBROSARCOMA, CANCER IMMUNOL IMMUNOTHER 11:45-51 (1981).
- 20.- VAN DER MEIJDE N APM, ET AL : THE EFFECTS OF INTRAVESICAL AND INTRADERMAL APPLICATION OF A NEW BCG ON THE DOG BLADDER, UROL RES 14:207-210 (1986).
- 21.- SOLOWAY M: RATIONALE FOR INTENSIVE INTRAVESICAL-CHEMOTHERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER, IN KURTH KH, ET AL (EDS) PROGRESS AND CONTROVERSIES IN ONCOLOGY, NEW YORK, ALAN R. LISS 1984, P 608.
- 22.- ZBAR B, AND RAPP HJ: IMMUNOTHERAPY OF GUINEA PIG CANCER WITH BCG, CANCER 34: 1532-1536 (1974).
- 23.- KELLEY DR, ET AL: PROGNOSTIC VALUE OF PPD SKIN TEST AND GRANULOMA FORMATION IN PATIENTS TREATED WITH INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN, J. UROL 135: 268-271 (1986).
- 24.- LAMM DL: PERSONAL COMMUNICATION (1987).

25.- KELLEY DR, ET AL: INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-
GUERIN THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CÁNCER: --
EFFECT OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN VIABILITY ON --
TREATMENT RESULTS, J. UROL 134: 48-53 (1985).