

2 11246  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION**  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"  
División de Enseñanza e Investigación

**UTILIDAD DEL TRATAMIENTO DEL CANCER  
DE VEJIGA CON BCG INTRAVESICAL**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**U R O L O G I A**  
P R E S E N T A :  
**DR. ISMAEL AVILA IÑIGUEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## I N D I C E

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Antecedentes.....                    | 1  |
| Patogenia y Anatomía Patológica..... | 2  |
| B.C.G.....                           | 6  |
| Tratamiento.....                     | 7  |
| Marco Teórico.....                   | 8  |
| Objetivos.....                       | 14 |
| Pacientes y Métodos.....             | 15 |
| Resultados.....                      | 18 |
| Discusión.....                       | 21 |
| Conclusiones.....                    | 24 |
| Bibliografía.....                    | 25 |

ANTECEDENTES

El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar en hombres y el décimo entre mujeres en los Estados Unidos, con más de 50 000 casos nuevos en 1989 y corresponde al segundo tumor Genitourinario más frecuente precedido tan solo por el cáncer de prostata. Es de mencionar que en la Literatura Médica Mexicana no existen datos al respecto.

Etiología.- Las investigaciones clínicas y de laboratorio actuales indican que el carcinoma es de origen Monoclonal; una sola célula sufre un cambio hereditario que permite su duplicación futura y un patrón au tónomo de crecimiento ( transformación maligna ).

Epidemiología.- Se han identificado factores de alto riesgo y causas potenciales para esta enfermedad siendo el factor aislado más importante el TABAQUISMO y hasta un 50 % en varones y 33 % en mujeres puede atribu rse a este hábito. Se estima que se absorben 2 mg. de NAFTILAMINA del humo de 20 cigarrillos sin filtro por día por 2 años.

Por otro lado el índice de exposición profesional es del 17 % , siendo la industria de los colorantes, caucho, piel y sustancias químicas los más frecuentes. Se han descrito asociaciones no comprobadas en estudios posteriores en los siguientes casos; Ciclamatos, sacarina, café, fenacétina, ciclofosfamida y virus oncogénicos.

La edad promedio de los pacientes es de 65 a. y menos del 1 % estarán por debajo de los 40 años, es más frecuente en varones con una relación de 2.5/1 .

## PATOGENIA Y ANATOMIA PATOLOGICA

La mayoría de los tumores vesicales son de origen epitelial; el 92% serán de células transicionales, un 7% de células escamosas y 1-2% Adenocarcinomas. La mayor parte de los tumores no epiteliales son Sarcomas, Feocromocitomas, Linfomas malignos Tumores carcinoides primarios. La Organización Mundial de la Salud ( OMS ), recomienda clasificar al tumor según sus tipos histológicos primarios, así tendríamos solamente; Cáncer de células transicionales, células escamosas, Adenocarcinoma y tumores Indiferenciados. La mayor parte de los tumores vesicales son Papilomas ( 80% ) el cual se define; Como un tumor papilar con núcleo fibrovascular delicado cubierto por una capa epitelial no diferenciable de la mucosa vesical y con menos de 6 capas de grosor. Se dice que un 16% de los Papilomas vigilados por lo menos durante 5 años desarrollarán cáncer vesical. El carcinoma in Situ de vejiga se define como un tumor plano con alto grado de malignidad y que se encuentra limitado al epitelio con variante papilar agregada o sin ella. En relación a esta lesión existen dos diferencias fundamentales para el manejo ya que se trata de un tumor con alto grado de malignidad y se basan en la extensión de la lesión y cuadro clínico acompañante, lo cual mencionaremos en la sección de tratamiento. En relación al carcinoma vesical superficial será aquella lesión que no presente invasión muscular y diferente al Papiloma aunque puede ser tipo papilar con estirpe células transicionales desde el punto de vista histológico.

Clasificación y Grado del tumor.- Sin duda las clasificaciones más usadas en la actualidad son las de Jewett modificada por Marshall y la de la Unión Internacional contra el Cáncer y describimos a continuación:

## CLASIFICACION JEWETT-MARSHALL

CLASIFICACION DE LA UNION  
INTERNACIONAL CONTRA EL CANCER

|   |                |  |
|---|----------------|--|
| No tumor en la muestra                            |                | To   |
| Carcinoma in situ                                 | O              | TIS  |
| Tumor papilar                                     |                | Ta   |
| Tumor papilar invade<br>a lamina propia           | A              | T <sub>1</sub>                               |
| Invasión Muscular                                 |                |  |
| Superficial                                       | B <sub>1</sub> | T <sub>2</sub>                               |
| Profunda  | B <sub>2</sub> | T <sub>3A</sub>                              |
| Invasión a Grasa<br>perivesical                   | C              | T <sub>3B</sub>                              |
| Invasión a organos vecinos<br>y ganglios pélvicos | D <sub>1</sub> | T <sub>4A</sub><br>T <sub>4B</sub> --- N 1-3 |
| Ganglios Yuxtaregionales                          |                | N -4   |
| Metástasis a distancia                            | D <sub>2</sub> | M  |

El sistema de gradación en tumores vesicales determina fundamentalmente el tipo de conducta de los mismos y se toma en cuenta como un factor predictivo para la supervivencia del paciente. Inicialmente se utilizaba por los Patólogos la Clasificación de Broder para valorar el grado de anaplasia siendo de I a IV, en 1936 Dart demostró que la conducta de los tumores en grado III y IV era muy similar eliminándose este último grado. Así en 1973 la OMS adoptó el sistema de Gradación de I a III como fue propuesta por Mostofi. Quedando de la siguiente manera:

Grado I.- Tumor bien diferenciado, grado mínimo de anaplasia celular.

Grado II.- Tumor moderadamente diferenciado.

Grado III.- Tumores con el grado más intenso de Anaplasia o indiferenciados.

Es importante mencionar que la lesión maligna suele estar localizada al momento del diagnóstico y solo el 9 % tendrá metástasis regionales y un 6 % distantes. Sin embargo la recurrencia es alta y varía de un 30 % cuando el tumor inicial es único de bajo grado de malignidad hasta más del 90 % cuando la lesión es múltiple y de un mayor grado de malignidad. Así mismo en las recurrencias la probabilidad de que la lesión sea de mayor grado malignidad o Estadio más avanzado varía de un 5 a 50 % dependiendo sobre todo del Grado inicial de la lesión, Número de lesiones, Estadio. Por las observaciones anteriores se han identificado Factores Pronóstico que pueden influir en la evolución de este tipo de tumores; Estadio del Tumor, Grado del mismo, Número y tamaño de las lesiones, citologías positivas posterior a Resección transuretral completa del tumor.

El carcinoma vesical se disemina por extensión local e invasión linfática o hematológica. El principal drenaje linfático es a ganglios obturadores, hipogástricos, ilíacos externos y presacros. Así mismos los sitios de mayor frecuencia de metástasis hematológica por orden decreciente son; Pulmones, hueso e hígado.



B.C.G.- ( Bacillus Calmette-Guerin ) Es bien conocido en nuestro medio como profilaxis mediante vacunación contra la Tuberculosis. En 1902 por primera vez Nocard aisló una cepa virulenta de *Micobacterium Bovis*, la cual en 1908 empezaron a utilizar Calmette y GÜerin los cuales utilizaron un medio de patata con bilis de buey y glicerina y después de 30 pasos sucesivos con 25 días de intervalo cada uno lograron la atenuación del bacilo, declarándolo estabilizado en 1924. Tuvieron que pasar muchos años para que fuera aceptada universalmente y así vimos que en 1949 fue aplicada por primera vez contra la Tuberculosis. Desde entonces han surgido gran cantidad de cepas de BCG. siendo las más importantes; Danesa, Tice, Montreal, Tokiq, Connaught, Glaxo, Pasteur.

Las observaciones realizadas en el campo de la profilaxis contra Tuberculosis ( provocar una respuesta inmune ), fue aprovechada por algunos investigadores (

) para inducir la regresión de tumores sólidos como el Melanoma Maligno. Se observó que la efectividad de la vacuna dependía de varios factores; capacidad del huésped para reaccionar a la vacuna, existencia de una carga tumoral mínima, número adecuado de Bacilos vivos y un contacto íntimo con el tumor. Con estos antecedentes e investigando nuevas sustancias para tratar de obtener una respuesta inmune que pudiese contrarestar el cáncer superficial de vejiga A. Morales y cols en 1976, dieron a conocer sus resultados de uso intravesical de BCG. en el tratamiento de tumores superficiales de vejiga iniciándose así un gran cambio en el manejo y pronóstico de los mismos. En México la vacuna obtenida es de la cepa Danesa, producida en la Gerencia General de Biológicos y reactivos de la S.S.A.

## TRATAMIENTO

El manejo del cáncer vesical varía de acuerdo al estadio del mismo, así tenemos que para el cáncer superficial el manejo inicial será la Resección Transuretral de áreas malignas seguidas de un curso de Quimioterapia intravesical con; Tiotepa, Mitomicina, Doxorubicina, Derivados de la Hematoporfirina y actualmente y de elección por sus mejores resultados BCG. Cuando los medicamentos anteriores no ofrecen el éxito deseado deberá realizarse Cistectomía Radical con Derivación urinaria. El Carcinoma infiltrante de vejiga deberá manejarse desde un inicio con Cistectomía radical más derivación urinaria ( B<sub>1</sub>-B<sub>2</sub>-C ). En algunos centros utilizan además la Radioterapia preoperatoria ante las altas tasas de recurrencia postcistectomía. En el manejo del cáncer con enfermedad metastásica ( D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> ), será solo paliativo con Quimioterapia y/o Radioterapia y en casos excepcionales cistectomía por sangrado.

Es importante mencionar que el paciente con carcinoma in situ es un candidato a tratamiento intravesical en un intento por preservar la función vesical siempre y cuando la valoración inicial demuestre una lesión inicial. ( mínima sintomatología, citologías positivas, biopsias al azar positivas y endoscópicamente sin lesiones visibles ), contrariamente es bien conocido que paciente con sintomatología importante, con biopsias positivas y eritema difuso endoscópicamente en más del 50% de la vejiga difícilmente responderán a esta terapia y son los paciente con Ca in Situ con mal pronóstico en quienes debe valorarse la cistectomía de inicio.

MARCO TEORICO

El B.C.G. se introdujo como un medicamento para el manejo del cáncer superficial de vejiga tratando de obtener una respuesta mediante la activación de los mecanismos de la respuesta inmune, Morales y cols en 1976. Así mismo se han estudiado por Connolly , 1983. los efectos inflamatorios producidos en el epitelio dado que se trata de un bacilo viable, sin que hasta la fecha tengamos el mecanismo de acción completamente estudiado.

Los primeros informes de los efectos del BCG. intravesical y BCG intradérmico, describieron una disminución substancial de los tumores superficiales; previo a la aplicación del BCG, los 9 pacientes reportados tuvieron una recurrencia tumoral de 22 ocasiones en 77 meses de evolución y posterior al BCG solo un paciente tuvo una recurrencia en los 41 meses de vigilancia, la cepa usada fue Pasteur, con dosis intravesical de 120mg, más intradérmica de 5mg por semana por un total de 6 dosis, los efectos secundarios fueron mínimos; irritación vesical, fiebre , malestar general.<sup>3</sup> Posterior a estos excelentes resultados Lamm y cols ( 15 ) en 1980 llevo a cabo el mismo protocolo de Profilaxis con 51 pacientes los cuales tenían una recurrencia de 1.2-1.3 por año ( control previo tratamiento ), este estudio tuvo 27 pacientes para control y 24 recibieron BCG intravesical; 11 pacientes del grupo control presentaron recurrencia mientras que del grupo tratado solo 5, con un porcentaje respectivo del 46 y 22 % respectivamente. Brosman ( 7 ) en UCLA, manejo a 33 pacientes por carcinoma in situ, con cepa Tice, 12 dosis semanales en forma inicial y luego bimensual por 3 meses y finalmente en forma mensual por 18 meses. 6 pacientes suspendieron el tratamiento por intolerancia de los cuales uno fallece por el cancer a los 18 meses y otro por infarto a los 3 años sin demostrarse actividad tumoral, los 4 restantes sin recurrencia a 6 años de seguimiento. De los 27 restantes, 18 pacientes estuvieron libres de tumor después de 12 ciclos, 6 después de 18 y 3 después de 24 ciclos, logrando

un 94% de éxito en 4.16 años de seguimiento. También Brosman reporta ( 8 ) el manejo de pacientes con BCG para profilaxis de recurrencia, con un total de 42 pacientes que completan el seguimiento; los cuales mostraban recurrencia previa al tratamiento de 2.7 veces por paciente y posterior al mismo se logró reducir a 0.113 por paciente lo que es igual a un 260% de reducción. Así mismo Pinsky y cols ( 40 ), realizaron un estudio con 86 pacientes en alto riesgo de recidiva, formaron dos grupos , 43 pacientes para manejo con BCG y 43 para control con solo RTU del tumor. Usaron BCG intravesical 120mg y 5mg por vía intradérmica cada semana por 6 dosis. De los 86 pacientes, 49 tenían Ca. in situ o más de 3 lesiones, de los cuales 23 quedaron en grupo de BCG y 26 en grupo control: en 15 pacientes sometidos a BCG hubo regresión, por más de dos años en forma completa. En 15 pacientes del grupo control fue necesaria Cistectomía por progresión de la enfermedad entre 3 y 6 meses. Solo en 3 casos de pacientes sometidos a BCG se requirió cistectomía por progresión de la enfermedad. Los efectos secundarios fueron mínimos durando 1-2 días; Disuria, polaquiuria, fiebre, malestar general, síndrome gripal. Existen también otros estudios donde se han usado 2 ciclos de 6 dosis cada uno de BCG tratando de mejorar la respuesta sobre el cáncer de células transicionales; así Eric O. Haff y cols en 1986 ( 30 ) reportaron 61 pacientes sometidos a un ciclo y 25 con una segunda dosis. 19 pacientes tenían carcinoma in situ y en 8 de ellos solo se usó un ciclo, mientras que en 5 de 9 se observó respuesta adecuada después del segundo ciclo. Con una respuesta total acumulada del 68%. En los casos manejados por tumor residual 6 de 13 respondieron al tratamiento inicial, mientras que 3 de 7 requirieron de una segunda aplicación, obteniéndose una respuesta acumulativa del 69%. Así mismo un tercer grupo se sometió a profilaxis, donde 20 de 29 estuvieron libres de tumor mientras que de los 9 recidivantes solo 6 respondieron al segundo ciclo, con una respuesta acumulada del 90%. Lo an-

terior indica que aún en los casos de falla al primer ciclo una segunda dosis podría estar indicada. Robert A. Badalament en 1987 ( 22 ) reporta su experiencia en 93 casos; 46 de los cuales manejo con BCG intravesical por 6 semanas y los 47 restantes con misma dosis inicial más dosis de mantenimiento mensual por dos años. Los dos grupos mostraron recurrencias similares, mientras que el grupo con dosis de mantenimiento mostró un mayor grado de toxicidad local obligando a reducción de la dosis en 22 de los 47 pacientes. Louis R. Kavoussi en 1988 ( 21 ), manejo 104 pacientes con tumor superficial de vejiga, con 6 dosis iniciales, de los cuales 65 tuvieron recurrencia y a 57 se le aplicó un segundo ciclo, los 6 restantes no aceptaron continuar con el tratamiento. Como profilaxis con un ciclo manejo 55 pacientes de los cuales respondieron 20, con carcinoma in situ 32 pacientes de los cuales respondieron 20, para tumor residual respondieron 7, con una respuesta global del 37.5%. En los casos con segundo ciclo; 29 para profilaxis con 19 respuestas, 19 con cáncer in situ con 11 respuestas y 10 pacientes con tumor residual respondieron 4, con un resultado global para el segundo ciclo del 59.6%. J.A. Cumming en 1989, ( 32 ) evaluó a 16 pacientes que sometió a BCG intravesical usando cepa Evans, 8 ciclos en forma semanal, obteniendo una respuesta del 93.75% a 3 meses, misma que declino a 57% a los 2 años de tratamiento, en 7 casos no se concluyó el tratamiento. T. Shinka y cols en 1990 ( 29 ). Manejaron 96 pacientes con BCG y cepa Tokio, usando 2 grupos observaron; 22 % recurrencia para grupo tratado, y 46% grupo control en 2 años de seguimiento. Concluyen que los efectos profilácticos fueron estadísticamente mejor en pacientes con tumores múltiples y lesiones grado III. Otros estudios de BCG tratan de abordar las complicaciones secundarias al BCG y en 1986, Donald Lamm ( 16 ) Recopila 1278 pacientes de diferentes autores y reporta; Cistitis 91 % , fiebre 3.9 % , prostatitis granulomatosa 1.3 % , Pneumonitis .9 % , Artritis y hematuria

que ameritó transfusión .5%, Rash y absceso en piel .4 %, orquiepididimitis, contractura vesical .2 % Existen tambien sin duda múltiples estudios comparativos con otros medicamentos entre los que sobresalen el de Brosman y cols quienes realizaron un estudio al azar comparando BCG intravesical vs tiotepa, en 49 pacientes; 27 de los cuales recibieron BCG cepa tice, 6 dosis, más en forma bimensual de mantenimiento por 3 meses y luego mensual por 24. 60mg, no hubo dosis intradérmica. La tiotepa fue dada en dosis de 60 mg e iguales periodos. En los pacientes que recibieron tiotepa 8 tuvieron recurrencia tumoral ( 40% ), mientras que no se observó recurrencia en los 27 pacientes que recibieron BCG a los 24 meses de seguimiento. Si se observaron severos efectos secundarios obligando a reducir la dosis o suspender el tratamiento en 28% de los pacientes. Ameritaron hospitalización 4 pacientes quienes requirieron tratamiento antituberculoso por infección pulmonar. En este estudio se demostró que la BCG puede provocar una sensitivización sistémica y al usarla en 12 pacientes en quienes falló thiotepa 10 respondieron a esta lo que fue una nueva alternativa para los pacientes antes de decidir Cistectomia. En 1988, Frans M.J. y cols ( 14 ) compara el uso de BCG con mitomicina; 148 pacientes sometidos a BCG, dosis de 120 mg por semana en 6 ciclos, observandose una recurrencia de 29.8%, mientras que para Mitomicina fueron tratados 160 pacientes con 4 dosis semanales, luego una cada mes, hasta completar 10 dosis, la recurrencia fue del 25%. Los pacientes de ambos grupos tenian carcinoma superficial y se le habia realizado Resección transuretral.

Es importante señalar que en el seguimiento de pacientes con carcinoma superficial de vejiga, especialmente el cancer in situ, las citologias juegan un rol por demás importante ya que la positividad de las mismas nos indica actividad tumoral, ya sea secundaria a la resección transuretral o al cancer en si tratado con BCG, NO debemos olvidar

tampoco que para este procedimiento existen falsas positivas en casos de infecciones crónicas, litiasis asociada, uso de quimio o radioterapia. ( 12-17-28 ). Otro parámetro valorado en pacientes con BCG es la seroconversión del paciente posterior al medicamento, en 1986, Kelly y cols. mencionaron que pacientes con PPD negativo convertidos a positivo tuvieron una mejor respuesta y estuvieron libres de recurrencia tumoral ( 41 ). En México no se conoce la trascendencia de esta observación porque se supone que el 97% de la población mayor de 17 años tendrá un PPD positivo sin que signifique la existencia de enfermedad sino solo el contacto con Bacilo de la Tuberculosis. Es por lo tanto un terreno a ser valorado y observar la respuesta de estos pacientes que tienen ya un PPD positivo previo al uso de BCG intravesical, ( 35 ).

Creemos que es muy importante mencionar que anteriormente el manejo para el carcinoma in situ era de inicio muy agresivo ante lo impredecible de su comportamiento y así tenemos el estudio de Farrow Utz y cols que en 1982 realizaron cistectomía radical como terapia inicial en 70 pacientes con carcinoma in situ, con lesión única y solo un 4 % de los pacientes mostraron enfermedad metastásica a los 4 años de seguimiento y solo un 34 % de ellos tuvieron lesiones T<sub>1</sub>, siendo la consecuencia que al 66 % de los pacientes fueron cistectomizado indebidamente o sin tan siquiera darles la oportunidad de recibir alguno de los agentes quimioterápicos existentes, ( 24 ). en esos años.

Es importante comentar que tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de pacientes con cáncer superficial de vejiga la citología urinaria es un estudio de rutina bien establecido, por ejemplo tenemos un paciente con hematuria con citologías positivas, son la clave para decidir realizar biopsia y demostrar el cáncer. Así mismo en el seguimiento de un paciente con cáncer demostrado, nos puede indicar o ser el primer indicio de reactividad tumoral mucho antes de que sea detectado endoscópicamente. La sensibilidad de esta prueba varía de acuerdo al grado del Tumor; Grado I-II de un 43 %, grado III de un 93 %, así mismo la certeza puede variar de acuerdo a la experiencia del Citólogo. Así mismo pueden existir falsas positivas en casos de Litiasis concomitante, infección, cistitis por otras causas. ( 17 ).



**OBJETIVOS:**

Demostrar en nuestro medio, la utilidad de la instilación intravesical de BCG. en pacientes con carcinoma superficial de vejiga.

## PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron todos los pacientes con cáncer superficial de vejiga que acudieron al Servicio de Urología del Hospital General " DR. MANUEL GEA GONZALEZ ", en el periodo comprendido del 1ro. de Marzo de 1988 al 31 de Diciembre de 1990.

Se manejaron 13 pacientes en total, 5 del sexo femenino entre los 30 y 68 años de edad ( media 52.4 a.) y 8 pacientes del sexo masculino entre los 21 y 75 años de edad ( media 61.3 a. ). Todos con cáncer demostrado tanto clínica como histopatologicamente de los tipos; Carcinoma in Situ con o sin tumor papilar agregado y cáncer de células transicionales Estadio A, con grados I-II de Ash.

Se realizaron 2 grupos de acuerdo a la estadificación y grado del tumor con los cuales fue seleccionado el manejo:

Grupo A.- Pacientes con Cáncer in situ con o sin tumor papilar agregado, documentado por biopsia, además se identificó si la lesión era única o múltiple con Papanicolau positivo o negativo identificandose también tiempo de evolución, manejos previos. No se investigó PPD en ningún caso. En este grupo se incluyeron 7 pacientes manejados como Tratamiento.

Grupo B.- Se incluyeron 6 pacientes los cuales recibieron manejo profiláctico; Historia de cáncer superficial de vejiga Estadio A, Grado I-II de Ash, con el antecedente de al menos una recidiva tumoral, un tamaño del tumor mayor de 2 cm. o con tumor multicéntrico sin necesidad de recidiva en los mismos. En esta serie no hubo pacientes con tumor residual ( irresecable por resección transuretral).

Ambos grupos fueron tratados con B.C.G. intravesical instilada mediante sonda transuretral 12 Fr. con una dosis total de 120mg, diluidos en 50cc de solución estéril una vez por semana durante 6 ciclos. La duración mínima del medicamento en vejiga fue de 2 horas. Los 120 mg aplicados equivalen a  $1 \times 10^9$  UPC de B.C.G. Cepa Danesa, según la preparación del Instituto Nacional de Higiene Dependiente de la Gerencia de Biológicos y reactivos de la Secretaría de Salud.

El seguimiento para ambos grupos incluyó; Examen general de orina, Urocultivo, Papanicolau en orina ( 5 ), cistoscopia a practicarse al mes de aplicada la última dosis y los mismos estudios cada 3 meses. Al sexto mes se realizaba además; Química sanguínea, Biometría hemática, Tele de tórax PA y lateral. Al año se realizaba Urografía excretora.

En caso de sospecha o evidencia cistoscópica de recidiva tumoral se realizaban Papanicolau y biopsia en frío de la lesión y al azar.

En caso de encontrar en alguno de los estudios Hematúria microscópica se efectuará cistoscopia y biopsias.

Cuando encontramos recurrencia tumoral o sospecha de ella, se realizaron los exámenes iniciales del seguimiento, así como los estudios pertinentes para descartar la existencia de metástasis a distancia ( Tele tórax, TAC ).

Cuando coexistió Urocultivo positivo con PP positivo, se dió tratamiento de la Urosepsis y repetimos el PP. si resultó positivo realizamos biopsias al azar.

En el grupo A excluimos pacientes con Carcinoma in situ del tipo epidermoide y adenocarcinoma. Así como aquellos con manejo previo con; Radioterapia y quimioterapia sistémica o cistectomía parcial. En el grupo B se excluyeron pacientes con demostración histopatológica de invasión a Musculo.

Así tenemos que el Grupo A tuvo un seguimiento promedio de 14 meses ( 3-24 meses ) y para el grupo B de 17 meses ( 1 a 34 meses ).

Consideramos como fracaso al tratamiento cuando la evidencia de las citologías ó cistoscopias era corroborada Histopatologicamente por Biopsia y demostramos la presencia de Actividad tumoral.

## RESULTADOS

De los 7 pacientes incluidos en el grupo A, 5 tenían Cáncer in situ, 2 con Cáncer in situ más lesión papilar agregada. El tumor fue multicéntrico en 4 casos y lesión única en los 3 restantes. Los sitios más frecuentes del Cáncer in situ en orden decreciente fueron; pared lateral izquierda, trigóno, pared lateral derecha, piso y fondo de vejiga. En ningún caso se identificó tumor en uretra prostática. En 2 casos el papanicolau fue sospechoso ( grado III ), lo cual obligó a realizar biopsia, la cual resultó positiva para Cáncer in situ. Un tercer caso el papanicolau fue positivo y los 4 restantes mostraban PP negativos y el diagnóstico fue realizado por Biopsias al azar.

Se obtuvo un 85.7 % de éxito hasta el momento del seguimiento ( 3 a 24 meses ) que en promedio fue de 14 meses. el 14.3 % restante esta representado por un paciente que presentó citologías positivas y biopsias de vejiga con displasia severa 8 meses después de haber terminado la sexta dosis de B.C.G. Fue manejado con un segundo ciclo de 6 dosis de B.C.G. y actualmente esta libre de tumor a los 12 meses de seguimiento. Si tomamos en cuenta el éxito con este segundo ciclo este grupo tendría un éxito del 100 % hasta el momento.

Complicaciones.- En general el medicamento fue bien tolerado por los pacientes, 3 de ellos solo refirieron disuria y polaquiguria leves posterior a la cuarta dosis del medicamento. El paciente que recibió 2 ciclos presentó un cuadro de cistitis importante, con hemorragia a partir de la cuarta dosis del segundo ciclo que ameritó manejo por 5 días con isoniazida 100mg. 3 veces por día, reanudo su esquema sin otras complicaciones.

En el grupo B.- se incluyeron 6 pacientes para el tratamiento profiláctico, 5 casos por recidiva tumoral de es tos uno con tumor multicéntrico el restante por un tumor mayor de 3 cm. Los 6 casos se encontraban en estadio A y con un grado histológico de I, para 3 pacientes y de II para los 3 restantes.

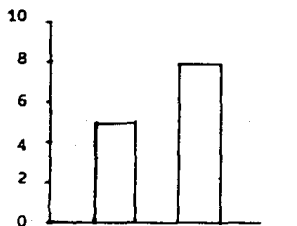
Estos pacientes mostraban un promedio de 7 meses entre el diagnóstico y la aparición de la recidiva tumoral a excepción del paciente que ingreso al manejo por tumor mayor de 3 cm. Un solo caso mostró 2 recidivas en este lapso de tiempo. Es importante mencionar que en este grupo no hubo casos con tumor residual o irreseccable.

Todos los pacientes en este grupo tenían antecedente de tabaquismo.

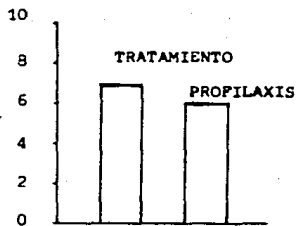
Los sitios de presentación en orden decreciente fueron; Pared lateral derecha, fondo, pared lateral izquierda, en ningún caso se demostró actividad tumoral en uretra prostática.

El seguimiento fue de 17 meses en promedio ( 1 a 34 meses ). Con un éxito del 33.4 % y el 16.6 % fue dado por un paciente que presentó recidiva de la lesión con el mismo grado de diferenciación que el tumor previo y sin invasión, 25 meses posterior al primer ciclo de B.C.G. Dado las características del tumor en ese momento se sometió a un segundo ciclo de B.C.G. y actualmente tiene 9 meses sin datos de actividad tumoral. Si sumamos este caso el índice de éxito llegaría al 100 % en los casos de Profilaxis.

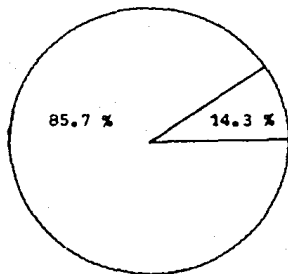
Complicaciones.- En este grupo solo el paciente con dos ciclos de B.C.G. presentó cistitis importante posterior a la 5ta dosis del segundo ciclo y fue manejada con Isoniazida por 1 mes.



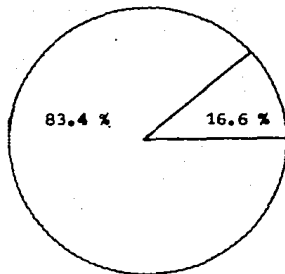
Pacientes de acuerdo al  
Sexo.



Pacientes de acuerdo al  
Manejo.



RESPUESTA AL TRATAMIENTO



RESPUESTA EN PROFILAXIS

## DISCUSION

Desde que Morales y cols. en 1976 reportaron el uso del B.C.G. para el tratamiento del cáncer superficial, se han realizado diferentes estudios prospectivos ( 1, 2, 4, 6, 7, 9, 12, 13 ) que han demostrado que el BCG es seguro y efectivo en la prevención de la recurrencia e inducción de la regresión de tumores superficiales. Los resultados de cada uno de los grupos o estudios varían de acuerdo al número de dosis empleadas, si existe la aplicación de BCG intradérmica en forma concomitante, si existió o no dosis de mantenimiento, criterios de inclusión, tipo de cepa usada, así como la definición de la respuesta por cada uno de los autores. La respuesta completa para el BCG. en el cáncer superficial de vejiga en la mayoría de estudios publicados es de 67 % para Carcinoma in situ y papilar ( 9 ), 290/436 pacientes libres de tumor. Nuestros resultados se encuentran por arriba de estas cifras, 85.7 % en los casos de cáncer in situ, con una sola dosis, y del 100 % cuando se completo como en el segundo caso recidivante un segundo ciclo de BCG, a un seguimiento de 14 meses. Cuando manejamos cáncer recidivante el éxito fue de 83.4 % cuando usamos un solo ciclo de BCG y aumento al 100% cuando empleamos un segundo ciclo para el paciente que mostró recidiva, en un seguimiento de 17 meses. Si bien es cierto la muestra es pequeña y el tiempo de seguimiento es corto la respuesta obtenida es bastante alentadora sobre todo cuando comparamos nuestros resultados con estudios que tuvieron poco éxito: Kavoussi y cols, usando un ciclo de BCG sin aplicación intradérmica encontraron una respuesta global de solo 38 %, usando cepa Pasteur, en cáncer in situ y recurrente. Así mismo Soloway en su estudio inicial reporta un 42 % de pacientes libres de tumor usando 6 dosis de Cepa Tice. ( 11 ). Heney y cols, reportaron el manejo de 98 pacientes con esta



misma cepa y obtuvieron una respuesta global del 41 %. En contraste con estos pobres resultados existe una mayor número de estudios donde la eficacia en la prevención o el tratamiento del cáncer superficial de vejiga con dosis unicas son mejores ( 15, 22, 27, 29, ) incluso algunos autores como en nuestro caso ante la recidiva inicial y en lugar de someter al paciente a una cirugía mutilante y con alta morbilidad como es la Cistectomía Radical, preferimos darle al paciente una segunda oportunidad con el mismo medicamento y con buen éxito, como en nuestros 2 casos. ( 7, 30, 40 ).

De los estudios con mejores resultados tenemos son aquellos en que los pacientes recibieron un primer ciclo de BCG y dosis posteriores de mantenimiento o un segundo ciclo de aplicación, así tenemos que Louis Kavouissi obtuvo una respuesta del 65 % en casos de profilaxis y 71% para carcinoma in situ cuando uso dos ciclos de BCG. También existen estudios interesantes donde el BCG fue administrado dosis tras dosis en forma semanal hasta la comprobación de la desaparición del tumor, Brosman obtuvo así el 100 % de éxito en un seguimiento de 5.25 años, después de 24 semanas de aplicación. Es de mencionar que 27 pacientes sometidos a este manejo, 18 ocuparon 12 aplicaciones, 6 un número de 18 y solo en 3 casos se requirió un total de 24 dosis para que el paciente estuviera libre de tumor.

Aunque sin ser el objetivo del presente trabajo al observar las complicaciones obtenidas en nuestro estudio comparandolas con estudios exclusivamente encaminados a estas ( 5, 16, 33.): vemos que son mínimas; 3 pacientes con disuria y polaquiuria leves, mientras que 2 pacientes que recibieron doble dosis presentaron cistitis importante que se controló con el manejo de Isoniazida, sin necesidad de suspender en ningún caso el medicamento.

Si comparamos a los pacientes con carcinoma in situ de nuestro grupo, y en total, con los de Farrow Utz y cols. quienes realizaron cistéctomía radical de inicio, vemos con agrado que la quimioterapia con BCG les ha brindado a nuestros pacientes la oportunidad de conservar la vejiga y evitarse la morbilidad y mortalidad de la cirugía, procedimiento por demás agresivo de primera intención para estos pacientes.

**CONCLUSIONES**

- 1.- LA RESPUESTA OBTENIDA CON EL BCG EN NUESTRO MEDIO FUE BUENA E INCLUSO SUPERIOR A LA REPORTADA TANTO EN CASOS DE PROFILAXIS COMO DE TRATAMIENTO PARA EL CANCER SUPERFICIAL DE VEJIGA.
- 2.- MORBILIDAD SIGNIFICATIVAMENTE MENOR.
- 3.- TENEMOS EN NUESTRO SERVICIO 13 PACIENTES QUE AUN CONSERVAN SU VEJIGA, SIN INDICIOS QUE AMERITEN CISTECTOMIA HASTA LAS FECHAS DE SU SEGUIMIENTO.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kelley D.R., Catalona, w.J. y cols: Prognostic value of purified protein derivative skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical BCG.  
J. Urology, 135: 268-271, 1986.
- 2.- De Kernion, J.B. Huang M.Y. y cols: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with BCG.  
J. Urology 133: 598-601, 1985.
- 3.- Morales A. Eddinger A.W: Intracavitary BCG. in the treatment of superficial bladder tumors.  
J. Urology 116: 180, 1976.
- 4.- Morales A y Nickels J.C: Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG.  
World J. Urology 3: 209, 1986.
- 5.- Morales A. y cols: Long term results and complications of intracavitary BCG. therapy for bladder cancer.  
J. Urology. 132: 457, 1984.
- 6.- Lamm, D. y cols: BCG. immunotherapy for bladder cancer.  
J. Urology 134: 40, 1985.
- 7.- Brosman, S.A: The use of BCG. in the therapy of bladder carcinoma in situ.  
J. Urology 134: 36, 1985.
- 8.- Brosman, M.S: BCG. in the management of superficial bladder cancer.  
Urology suplement 23: 82, 1984.
- 9.- Droller, M.J. y cols: BCG. in the management of bladder cancer.  
J. Urology 135: 331, 1986.
- 10.- Mark S. Soloway: Introduction an overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer.  
Urology 31: 3, 1988.

- 11.- Soloway, E.S: Selecting initial therapy for bladder cancer.  
Cancer 60 supplement 502-513, 1987.
- 12.- Soloway E.S: Intravesical therapy for bladder cancer.  
Urologic Clinics of north america 15: 4, 1988.
- 13.- Niall M. Heney: Intravesical chemotherapy; How effective is it?  
Urology 31: 3 Pag; 17-19, 1988.
- 14.- Frans M.J. y cols: BCG. vs Mitomicin intravesical therapy in superficial bladder cancer.  
Urology 31: 20 , 1988.
- 15.- Donald L. Lamm y cols: BCG immunotherapy of superficial bladder cancer.  
J. Urology 124: 38, 1980
- 16.- Donald L. Lamm y cols: Complications of BCG immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer.  
J. Urology 135: 272, 1986
- 17.- Niels Harving y cols: Positive urinary cytology after tumor resection; an indicator for concomitant carcinoma in situ.  
J. Urology 140: 495, 1988.
- 18.- Huland H. y cols: Long term mitomicin C instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma: Influence on recurrence, progression and survival.  
J. Urology 132: 27, 1984.
- 19.- Lutzeyer W. y cols: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases.  
J. Urology 127: 250, 1982.
- 20.- Prout Gr. Jr. y cols: Long term fate of 90 pts with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not thiotepa.  
J. Urology 130: 667, 1983.

- 21.- Louis R. Kavoussi y cols: Results of 6 weekly intravesical therapy BCG. instillations on the treatment of superficial bladder tumors.  
J. Urology 139: 935, 1988.
- 22.- Robert A. Badalament y cols: A prospective randomized trial of maintenance vs nonmaintenance intravesical BCG therapy of superficial bladder tumor.  
J. Clinical Oncology 5 # 3: 441, 1987.
- 23.- Ran Linn y cols: Persistent acid-fast bacilli following intravesical BCG.  
J. Urology 141: 1197, 1989.
- 24.- Farrow Utz y cols: Observations on invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder.  
Clinic oncologic 1: 609, 1982.
- 25.- Kakizoe y cols: Analysis of 90 cystic sections specimens of bladder cancer.  
J. Urology 131; 467, 1984.
- 26.- Eduardo Orihuela y cols; Toxicity of intravesical BCG its management in patients with superficial bladder tumors.  
Cancer, agosto, 326, 1987.
- 27.- Harry W. Herr y cols: Superficial bladder cancer treated with BCG. : A multivariate analysis of factors affecting tumor progression.  
J. Urology, 141: 22, 1989.
- 28.- K.J. Hastie y cols: Fractionated urinary cytology in followup of bladder cancer.  
B.J. Urology, 66: 40, 1990.
- 29.- T. Shinka A. y cols: Clinical study of prognostic factors of superficial bladder cancer treated with intravesical BCG.  
B.J. Urology, 66: 35, 1990.

- 30.- Eric O. Haaff y cols; Two courses of intravesical BCG for transitional cel carcinoma of the bladder.  
J. Urology 136: 820, 1986.
- 31.- PR. Breton y cols; Intravesical BCG. Therapy for in situ transitional cel carcinoma involving the prostatic urethra.  
J.U rology 141: 853, 1999.
- 32.- J.A. Cumming y cols: Intravesical Evans BCG in the treatment of carcinoma in situ.  
B.J. Urology, 63: 259, 1989.
- 33.- V.K. George, G.L. y cols: Tuberculous epididymo-orchitis following intravesical BCG.  
J. Urology, 66: 101, 1990.
- 34.- Melicow M.M: Intraurothelial cancer- carcinoma in situ.  
J. Urology 68, 763, 1952.
- 35.- Ismael Cosio Villegas y cols: Aparato Respiratorio, Mendez Oteo, décima edición, pages; 669- 681, 1981.
- 36.- Emil A. Tanagho y cols. Urologia General de Smith; Manual Moderno; novena edición, pag; 324-330, 1989.
- 37.- Joseph J. Kaufman M.D. Crrurent Urologic therapy; W.B. Saunders Company, 2da. Edición, pag; 288-311, 1986.
- 38.- Gutterman y cols; BCG stimulation of inmune responsiveness in patients with malignant melanoma.  
Cancer 32: 321, 1973.
- 39.- Grant R.M. y cols: Results of administering B.C.G to patients with Melanoma.  
Lancet 2: 1096, 1974.
- 40.- Pinsky y cols; Intravesical administration of BCG in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder.  
Cancer treatment rep 69: 47, 1985.