

11246

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

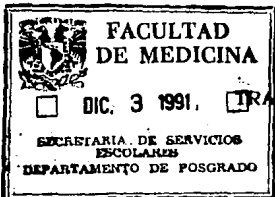
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

I S S S T E

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

**B.C.G. INTRAVESICAL EN EL CANCER
UROTELIAL DE VEJIGA. EXPERIENCIA
EN EL HOSPITAL A. LOPEZ MATEOS.**



TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL DR.

CARLOS JOSE ARIAS BENOIT

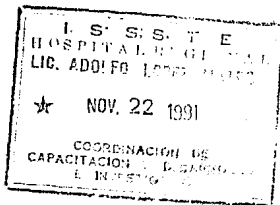
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE

UROLOGIA

MEXICO D.F. OCTUBRE DE 1991

DR. JAVIER DAVILA TORRES
COORDINADOR DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. AMADO GOMEZ ANGELES
COORDINADOR DE UROLOGIA



ISSSTE



25 NOV. 1991

Subdirección General Médica
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación
Departamento de Investigación



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 T R D U C C I O N

En las últimas décadas, la investigación en el campo de la oncología de las neoplasias urinarias, se ha visto beneficiada por la introducción de importantes adelantos y conceptos de vanguardia, tanto en el tratamiento a base de los convencionales regimenes quimioterapéuticos conocidos, como en el conocimiento de la inmunología tumoral.

Por otra parte, el hecho de que un bajo porcentaje, (10-15%), de los pacientes con cáncer urotelial superficial, lleguen a desarrollar una enfermedad invasiva o metastásica, (23), ha permitido la observación y puesta en práctica de conductas cada vez menos agresivas y que por lo mismo ofrecen al paciente una sobrevida con una calidad muy cercana a la expectativa del sujeto.

Lo enunciado hasta ahora cobra mas importancia si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer de células transicionales de vejiga, inician su enfermedad en forma superficial, correspondiéndose con valores entre setenta a ochenta por ciento (25).

Con la ayuda de la tecnología aplicada, la posibilidad de caracterizar inmunologicamente las probables tendencias a la agresividad tumoral, lográndose identificar tampranamente cuales o no serían las neoplasias con posibles conductas invasivas; dentro de estas modalidades figuran: la uroflujocitometría de ADN, para cáncer vesical, afirmándose que los tumores con células diploides o con baja proporción de células en fase S, se corresponden con grados celulares bajos y baja malignidad (8).

Igualmente la expresión de los antígenos sanguíneos en las células tumorales se ha relacionado con una conducta mas banigna (23), teniendo como experiencia que hasta un setenta y seis por ciento de las neoplasias con ausencia comprobada de estos antígenos, tienden a infiltrar el músculo a plazo de cinco años, en contraste a lo verificado en aquellos tumores donde los antígenos se hallan presente, siendo en éstos el riesgo de solo

el cinco por ciento (13).

Recientemente se han identificado varias sustancias mediante técnicas de radioinmunoanálisis, las cuales parecen expresar conductas determinadas en la evolución particular de cada neoplasia, ejemplo de ello es el factor autócrino de motilidad, presente en la orina, el cual se ha sugerido podría distinguirse entre un carcinoma con tendencia a la invasividad y el no invasor (26).

La experiencia obtenida con la gonadotropina coriónica humana, ha sido revivida por varios investigadores, y parece establecerse que es altamente predictiva de tendencias hacia la radio y quimioresistencia, así como a la agresividad tumoral, la expresión de ella en suero y orina (26).

Otros posibles marcadores estudiados y sugeridos como parámetros de seguimiento en aquellos pacientes que sean sometidos a tratamientos conservadores, son: el anticuerpo monoclonal 486 P3/12, reportándose sensibilidad de 91.8%, 89.4% y 92.9% para los grados I, II, III respectivamente, según sus autores (26).

La proteína urinaria 180 Kd cuenta entre las sustancias identificadas como posibles marcadores capaces de detectar actividad tumoral posterior a un régimen inmunoterapéutico u otras modalidades conservadoras (5).

El rastreo de todas estas sustancias enunciadas, ha sido consecuencia definitiva del conocido carácter e importancia de las bases del tratamiento que se ha seguido en las últimas décadas para las neoplasias urinarias y en particular del cáncer urotelial superficial de vejiga.

Fuê Morales y colaboradores a partir de sus ensayos en 1976, quienes demostraron la efectividad del Bacilo de Calmette Guérin (B.C.G.) en el tratamiento profiláctico del cáncer urotelial superficial de vejiga (26).

Desde sus inicios el mecanismo mediante el cual estos bacilos ejercen su acción, se pensó definitivamente en alguna forma de estimulación al aparato inmunológico, no estableciéndose con exactitud cual o cuales células, mecanismo humoral, proteínas,

etc., son los responsables primarios de su acción.

Sin embargo en investigaciones relativamente recientes parece quedar establecido que el efecto antitumoral es dependiente de las células T, y es a partir del estudio de Bohle en la Universidad de Lubeck de Alemania Federal, que se demuestra la migración masiva de células T facilitadoras hacia la mucosa y submucosa vesical neoplásica, posterior a la aplicación intravesical de B.C.G. invirtiendo así el índice de células supresoras sobre las T facilitadoras (helper). Igualmente se demostró la secreción en orina de sustancias mediadoras inmunológicas altamente efectivas tales como citokinas y monokinas (4).

En este mismo estudio se establece además histopatológicamente lo que ya se había observado en forma clínica, en relación a la no respuesta al B.C.G. intravesical en las neoplasias en estadio B, es decir con invasión muscular, Bohle demostró en sus biopsias post aplicación de B.C.G. la ausencia de células T y macrófagos en las capas musculares (4).

A partir de los resultados obtenidos por Morales se generaliza la aplicación protocolar de B.C.G. como tratamiento profiláctico posterior a la resección transuretral del tumor, no solo tomando en cuenta los resultados de Morales y colaboradores en 1976, sino debido a que un alto porcentaje de pacientes tratados con la sola resección transuretral van a presentar una segunda recidiva tumoral, se estima que entre un 65 a 85% con riesgos de hacerlo en forma de enfermedad invasiva (26).

Después de observar la respuesta a la manipulación inmunológica, surgieron las comparaciones a los regímenes clásicamente usados a base de quimioterapia intravesical, contando actualmente con minuciosas y extensas series reportadas tanto en Europa como en América donde se establece la correlación entre la respuesta inmunológica versus la quimioterapia; expresada en sobrevida, recidivas, respuesta a tratamientos de rescate, complicaciones y costos, comparando adriamicina, tiotepa y mitomicina D. Martinez Pinheiro reporta la superioridad del B.C.G. sobre la Adriamicina y Tiotepa (10, 25). Del mismo modo han sido reportadas las bajas complicaciones tanto a nivel tópico como sistémico, siendo poco

frecuentes la disuria, hematuria, molestias suprapúbicas y virtualmente ausente la necesidad de interrupción de tratamiento. En cuanto a sus efectos colaterales sistémicos, la presencia de un cuadro caracterizado por fiebre y malestar general, ha sido definido como una manifestación de tuberculosis sistémica relacionada con la absorción del medicamento. Se han descrito varios tratamientos cortos de tres días de duración y monomedicamentosos, obteniendo resultados satisfactorios en su control. Junto a la cistitis tuberculosa y sus secuelas, estas representan las mas importantes complicaciones, siendo al igual que las anteriores infrecuentes (7).

Cabe destacar ademas las posibilidades terapéuticas del B.C.G. como tratamiento de rescate en forma de una segunda aplicación semanal por seis semanas en la misma forma que el tratamiento profiláctico, pero en aquellos pacientes en quienes se demuestra una recaída tumoral despues del primer tratamiento, sin aumentar importantemente los riesgos de invasión muscular o metástasis y con altas tasas de curabilidad (6):

Finalmente ante la realidad de que permanescan por estandarizar muchos aspectos en la rutina de aplicación de los diferentes protocolos propuestos internacionalmente, tales como la dosis total ideal, el tiempo mas adecuado posterior a la resección; que no sea tan cercano para aplicarlo a una mucosa denudada que permita su absorción y por tanto con riesgos de un severo cuadro sistémico de tuberculosis; pero lo suficientemente rápido para evitar que los factores propios del huesped (promotores e iniciadores), desencadenen los mecanismos oncogénicos celulares. Motivo de discusión han sido tambien las variaciones en la efectividad de diferentes cepas utilizadas, igualmente la correlación con los diferentes factores predictivos utilizados como indicadores de la conducta neoplásica y la probable respuesta al tratamiento; quedando por responder estas interrogantes, resulta la necesidad de disponer de mayores series y mas aún la experiencia detallada en grupos específicos y con rutinas de aplicación determinadas en diferentes niveles; institucional y multicéntricos, pero sobre todo en escala

nacional, lo que definitivamente nos daría las pautas no solo para comparaciones pasivas con las diferentes series mundiales, sino como elementos estadísticos de juicio en las posibles modificaciones definitivas en tan importante armamento contra el cancer urotelial superficial.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se revisó el expediente clínico de todos los pacientes con diagnóstico de cancer vesical superficial de células transicionales vistos entre enero de 1988 a octubre de 1991, tratados con aplicación intravesical del Bacilo de Calmette Guerin, segun protocolo del "SERVICIO DE UROLOGIA DEL HOSPITAL ADOLFO LOPEZ MATEOS "del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, I S S S T E. Se aplicó una dosis total de 120 miligramos, divididos semanalmente durante seis semanas.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos y de todas las edades y cuyo tratamiento se inició la tercera semana posterior a la resección transuretral.

Se observó el tiempo libre de tumor despues del tratamiento profiláctico, y en los casos de recidiva la respuesta a un segundo ciclo, basándose en los reportes de citologias, cistoscopias y mapeos de rutina. Se incluyeron aquellos pacientes con un seguimiento mínimo de seis meses posterior a la primera aplicación, tomando en cuenta el grado histológico tumoral de ASH y la estadificación patológica antes y despues de la recidiva en quienes la presentaron .

Se incluyeron en total veinte pacientes.

R E S U L T A D O S

En nuestra serie trece de los veinte pacientes estudiados fueron de sexo masculino, representando un sesenta por ciento de la población del estudio, para un proporción hombre / mujer de uno punto ocho a uno (1.8/1).

Para los objetivos de la investigación no se cosignó tabaquismo, ingesta de medicamnetos, exposición a tóxicos industriales etc., tampoco las condiciones asociadas del paciente o antecedentes patológicos.

La edad promedio fue de sesenta y cuatro punto nueve años (64.9) con una máxima de setenta y siete (77) y mínima de cuarenta y seis (46). Se obtuvo una respuesta inicial completa de sesenta por ciento (trece pacientes), con un seguimiento promedio de 17.6 meses, máximo de 38 y mínimo de 10 meses).

Siete pacientes presentaron recidiva, conformando un cuarenta por ciento de falla en el tratamiento profiláctico, cinco de ellos con un segundo ciclo actualmente se hallan libre de tumor (seguimiento promedio de 22 meses, con márgenes de 33 a 7 meses) de los dos restantes, uno pasó a cirugía (invasor) y el otro recibiendo tratamiento de rescate en el momento del corte.

Mas de setenta por ciento de los pacientes recidivantes, lo hicieron en el primer año, con un promedio de 7 meses. No pudo establecerse correlación entre el grado tumoral de ASH y las recurrencias, de éstas hubo una grado III, dos fueron grado I y cuatro de ellas grado II.

Las complicaciones y quejas incluyeron : dos pacientes con disuria pasajera, fiebre en otros dos, posterior a la aplicación, la cual cedió al tercer día, malestar suprapúbico, dos mas refirieron nicturia importante. No se precisó en ningún caso interrupción del tratamiento.

D I S C U S I O N

La respuesta inicial completa en nuestro estudio fué de sesenta por ciento, cifra muy cercana a las reportadas en las diferentes comunicaciones mundiales basadas en muestras mayores y con seguimientos a mayor plazo, entre las que podemos citar a Lammen en 1987, con resultados de 58% en el Ca in situ, y otra de 84% en muestras generales (16).

De nuestros siete pacientes recidivantes, en cinco de ellos se ha corroborado respuesta a un segundo ciclo de rescate, para completar un 71% de respuesta en esta categoria, posterior a una falla en el tratamiento profiláctico, en relación a estos pacientes recidivantes, la experiencia publicada por Catalona, se corresponden con valores mas modestos en sus ciclos de rescate de 6 semanas, siendo de 54% el éxito obtenido, aumentando a 64% cuando se aplicó por doce semanas (9). Debe tenerse en cuenta el número de pacientes nuestros en esta categoria, así como el seguimiento promedio al momento del corte (22.5 meses).

Al igual que Coplen y colaboradores las recidivas tumorales en un alto porcentaje se presentaron en el rpimer año de seguimiento, coincidiendo nuestra experiencia con estos autores (9). Nuestros hallasgos apoyan el criterio de seguimiento estricto durante los primeros dos años, con intención de detectar tempranamente los casos de respuesta inadecuada, mas aún cuando no se cuenta con el adecuado gabinete inmunohistoquímico como la citometria y otros probables indicadores de la conducta tumoral. Se sugiere ademas la utilidad de los protocolos intensivos de aplicación mensual en el primer año, utilizado ya por otros (9).

En nuestro reporte no pudo establecerse correlación alguna entre el grado tumoral de ASH y la tendencia a la agresividad , solo uno de los pacientes que precisó un segundo ciclo fué grado III, cuatro grado II, y dos grado I. Es importante aclarar que el reporte histopatológico no fue dado por el mismo patólogo en

todo los casos.

Las complicaciones y quejas referidas fueron: disuria, febrículas, nicturia, todas de leve a moderadas, no hubo en ningún caso necesidad de interrupción de tratamiento, confirmando el carácter inocuo referido en la experiencia de Dresner, Catalana y Morales.

C O N C L U S I O N E S

Nuestra población, aunque pequeña, muestra las características de comportamiento epidemiológico habitual del cáncer urotelial de vejiga, conservando su mayor proporción en pacientes masculinos y en la quinta y sexta décadas de la vida, lo cual puede revelar tan solo la mayor exposición de tales grupos a los conocidos carcinógenos para la neoplasia, como serían el tabaco y sustancias industriales.

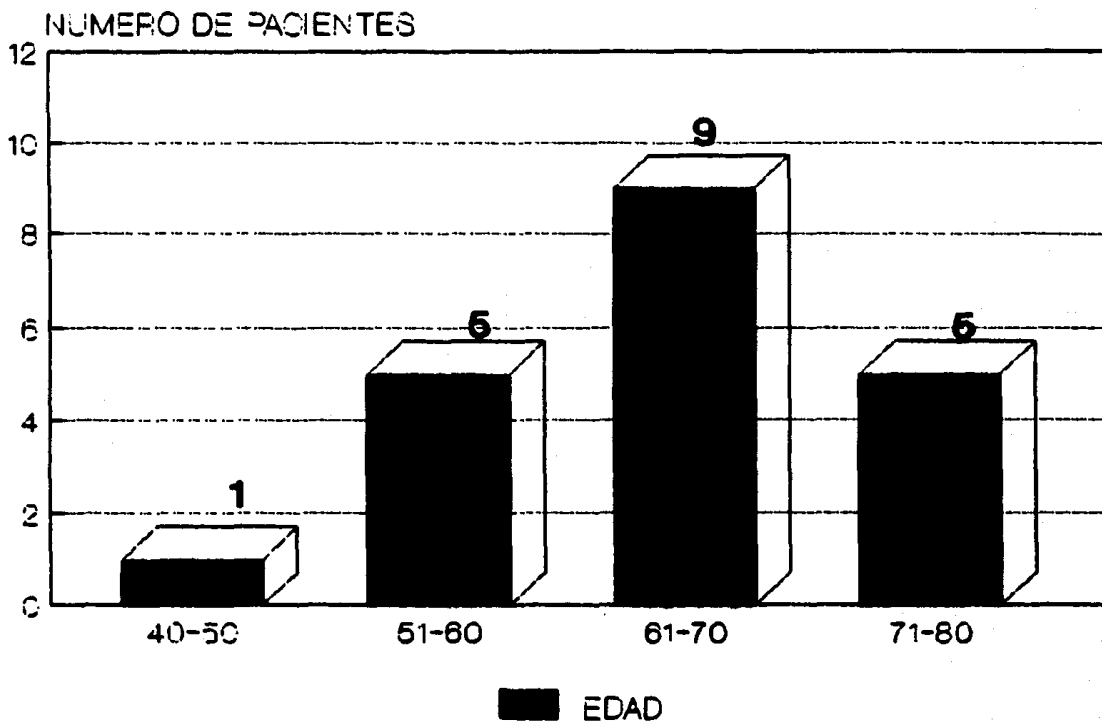
Nuestra experiencia con la aplicación intravesical de B.C.G. (objetivo del estudio), coincide muy cercanamente con los resultados reportados internacionalmente, corroborando su efectividad tanto en la modalidad profiláctica como en el tratamiento de rescate, en alto porcentaje de los pacientes.

Se sugiere la valoración de los protocolos intensivos profilácticos de aplicación mensual, ya que podrían reducir los índices de recidivas tumorales, en aquellos pacientes con riesgos aumentados, captados mediante los diferentes marcadores inmunohistoquímicos.

La realización de citologías, cistoscopias y mapeos trimestrales durante el primer y segundo año, se sugieren como conductas adecuadas, por ser este período el de mayor probabilidad en que se presenten las recaídas.

No pudo establecerse correlación predictiva entre el grado tumoral y la tendencia a la recidiva, se precisa de seguimiento a mayor plazo para extraer criterios estadísticos con significancia oncológica.

CANCER UROTELIAL SUPERFICIAL DE VEJIGA TRATAMIENTO BCG. 1988-1991



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

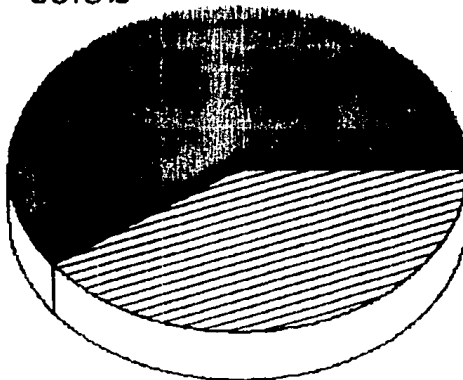
DISTRUBUCION ETAREA
ESPONENTE CLINICO. AREA NO REALIZADA

CANCER UROTELIAL SUPERFICIAL

TRATAMIENTO BCG 1988-1991

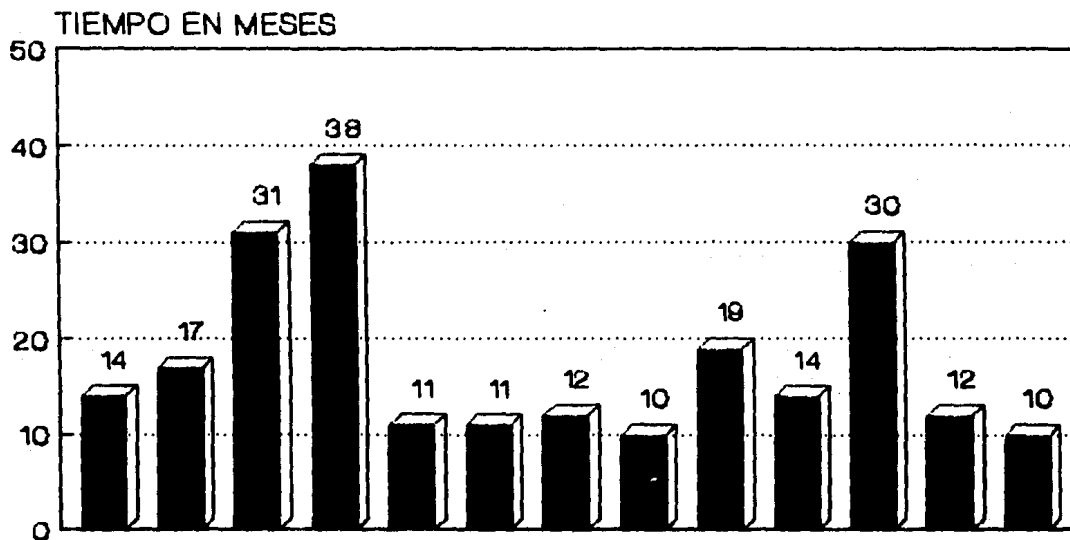
DISTRIBUCION POR SEXO

HOMBRES
60.0%



MUJERES
40.0%

RESPUESTA A BCG PROFILACTICO HRLALM. 1988-1991

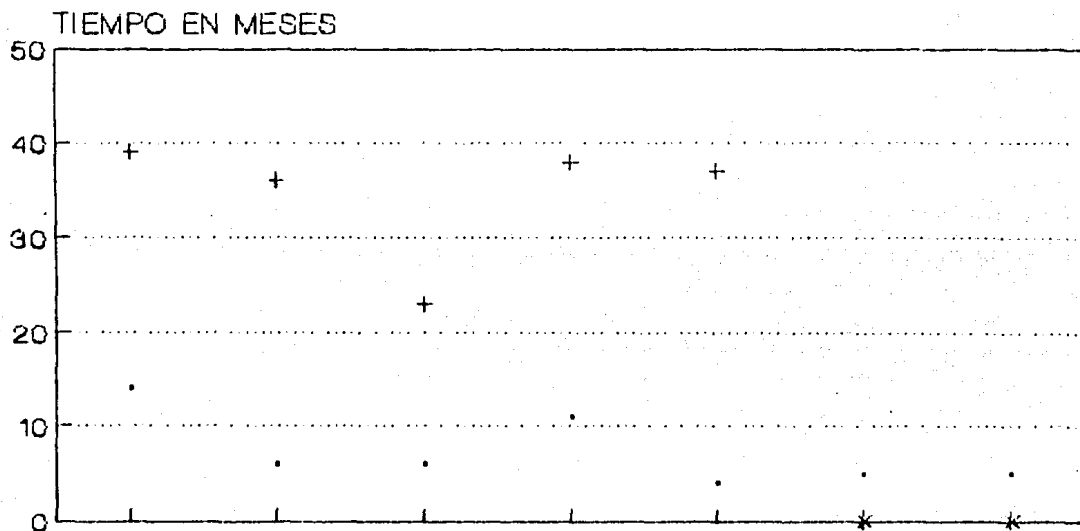


PACIENTES. RESPUESTA INICIAL COMPLETA

■ PACIENTES

EXPEDIENTE CLINICO
ARCHIVO HRLALM

RESPUESTA A BCG DE RESCATE HRLALM. 1988-1991

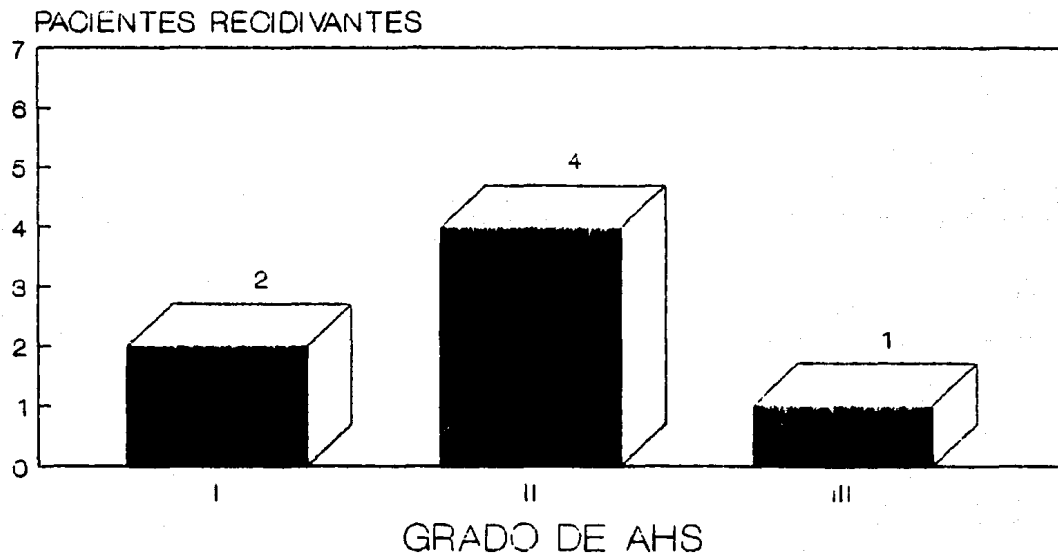


PACIENTES RECIDIVANTES

• TIEMPO DE RECIDIVA + S. LIBRE DE TUMOR * NO SEGUIMIENTO

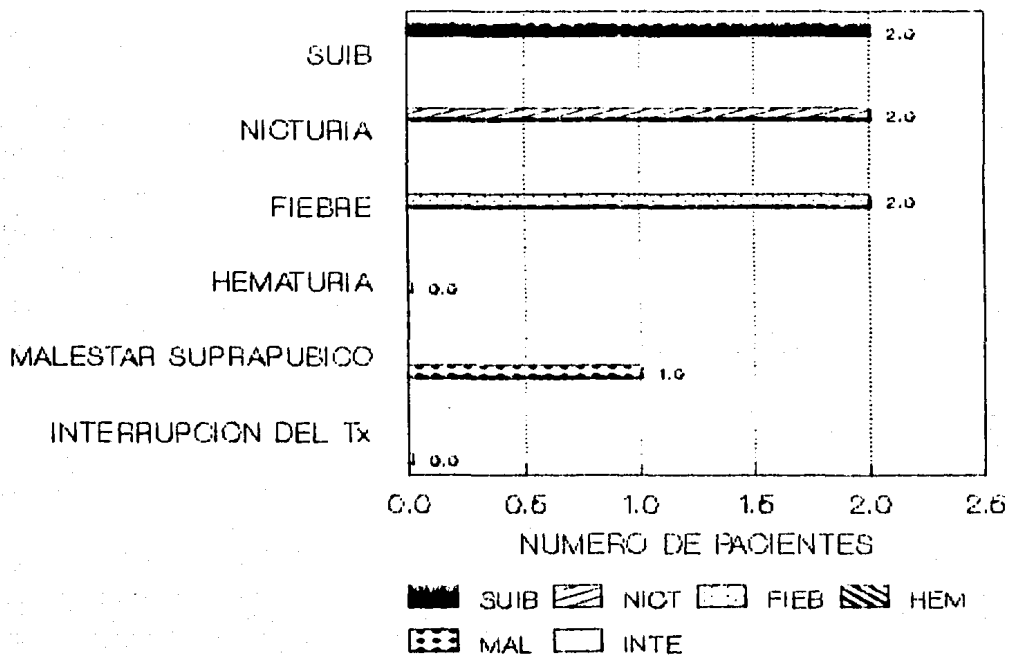
EXPEDIENTE CLINICO
ARCHIVO HRLALM

CANCER SUPERFICIAL DE VEJIGA TRATAMIENTO CON BCG. 1988-1991 GRADO DE AHS EN PACIENTES RECIDIVANTES



EXPEDIENTE CLINICO
ARCHIVO HRLALM

BCG INTRAVESICAL EN CANCER DE VEJIGA COMPLICACIONES. HRLALM 1988-1991



EXPENDIENTE CLINICO
ARCHIVO HRLALM

B I B L I O G R A F I A

- 1._Baladament R.A. y cols; Flow cytometry analysis of primary and metastasic bladder cancer. J. Urol. 143 (may) 912-16. 1990.
- 2._Benson M. C. y cols; Flow Cytometry determination of multidrug resistant phenotype in transitional cell cancer of bladder; implications and aplicaciones. J. Urol. 146 (oct) 982-84. 1991.
- 3._Bitsch M. Gregers G. Herman J. Andersen P.; Low dose intravesical heparin as profilaxis against recurrent noninvasive bladder cancer. J. Urol. 144(sep). 635-36. 1990.
- 4._Bohle A. Gerdes J. Ulmer A. Hofstetter A. Fladd H.: Effects of local B.C.G therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the wall. J. Urol. 144 (jul) 53-58. 1990.
- 5._Bohle A. Nowc Ch. Ulmer A. Mushejold J. Gerdes J. Flad H: Elevations of cytokines, interleukines and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical B.C.G immunotherapy. J. Urol. 144(jul) 59-64. 1990.
- 6._Bretton P. Herr H. Kimmel M. Whitmore W. Laudone V: The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical B.C.G. J. Urol. 143. 710-13. 1990.
- 7._Brosman S.A: Experience with B.C.G in patients with superficial bladder carcinoma. J. Urol. 128. 27-30. 1982.

- 8._Carbin B. Ekman P. Gustafson H. Christensen N. Silfsward C: Grading of human urotelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency II. Prognosis importance. J. Urol. 145 (may) 972-76. 1991.
- 9._Coplen D. Marcus M. Myers J. Ratliff T. Catalona W.: Long Term follow up of patients treated with 1 or 2,6 week courses of intravesical B.C.G. Analysis of posibles predictors of response free of tumor. J. Urol 1990. 144(sept). 652-57.
- 10._Flamm J. Bucher A. Hotl W. Albrecht W.: Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder; Adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy. A Prospective randomized trial. J. Urol. 144(aug). 260-63. 1990.
- 11._Glashman R.: A randomized control study of intravesical α -2b interferon in carcinoma in situ of the bladder. J. Urol. 144 (sep). 658-51. 1990.
- 12._Herr H. Badalament R. Amato D. Laudone V. Fair W. Whitmore W: Superficial bladder cancer treated with B.C.G. multivariate analysis of factors affecting tumor progresion. J. Urol. 141.22-25. 1989.
- 13._Huland E. Huland H. Scheneider A; Cuantitative immunocytology in the manegement of patients with superficial bladder carcinoma. A marker to identify patients who do not require prophylaxis. J. Urol. 144 (sep) 637-40. 1990.
- 14._Jacobsen A. Nesland J. Fosa S. Pettersen E. Human chorionic gonadotropin neuron specific enolase and DNA flow cytometry in patiens with high grade bladder carcinoma. J. Urol. 143. 706-9. 1990.
- 15._Kaubish S. Bert L. Reese J. Freiha F. Torti F: Stage T1 Bladder cancer : grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. J. Urol. 146(jul). 28-31. 1991.
- 16._Lamm D. B.C.G immunotherapy in bladder cancer. In urology annual. Edited by S.N. Rous, Connecticut. Apleton & Lange. Vol 1. 67. 1987.

17. Morales A. Edinger B. : Intracavitary B.C.G. in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol. 116-180. 1976.
18. Mukamel E. Vilkovsky E. Hadar H. Engestein D. Nusbaun B: Effect of intravesical B.C.G. Therapy on upper Urinary tract. J. Urol. 146; 980-38. 1991.
19. Okamura K. Miyake K. Koshikawa T. Asai J.: Growth fractions of transitional cell carcinomas of the bladder defined by monoclonal antibody KI-67. J. Urol. 144(oct). 875-78. 1990.
20. Pagano F. Bassi P. Milani C. Meneghini A. Maruzzi D. Garbeglio A: A low dose B.C.G. regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective?. J. Urol. 146 (jul). 32-35. 1991.
21. Shaaban A. Tribukait B. Fataah A. Ghoneim M.: Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with ADN flow Cytometry. J. Urol. 144(oct), 884-87. 1990.
22. Sheinfeld J. Reuter V. Melamed M. Fair W. Herr H. Whitmore W: Enhance bladder cancer detection with Lewis X antigen as marker of neoplastic transformation. J. Urol. 143 (feb). 285-88). 1990.
23. Skinner D.G. lieskovsky H: Diagnosis and management of Genitourinary cancer . W Sanders Company, Philadelphia, E.U.A. 1988; 23, 55, 83, 235, 264, 295.
24. Stanley A. Brosman P. Lamm D.: The preparation, handling and use of intravesical B.C.G for the management of state Ta, T1, carcinoma in situ and transitional cancer. J. Urol. 144 (aug). 313-15. 1990.
25. Walsh P. Gittes F. Perlmutter A. Atamey T.: Campbell Urologia. 5ta Ed. Buenos Aires; Editorial médica panamericana, 1449. 1986
26. Weiss R. Liu B. Ahlering T. Dubeau L. Droller J: Mechanisms of human bladder tumor invasion; role of protease cathepsin B. J. Urol. 144 (sep) 798-804. 1990.

27. _Zhou H. Babian J. Hong S. : A new 180 KDa Urine protein marker associated with bladder cancer . J. Urol. 144 (jul) 47-52; 1990.