



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11246
4
LE

FACULTAD DE MEDICINA



USO DE 35 MILIGRAMOS DE BACILO DE CALMETTE-GUERIN CEPA DANESA EN EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL CANCER SUPERFICIAL DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. HECTOR FIDEL CALDERON ANDRADE



ISSSTE

ASESOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO GATELL TRUJILLO
JEFF DEL SERVICIO DE UROLOGIA

MEXICO, D. F. 23 DE SEPTIEMBRE DE 1995

FALLA DE ORIGEN



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.

SUBDIRECCION DE NORMATIVIDAD ENSEÑANZA E INVESTIGACION
JEFATURA DE SERVICIOS DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
I.S.S.S.T.E.

UNIDAD MEDICA: CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
HOSPITAL GENERAL TACUBA

TITULO: USO DE 35 MILIGRAMOS DE BACILO DE CALMETTE-GUERIN
CEPA DANESA EN EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL CANCER
SUPERFICIAL DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. HECTOR FIDEL CALDERON ANDRADE

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DR. FRANCISCO GATELL TRUJILLO
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA

DR. JUAN XOCHIPILTECATL MUÑOZ
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO

PARA PRESENTARSE Y PUBLICARSE EN:

LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGIA
EL COLEGIO MEXICANO DE UROLOGIA

Para ser llenado por la Jefatura de investigación:

Fecha de recepción: Día ___ Mes ___ Año ___

Fecha de terminación: Día 3 Mes X Año 94

Fecha de aprobación: Día ___ Mes ___ Año ___

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGIA
DR. FRANCISCO GATELL TRUJILLO**



**DIRECTOR DE TESIS
DR. FRANCISCO GATELL TRUJILLO**



**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ**





**COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE CIRUGIA
DR. ROBERTO REYES MARQUEZ**



**JEFATURA
DE ENSEÑANZA**

**JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION
DRA. AURA ERAZO VALLE**



CON ESPECIAL CARIÑO A MIS PADRES

A mi **PAPA EL DR. FIDEL CALDERON HERNANDEZ, CIRUJANO UROLOGO** De 58 años de edad, quien falleció el 19 de Diciembre de 1993 a las 12:30am, de un infarto agudo del miocardio. A quien amaba con todo mi corazón y que su mas grande anhelo era que trabajáramos juntos, pero Dios quiso llevarte antes, pero de todas maneras vamos a trabajar juntos pues siempre estaras en mi corazón. A Dios nuestro señor le doy gracias por haberte tenido de mi padre y aunque solo te pude disfrutar 30 años, tus enseñanzas de buen padre, AMIGO, gran Medico, buen esposo, responsable, humano, en pocas palabras una gran persona, todo esto y muchas cosas mas las llevo dentro de mi corazón. Que el Señor Nuestro Dios te tenga en su gloria y que descanses en paz, PADRE HERMOSO. Y desde el cielo me veras recibirme de Urólogo y te sentirás tan orgulloso como yo siempre me he sentido de tí; con especial cariño par tí PAPA.

A mi **MADRE: SRA. BEATRIZ ANDRADE VIUDA DE CALDERON** A quien también amo con todo el corazón, y que me ha guiado por el buen camino, tu sueño de verme recibido de Urólogo es una realidad, y yo como único hombre de la casa siempre estaré a tu lado te quiero mucho GRAN SEÑORA. Y te doy las gracias por todo el apoyo que me has brindado.

A MI ESPOSA E HIJOS

Martha, gracias por brindarme siempre tu apoyo, y que los sacrificios hechos nos llevaron al fin del camino, ahora emprenderemos uno nuevo, el de la vida profesional y juntos podremos lograr el éxito esperado. Y recuerda eres la dueña de mi corazón: TE AMO. A mis hijos Turi y Andrea, también dueños de mi corazón, los amo.

AL DR. FRANCISCO GATELL TRUJILLO

En varias ocasiones he escuchado que usted no enseña Urología y pienso pobres, creo que están sordos y ciegos. Como usted lo ha dicho en varias ocasiones que para formar Urólogos hay que empezar por los cimientos. Maestro admiro mucho que usted vive para la medicina, su paz interior y los mas importante es que es libre pensador y eso pocas personas lo adquieren, por eso tratare de que siempre se sienta orgulloso de su alumno y siempre diré con orgullo soy GATELISTA. GRACIAS POR TODO.

AL DR. JUAN XOCHIPILTECATL

En realidad fue poco lo que lo trate, pero le doy las gracias por haberme permitido trabajar con usted en este trabajo.

AL DR. GENARO LOYO ARNAUD

Le doy las gracias y le estoy sumamente agradecido, por sus enseñanzas y por lo bien que se portó conmigo en el Hospital General "Tacuba". GRACIAS MAESTRO.

A MIS HERMANAS

Ileana, Claudia y Brenda. Gracias por su apoyo, LO LOGRE, las quiero.

A LAS PERSONAS QUE HAN PARTICIPADO EN ESTE TRABAJO

Muchas gracias y fue un placer haber trabajado con ustedes. Dr. Martín García Camilo, Dr. Isaac Grinberg Appel, Dr. Roberto Cortéz Betancourt, Dr. José Anselmo Soto.

A MIS COMPAÑEROS

Dr. Abraham Marin Bucio, Dr. Juan Carlos Angeles Fernández y el Dr. Humberto Sosa Escalante, les deseo todo el éxito del mundo y los voy a extrañar, CUIDENSE.

DR. ERNESTO NEAVE SANCHEZ

le doy las gracias por sus enseñanzas, es un excelente Urólogo Pediatra.

DR. GONZALO ARMIENTA CALDERON

Aunque su Doctorado sea en leyes, le quiero dar las gracias por su apoyo y así como lo quiso mi papa, quiero decirle Tío, que yo y mi familia lo queremos mucho.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	8
MATERIALES Y METODOS.....	9
CRITERIOS DE INCLUSION.....	10
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	10
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	11
TRATAMIENTO CON BCG.....	11
ANALISIS.....	13
RESULTADOS.....	14
REACCIONES ADVERSAS.....	17
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	1

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo en el **Servicio de Urología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"** del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, durante un periodo de **8 años (1987-1994)**. De un grupo de **80 pacientes**, con confirmación histopatológica de **Cáncer superficial de células transicionales en estado superficial de vejiga**. ("in situ", "cero" y "A"), con un rango de edad de 35 a 84 años y una media de **64.9 años** a los cuales se les dio tratamiento intravesical con el **Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)**, Cepa Danesa.

Los esquemas de tratamiento consistieron en un tratamiento corto y otro tratamiento largo. El **tratamiento corto** consiste en la administración intravesical de 35 miligramos de BCG una vez por semana por seis semanas. El **tratamiento largo** consiste en la administración intravesical de 35 miligramos de BCG una vez por semana, seguido de una vez por quincena durante seis quincenas y por último una vez al mes durante dos años.

De los 80 pacientes resecaados se encontró que los tumores multicéntricos predominaron en 42 pacientes (52.5%). El estudio histopatológico mostró que el estadio predominante fue el "cero", con 47 pacientes (58.7%). Y el análisis de las atipias celulares demostró que el grado I fue el más frecuente con 42 pacientes (52.5%).

Resultados: de los 80 pacientes, 79 fueron sometidos a un ciclo corto de BCG y se obtuvo una remisión completa en 63 (78.7%) y una recurrencia en 17 (21.2%). De las recurrencias tumorales a 13 se les dio el ciclo largo de BCG obteniendo una respuesta favorable en 10 (76.9%) y una nueva recurrencia en 4 (23.5%).

Se utilizó un grupo control del Servicio de Urología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en el cual se utilizaron 20 miligramos de BCG con mismos esquemas. Las reacciones adversas: En comparación con el grupo control fueron un poco mas: en el grupo control no se presentó fiebre mayor de 39 grados centígrados, ni hematuria microscópica. La disuria fue el síntoma predominante en ambos grupos.

INTRODUCCION

El cáncer de vejiga es uno de los cánceres genitourinarios más comunes atendidos por el urólogo. La mayoría de los cánceres de vejiga son de células transicionales (90%).

Incidencia y promedios de mortalidad

El promedio de incidencia del cáncer se define como el número de 100,000 nuevos casos diagnosticados por año. La vejiga es el sitio más común en hombres (34,500), que en mujeres (12,600). 1) En hombres, el cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar de todas las neoplasias después del cáncer de próstata, pulmón y colorectal y constituye el 10% de todos los casos de cáncer (Silverberg y cols., 1990). En mujeres, ocupa el octavo lugar en frecuencia de todos los cánceres, ocupando el 4% de todos los cánceres (Silverberg y cols., 1990).

El promedio de mortalidad del cáncer se define como el número de muertes ocurridas por cada 100,000 personas por año. Se estima que en 1990, hubo 10,200 muertes por cáncer, siendo 6,900 hombres y 3,300 mujeres (1987 Estadísticas de Cáncer Anual). Esto coloca en cuarto lugar al cáncer de vejiga en muertes en el hombre después del cáncer de pulmón, próstata y colon rectal. Siendo el 5% de todas las muertes en hombres por cáncer. (Silverberg y cols., 1990). En las mujeres ocupa el 3% de todas las muertes por cáncer. (Silverberg y cols., 1990). Desde la década de los cincuentas, la incidencia del cáncer de vejiga a aumentado anualmente en un promedio del 0.8% (1987 Estadísticas del Cáncer Anual). Ha habido un descenso en el promedio de la mortalidad del 33% (1987 Estadísticas del Cáncer Anual) por año desde los cincuentas y esto es debido a que hay mejores métodos diagnósticos por lo que se diagnostican más tempranamente.

Edad

Aunque el cáncer de vejiga se puede presentar a cualquier edad -hasta en los niños- es generalmente un padecimiento de los adultos con una edad mediana de 67 a 70 años.

ETIOLOGIA

Los factores que se ha reportado están causalmente relacionados con el cáncer de vejiga son la exposición ocupacional a químicos, como el fumar cigarros, café, analgésicos y azúcar artificial.

PATOLOGIA

El 90% de los cánceres de vejiga son carcinomas de células transicionales (Koss, 1975). Los carcinomas de células escamosas ocupan del 3 al 7% (Kantor y cols., 1988; Koss, 1975). Los adenocarcinomas ocupan menos del 2% (Kantor y cols. 1988). Carcinomas indiferenciados menos del 1%. Y los tipos raros que incluyen carcinoma sarcomatoide, carcinoma de células pequeñas y el linfoepitelioma (Young y cols., 1989).

El carcinoma de células transicionales se manifiesta por una variedad de patrones de crecimiento del tumor, papilar, sésil, infiltrante, nodular, mixto, y de crecimiento plano intraepitelial. (Mostofi, 1954). El carcinoma de células transicionales se presenta más frecuentemente en el trigono, base y paredes laterales, aunque puede presentarse en cualquier, localización de la vejiga. Como el 70% de los tumores de la vejiga son papilares, el 10% son nodulares, y el 20% son mixtos.

GRADOS DEL TUMOR

No hay un sistema de grados del tumor de vejiga bien definido. Los sistemas más comúnmente usados están basados en el grado de anaplasia células del tumor (Broders, 1922; Koss, 1975; Mostofi y cols., 1973), y estos son en 3 grados o grado I es bien diferenciado, o grado II es moderadamente diferenciado y grado III es mal diferenciado.

HISTORIA NATURAL

Aproximadamente el 70% de los cánceres de vejiga son de bajo grado y superficiales. La mayoría de los pacientes presentan recurrencias después de la resección transuretral (Althausen y cols., 1976; Fitzpatrick y cols., 1986; Gilbert y cols., 1978; Malmstrom y cols., 1987). Usualmente tumores que son bien

diferenciados y superficiales al ser diagnosticados permanecen así el resto de la vida del paciente. De éstos, el 25% presenta recurrencias con un grado tumoral más alto (Gilbert y cols., 1978). La mayoría de las recurrencias son probablemente nuevos tumores que se presentan en otras áreas del urotelio displásico, pero una proporción significativa de recurrencias verdaderas bien puede ser el resultado de tratamientos inadecuados o de implantaciones de células tumorales (Page y cols., 1978).

Del 10 al 15% de los tumores superficiales presentan subsecuentemente cáncer invasivo o metastásico (Althausen y cols., 1976; Lutzeyer y cols., 1982).

INDICADORES DE PRONOSTICO

Parámetros Clinicopatológicos en el cáncer superficial de vejiga.

Los parámetros de pronósticos de más ayuda clínica para la recurrencia del tumor y la subsecuente progresión en el paciente con tumor superficial son: el grado, la penetración, la invasión linfática, el tamaño, la displasia urotelial o carcinoma in situ, configuración papilar o sólida, multifocalidad, frecuencia en las recurrencias y la edad del paciente (Fitzpatrick y cols., 1988; Wolf y Hojgaard, 1983). El más importante de todos estos son el grado, el estadio y la presencia de carcinoma in situ.

La recurrencia del tumor y el promedio de progresión es más alto en pacientes con tumores 1.- de más de 10 gramos 2.- multifocales (Fitzpatrick y cols., 1986), 3.- de alto grado (Honey y cols., 1983), 4.- con invasión a la lamina propia (Dalesio y cols., 1983), 5.- que invadan los espacios linfáticos (Anderstrom y cols., 1980), 6.- los asociados a una severa displasia urotelial o carcinoma in situ (Althausen y cols., 1976). En los pacientes con T1, tumores grado III, una tercera parte tuvieron progresión tumoral (Gilbert y cols., 1978; Jakse y cols., 1978).

En pacientes con carcinoma in situ un factor importante de pronóstico es la presencia de síntomas irritativos (frecuencia, urgencia, disuria). Otro factor importante es su extensión; aquéllos con invasión focal tienen mejor pronóstico que aquellos con invasión difusa. (Althausen y cols., 1976).

MANEJO DEL CANCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

Resección transuretral o fulguración

La mayoría de los pacientes con cáncer superficial de vejiga pueden ser adecuadamente tratados con resección transuretral o fulguración. El promedio de

sobrevida de estos pacientes es excelente (aproximadamente el 70% a 5 años). (Barnes y cols., 1967; Nichols y Marshall, 1956). Mientras que el 10 a 15% requirieron de una terapia intravesical.

La probabilidad de que un tumor inicialmente confinado a la mucosa invada el músculo es de un 46%. En pacientes en estadio T1 se debe contemplar la posibilidad de tumor potencialmente agresivo, particularmente si es de grado alto (Abel y cols., 1988).

SISTEMA DE ESTADIFICACION DEL CANCER DE VEJIGA

HALLAZGOS	JEWETT- STRONG- MARSHALL	1987 UICC
Biopsia sin tumor	O	T0
Carcinoma in situ	O	Tis
Tumor no invasivo papilar	O	Ta
Invasión submucosa	A	T1
Invasión al musculo superficial	B1	T2
Invasión al musculo profundo	B2	T3A
Invasión a la grasa perivesical	C	T3B
Invasión a órgano contiguo	D1	T4
Mets a nódulos linfáticos regionales	D1	N1-3
Mets a nódulos linfáticos yuxtaregionales	D2	----
Mets a distancia	D2	M1

Comparación de los agentes quimioterapéuticos intravesicales

Todos los agentes de quimioterapia intravesical tienen casi la misma efectividad (Newling, 1990). La posible excepción reportada es para la mitomicina que puede ser marginalmente superior a de la tiotepa en el tratamiento de los tumores en estadio Ta (Heny y cols., 1988). El promedio de respuesta completa con agentes quimioterapéuticos intravesicales varía entre 33 y 57% cuando se trata de carcinoma *in situ*. Cuando se usa como profilaxis para recurrencia de tumor, el promedio de recurrencia se reduce hasta el 30-44%.

La combinación de la quimioterapia intravesical con mitomicina C y doxorubicina no fue tan efectiva para las recurrencias (Ferraris, 1988 Fukui y cols 1989). No hay evidencias de que la quimioterapia intravesical tenga un impacto significativo en la prevención de recurrencias.

Interferón intravesical

El interferón intravesical tiene propiedades antiproliferativas e inmunoestimulantes. Ha sido probado como agente anticarcinógeno, incluyendo tumores de vejiga (Williams, 1988). Torti y cols (1988), reportaron acerca de el interferón intravesical como terapia sin excisión quirúrgica, dando como resultado un 25% de regresión completa en pacientes con tumores papilares, y esta se mantuvo únicamente en la mitad de los pacientes. Con el interferón hubo una regresión completa del carcinoma *in situ* en una tercera parte de los pacientes, pero también solo la mitad (16%) tuvo una respuesta duradera. De éstos, el 12% de tumores papilares residuales y el 16% de carcinoma *in situ*, esto es substancialmente más bajo que lo reportado con quimioterapia o BCG intravesical. Son necesarios más estudios comparativos con interferón intravesical para los tratamientos ya establecidos del cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial.

Terapia intravesical del Bacillo de Calmette-Guérin (BCG)

El BCG es una cepa atenuada del *Mycobacterium bovis* que tiene efecto estimulante sobre la repuesta inmune. El BCG esta siendo administrado intravesicalmente para tratar el cáncer superficial de vejiga, y es el agente intravesical más efectivo (Catalona y Ratliff, 1990; Martinez-Piñeiro y cols., 1990). Morales y cols., (1976) fueron los primeros en administrar en humanos el BCG, usando la cepa de Armand Frappier tanto intravesical (120mgs en 50ml de solución salina) como intradérmica (5mgs) una vez por semana durante seis semanas. Subsecuentemente varios estudios han verificado la eficacia del BCG intravesical. (Revisión por Catalona y Ratliff, 1990). Comúnmente se administra bajo 3 parámetros clínicos (1) Profilaxis en pacientes libres de tumor, (2) Tratamiento de tumores residuales en pacientes con carcinoma papilar de células transicionales y (3) Tratamiento del carcinoma *in situ*.

Se han utilizado varias cepas de BCG Danesa*, Armand Frappier, Tice, Connaught, Glaxo (Evans), Tokyo, Dutch (RIVM), y Moreau. Todas son derivadas de la cepa original producida por el Instituto Pasteur. Sin embargo algunas dudas existen sobre la eficacia de las cepas de Glaxo y Dutch. La viabilidad y la densidad del organismo de BCG por miligramo de la vacuna pueden variar con la cepa (Cummings y cols., 1989; Kelley y cols., 1985). Se ha administrado el BCG oralmente, intradérmica e intravesical; todas aparentemente son efectivas, sin embargo, se ha demostrado que, por un lado, la inmunización intradérmica no es necesaria, y por otro lado, que la vía de administración oral no es efectiva (Lamm y cols., 1990). La inyección intralesional de BCG puede desencadenar efectos severos tóxicos de tipo anafiláctico (Martinez-Piñeiro y Muntanolona, 1977).

Estudios prospectivos han demostrado la efectividad del BCG en la profilaxis de la recurrencia tumoral (Brosman, 1982; Lamm y cols., 1980; Pinsky y cols.,

1982). El BCG es efectivo en los pacientes que no respondieron a la aplicación intravesical de tiotepa (Brosman, 1982, 1984; Netto y Lemos, 1983; Schellhammer y cols., 1986).

El BCG se ha utilizado en casos de tumores no reseccables, aunque no se debe de considerar como un sustituto de la resección (Brosman, 1984; Coplen y cols., 1990; de Kernion y cols., 1985; Morales y cols., 1981; Schellhammer y cols., 1986). Todos los estudios mostraron una respuesta completa del 58%, y en los pacientes con tumores de bajo grado la respuesta fue mayor (Morales y cols., 1981). Aun cuando morales y Cols. inician el tratamiento intravesical 10 días después de la resección, la mayoría de los autores coinciden en recomendar el inicio del tratamiento 2 semanas después de la resección a fin de evitar complicaciones severas. El BCG probablemente sea el tratamiento intravesical mas útil para los pacientes con carcinoma *in situ* (Coplen y cols., 1990; deKernion y cols., 1985; Herr y cols., 1986; Lamm y cols., 1982).

La irritación vesical probablemente es el efecto secundario más importante de la terapia intravesical con BCG, se puede resolver con oxybutinina (5mgs tid) y fenazopiridina (200mgs tid). Otros síntomas en orden decreciente de frecuencia son: disuria (91%), frecuencia urinaria (90%), hematuria (46%), fiebre (24%), mialgias (18%), nauseas (8%), calosfríos (8%), artralgias (2%), y prurito (1%). La prostatitis granulomatosa también se presenta frecuentemente después de la terapia intravesical con BCG (Oates y cols., 1988). A la sintomatología muy severa se le dió tratamiento con antifímicos (6%) (Lamm y cols., 1986). La BCGitis sistémica se piensa que fue la responsable de varias muertes durante el tratamiento (Doresiewicz y cols., 1990; Rawls y cols., 1990). Es por eso que se recomienda que a todo paciente que presente fiebre persistente por más de 48 horas y que no respondan a los antipiréticos se debe de iniciar manejo con isoniazida, 300mg al día, más piridoxina, 50mg al día, y si a pesar de estas drogas los síntomas persisten, se les debe de agregar rifampicina, 600mg al día y ethambutol, 1200mg al día (Steg y cols., 1989).

La terapia intravesical con BCG se piensa que tiene efectos antitumorales por medio de un mecanismo inmune (Catalona y Ratliff, 1990; Kavaussi y cols., 1990).

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la eficacia de la cepa Danesa del Bacilo de Calmette-Guérin.
-

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Comprobar la efectividad de la cepa Danesa a dosis bajas para el tratamiento del cáncer de células transicionales.
 - 2) Reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento con BCG intravesical como; disuria, fiebre, irritación vesical, náuseas, mialgias, artralgias, hematuria.
 - 3) Determinar cuáles son los efectos colaterales a largo plazo del tratamiento con BCG intravesical del cáncer de células transicionales en estadio superficial de vejiga.
-

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, experimental y comparativo en el Servicio de Urología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" durante los últimos 8 años (1987 a 1994), donde que se incluyen a 80 pacientes cuyos reportes histopatológicos fueron de cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial ("in situ", "0", y "A").

La información se obtuvo mediante un protocolo para el tratamiento del cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial, además de una cédula de recolección de datos que incluyó: Nombre, edad, número de expediente, número de piezas patológicas, historia clínica que reporta antecedentes de exposición a agentes carcinógenos, inicio de la sintomatología, tiempo de evolución, tipo de lesión, sitio de lesión, fecha de resección transuretral de lesión vesical, palpación bimanual, reporte de presentación en sesión conjunta con los Servicios de Urología y Patología, inicio del tratamiento del BCG y sintomatología después de la aplicación del BCG.

A los pacientes del grupo control también del servicio de Urología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" se les administraron 20 miligramos de BCG cepa Danesa diluida en 30 mililitros de solución fisiológica al 0.9% con los mismos esquemas de tratamiento, en el que se pretende únicamente dos cosas 1) Mejorar o igualar la respuesta para prevenir la recurrencia y progresión tumoral; y 2) disminuir las reacciones adversas.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Tumores en estadio superficial "in situ", "O", y "A".
 - 2) Tumores únicos o multicéntricos.
 - 3) Tumores primarios o recurrentes con o sin tratamiento previo.
 - 4) Grado de diferenciación celular del I al III (Ash).
 - 5) Edad de 30 a 85 años.
-

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Falta de datos en el expediente.
 - 2) Pacientes inmunocomprometidos, con tratamiento de esteroides, quimioterapia sistémica y diabéticos insulino dependientes.
 - 3) Pacientes con carcinoma de vejiga de células transicionales en estadio profundo (B1, B2, C, D1, D2).
 - 4) Cuando el estudio histopatológico revela asociación con otra estirpe histológica del cáncer diferente del de células transicionales.
-

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1) Tuberculosis pulmonar.
 - 2) Estenosis de uretra.
 - 3) Traumatismos de uretra.
 - 4) Infecciones venéreas.
 - 5) Incontinencia urinaria.
 - 6) Vejigas hiperrefléxicas.
-

TERAPIA CON BACILO DE CALMETTE-GUERIN

Se aplica el BCG intravesical a los pacientes dos semanas después de la resección transuretral del tumor que el reporte histopatológico sea de cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial ("in situ", "O", y "A"). Se utiliza la cepa Danesa a 35 miligramos diluida en 60 mililitros de solución fisiológica al 0.9%, (cada ampula contiene 5 miligramos de bacilos vivos atenuados).

La aplicación se lleva a cabo con un equipo de lavado en donde se prepara la vacuna y la instalación intravesical con una sonda de nelaton 18Fr y jeringa de asepto, se efectúa asepsia y antisepsia y se lubrica la sonda que se pasa intrauretralmente, por gravedad se instila la vacuna. Se le indica al paciente que no orine hasta pasadas dos horas advirtiéndole previamente de los efectos adversos y cuales son los síntomas y signos a los que debe de prestar especial atención. Se utilizan dos esquemas uno corto y otro largo los cuales se describen a continuación.

Esquema corto: Consiste en una aplicación intravesical de 35 miligramos de BCG una vez por semana durante seis semanas, se utiliza en los pacientes que inicialmente han sido diagnosticados con cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial y en aquellos que ya habían sido diagnosticados pero que recibieron tratamiento con quimioterapia intravesical y que recidivaron, también en los que ya se les había resecaado la lesión vesical y que no recibieron tratamiento intravesical y presentaron recidiva.

Esquema largo: Este consta de una aplicación intravesical de 35 miligramos de BCG una vez por semana durante seis semanas, seguido de una vez a la quincena durante seis quincenas y por último, una vez al mes durante dos años. Este mismo esquema se utiliza en aquellos pacientes con carcinoma *in situ* y en los que presentaron recidiva tumoral del cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial.

El seguimiento: Consiste en ambos esquemas en controles cistoscópicos y citológicos cada 3 meses durante dos años, posteriormente citologías urinarias cada 3 meses y cistoscopias cada 6 meses por un año, por último, con controles citológicos cada 6 meses de por vida. A esto se agregan exámenes de laboratorio como el examen general de orina, cultivo de orina, biometría hemática, química sanguínea. Exámenes de gabinete como la urografía excretora cada 6 meses en los primeros dos años para evaluar el tracto urinario superior y descartar invasión y la tomografía axial computada abdominopélica con y sin medio de contraste para descartar metástasis.

ANALISIS

Se estudiaron un total de 80 pacientes, en un periodo de 8 años (1987-1994), con un rango de edad de 35 a 84 años y una media de 59.5 años, la moda se presentó en los 60 años de edad: El promedio de diagnóstico fue de 6 meses, el signo más frecuente fue la hematuria monosintomática en 68 pacientes (85%).

El estudio que confirmó la lesión vesical fue la cistoscopia en 79 pacientes (98.7%), y la citología urinaria fue positiva en un 100%. En el estudio cistoscópico se describió detalladamente el sitio y número de lesiones (gráfica 1), posteriormente se llevó a cabo la resección.

Algo que hay que tomar en cuenta en el estudio endoscópico preoperatorio, es el tamaño del tumor (gráfica 2).

El tamaño de tumor vesical que predominó, fue entre 1 y 5 centímetros; los que le siguen son los mayores de 5 centímetros, y por ultimo los menores de 1 cm.

A todos los pacientes se les realizó toma de biopsias en frío en el antetrígono, retrotrígono, fondo, pared lateral izquierda, pared lateral derecha y techo, así como al rededor de la lesión, esto para determinar la presencia de atipias y displasias uroteliales.

En el momento de la resección transuretral se realizaron cortes profundos cortes y toma de biopsias vesicales en frío (antetrígono, retrotrígono, fondo, techo y paredes laterales).

La pieza patológica se puso en formol y después fue llevada al laboratorio, en donde se incluyo en parafina para posteriormente ser teñida con hematoxilina-eosina.

La clasificación usada para la estadificación del tumor es la descrita en la pagina 5, (Jewett-Strong-Marshall), los resultados se presentan en la (gráfica No. 3). Los tumores, además de estadificarlos fueron evaluados en relación al grado de indiferenciación celular y para esto se utilizó la clasificación de Ash: el grado I corresponde a bien diferenciado, el grado II a moderadamente diferenciado y el grado III a mal diferenciado (gráfica No. 4).

RESULTADOS

De los 80 pacientes a 79 se le inició con esquema corto de BCG intravesical obteniéndose los siguientes resultados (cuadro No. 1).

DESPUES DE UN CICLO CORTO DE BCG

RESPUESTA	PACIENTES	PORCENTAJE
REMISION COMPLETA	62	78.4%
RECURRENCIA	17	21.5%
TOTAL DE PACIENTES	79	98.7%

CUADRO #1

Se obtuvo una remisión del tumor, con un promedio de 96 meses y una media de 48 meses.

En los 17 pacientes que recurrieron hubo un ligero predominio en los estadios "CERO" sobre los tumores en estadio "A" como se observa en el (cuadro No. 2).

ANALISIS DE LAS RECURRENCIAS

ESTADIO	PACIENTES	PORCENTAJE
"CERO"	10	12.6%
"A"	7	8.8%
TOTAL DE PACIENTES	17	21.5%

CUADRO #2

El predominio en el estadio "CERO" sobre el estadio "A" se debió principalmente a que estos pertenecían al grupo de tumores multicéntricos. Estos pacientes fueron considerados de alto riesgo de recidiva. En la gráfica No. 5 se expone la asociación entre el estadio y la multicentricidad.

En el periodo de seguimiento se observó que la gran mayoría recidivaron después del tratamiento corto de BCG; en estadio "CERO" 1 paciente recidivó a los 3 meses, 6 a los 6 meses, 3 a los 12 meses. En estadio "A" 3 pacientes a los 6 meses, 4 a los 10 meses. (gráfica No.6)

Estos pacientes fueron reevaluados mediante citología, estudio cistoscópico, ultrasonograma vesical, urografía excretora, tomografía axial computarizada abdominopélvica con y sin medio de contraste, gammagrama hepatoesplénico y rastreo óseo, todo esto para descartar metástasis a distancia. Después de la efectúa resección transuretral de la lesión vesical, se tomaron biopsias en frío del antetrígono, retrotrígono, fondo, techo y paredes laterales, esto se envió a patología para que se determinara un nuevo estadio histopatológico.

Los resultados de las 17 recurrencias que se observaron son: de 10 pacientes en estadio "CERO" 7 pasaron a estadio "A"; y de 7 de estadio "A" inicialmente 4 pasaron a estadio "C" los 6 pacientes restantes permanecieron en su mismo estadio (cuadro #3).

ANALISIS DE PROGRESION

ESTADIO INICIAL	CAMBIO DE ESTADIO	PORCENTAJE
"CERO" 10 PACIENTES	7 pacientes a "A"	8.8%
"A" 7 PACIENTES	4 pacientes a "c"	5%

CUADRO #3

A los 6 pacientes que recurrieron pero permanecieron en su mismo estadio y a los 7 pacientes que progresaron de estadio "CERO", se les administró tratamiento largo de BCG.

A 4 pacientes que progresaron en estadio "C" fueron excluidos de este protocolo y pasaron a radioterapia (cuadro #4).

TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS
--

ESTADIO	PACIENTES	PORCENTAJE
B.C.G. CICLO LARGO	13	76.4%
RADIOTERAPIA	4	23.5%
TOTAL	17	100%

CUADRO #4

En los 13 pacientes tratados con esquema largo de BCG, se obtuvieron los siguientes resultados después de un periodo de seguimiento de 6 a 46 meses con una media de 24 meses: el 69.2% de los pacientes remitieron por completo y el 30.7% presentaron recidiva tumoral (cuadro No. 5).

DESPUES DE UN CICLO LARGO DE BCG

RESPUESTA	PACIENTES	PORCENTAJE
REMISION COMPLETA	9	69.2%
RECURRENCIA	4	30.7%
TOTAL	13	100%

CUADRO #5

REACCIONES ADVERSAS

El mayor problema de la BCG son sus reacciones adversas que en frecuencia son relativamente importantes, que llevan al paciente en abandonar el tratamiento.

Por nuestra parte sólo evaluaremos aquéllas que se presentan con mayor frecuencia (cuadro No.6).

REACCIONES ADVERSAS

TIPO DE REACCION	PACIENTES	PORCIENTO
DISURIA	30	37.5%
HEMATURIA	6	7.5%
FIEBRE MAYOR 39oC	1	1.2%
CONTRACTURA VESICAL	0	0%
BCGitis AL S.N.C.	1	1.2%

CUADRO #6

Como se observa en el cuadro anterior la disuria fue la reacción secundaria mas frecuente, pero ello no fue motivo para que los pacientes abandonaran el tratamiento con BCG. Esta se observó con mayor frecuencia en los pacientes que fueron tratados con esquema largo. La disuria creemos que se debe principalmente a la reacción inflamatoria generalizada que causa la BCG a la mucosa vesical.

En 3 pacientes que presentaron hematuria fue de tal magnitud que hubo necesidad de transfundir de 3 a 5 unidades de concentrado globular.

Sólo un paciente presentó reacción grave esto es, una BCGitis* al sistema nervioso central. Consideramos que la génesis de esta situación lamentable tuvo que ver que la uretra en el momento de la aplicación del BCG estuviera lesionada. Este paciente se manejo con triple esquema de antituberculosos, HAIN, Rifampicina y Etambutol por espacio de 6 meses. La única sintomatología que presentó el paciente fue diplopia por afección del VI par craneal debido a la meningitis tuberculosa y el diagnóstico se hizo mediante estudio de líquido cefalorraquídeo y tomografía axial computarizada de cabeza.

La fiebre es debida principalmente a la liberación de pirógenos endógenos y a la penetración de los bacilos dentro del torrente circulatorio; un paciente presentó fiebre mayor de 39 grados centígrados y se le dió antipirético cedió en las primeras 24 horas.

*BCGitis indica que existe bacteremia por el Bacilo de Calmette-Guérin.

DISCUSION

La BCG es el agente intravesical más efectivo (Catalona y Ratiff, 1990; Martinez-Piñeiro y cols., 1990), para el tratamiento del cáncer de vejiga de células transicionales en estadio superficial. Además es efectiva en los pacientes que no respondieron a la aplicación intravesical de tiotepa (Brosman, 1982, 1984; Netto y Lemos, 1983; Schellhammer y cols., 1986). Las razones por que el tratamiento inicial fallo, puede ser debida a la inmunocompetencia del individuo, o en la potencia de la vacuna, o a ambas (Kelly y cols., 1985). La BCG puede presentar efectos tóxicos severos por una absorción sistémica del BCG por lo que no se recomienda que se aplique el tratamiento a los siguientes pacientes 1) Inmunocomprometidos 2) Cateterización traumática y 3) Cistitis. Estas se puede resolver con la detección y tratamiento oportuno de la BCGitis. El 95% de los pacientes no presentan reacciones adversas severas (Lamm y cols., 1992).

De todos los estudios que se han efectuado se ha encontrado que los síntomas mas frecuentes son la disuria y la frecuencia urinaria, por lo que se cree que bajando la dosis de BCG intravesical, se pueden tener los mismos resultados que las dosis altas, pero también menos reacciones adversas (Morales y cols., 1992).

En el servicio de Urología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" se trataron de solventar estos problemas, aplicándole a los pacientes 35 miligramos de BCG intravesical y observando que las reacciones adversas fueron menores a lo reportado por otras Instituciones en el país, y esto se debe a que las demás instituciones del país utilizan 120 miligramos de BCG intravesical cepa Danesa, por lo que se inició en Diciembre de 1993 un grupo control del Servicio de Urología del "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre", este grupo consta de 17 pacientes con un seguimiento de 11 meses, los miligramos utilizados por este grupo control fueron 20 miligramos de BCG intravesical cepa Danesa con mismos esquemas de tratamiento.

Comparándolos después de un esquema corto se observaron los siguientes resultados cuadro No. 7.

REMISION INDUCIDA POR BCG ENTRE DIFERENTES AUTORES

REFERENCIA	TOTAL DE PACIENTES	REMISION COMPLETA	PORCENTA JE
MORALES, 1992	48	18	37.5%
BROSMAN, 1985	33	31	94%
MENDOZA, 1993	59	43	72%
GATELL, 1994	80	63	78.7%
*GATELL, 1994	17	14	82.3%

* Grupo control.

CUADRO #7

Todos estos autores utilizaron el tratamiento corto de BCG, pero con diferentes dosis y diferentes cepa. Morales y cols., 1992 utilizaron en ese grupo 60 miligramos de cepa Armand Frappier con 37.5% de remisión completa, pero en su estudio él vio que las reacciones adversas fueron mínimas, a los pacientes que recidivaron les dio tratamiento corto con 120 miligramos.

Brosman, y cols., 1985 utilizaron la cepa Tice con 50 miligramos con una remisión completa del 94%. Mendoza y cols., 1993 tienen una remisión completa del 72% y utilizan la cepa Danesa 120 miligramos. Y por último nosotros que utilizamos 35 miligramos con una remisión completa del 78.7% y en el grupo control de 20 miligramos con una remisión completa del 82.3% ambos grupos se utiliza la cepa Danesa.

**PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS INDUCIDAS POR
BCG EN DIFERENTES AUTORES**

	<i>DISURIA</i>	<i>HEMATURIA</i>	<i>FIEBRE</i>	<i>OTROS</i>
MENDOZA Y COLS	27%	4%	1.3%	1.3%
*GATELL Y COLS	47%	17.6%	23.5%	5.8%
GATELL Y COLS	37.5%	7.5%	1.2%	1.2%

*Grupo control

CUADRO #8

La comparación de las reacciones adversas sólo se hacen entre las del país, ver el cuadro No.8, ya que es con la misma cepa, y la población es similar.

La disuria entre el grupo control es casi similar, la de Mendoza y cols., 1993 es menor, nos queda un poco de duda si el porcentaje dado por el Dr. Mendoza sea cierto pues todo lo reportado en la literatura es el síntoma más frecuente, además también puede estar influenciado por la susceptibilidad del paciente, su personalidad o la interpretación del significado que le da. Tratamos de descartar que este síntoma fuera por la aplicación de la sonda transuretral por lo que a 20 pacientes asintomáticos se les aplicó sonda transuretral y sólo el 10% presentó disuria.

En relación a la hematuria el grupo de Mendoza y cols, y de Gatell y cols el porcentaje es muy parecido pero en grupo control de Gatell y cols, el porcentaje es mayor.

El porcentaje en que se presentó la fiebre en los grupos de Gatell y cols es muy similar, pero el de Mendoza y cols, es mayor.

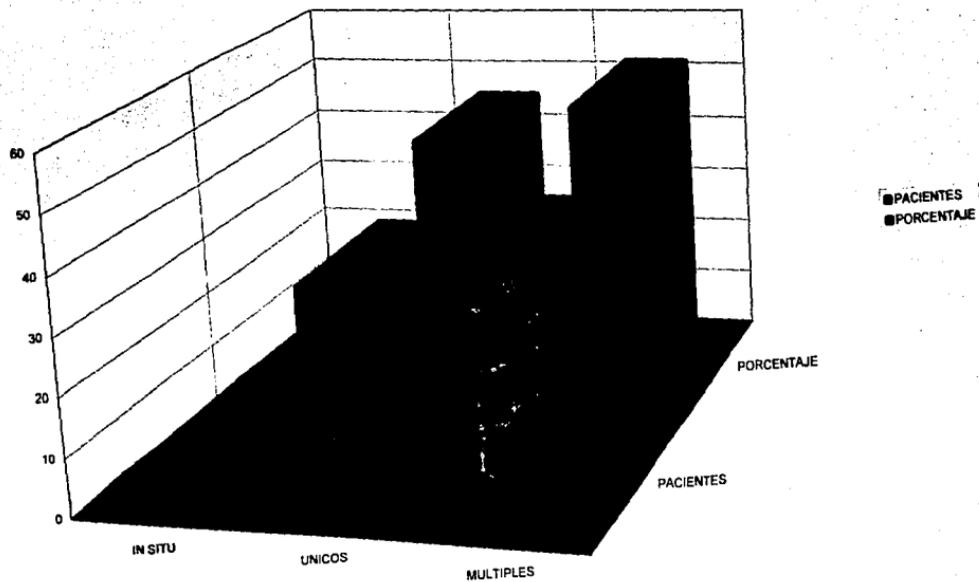
El porcentaje de BCGitis en los dos grupos de Gatell y cols fue similar, en el grupo control un paciente presentó BCGitis y ésta la presentó a las 12 horas de aplicada la BCG primera dosis, la razón fue de que al paciente se le indicó que orinara en dos horas y éste orinó en 7 horas creemos que se absorbió la BCG. En el grupo de Mendoza y cols, no tuvieron BCGitis.

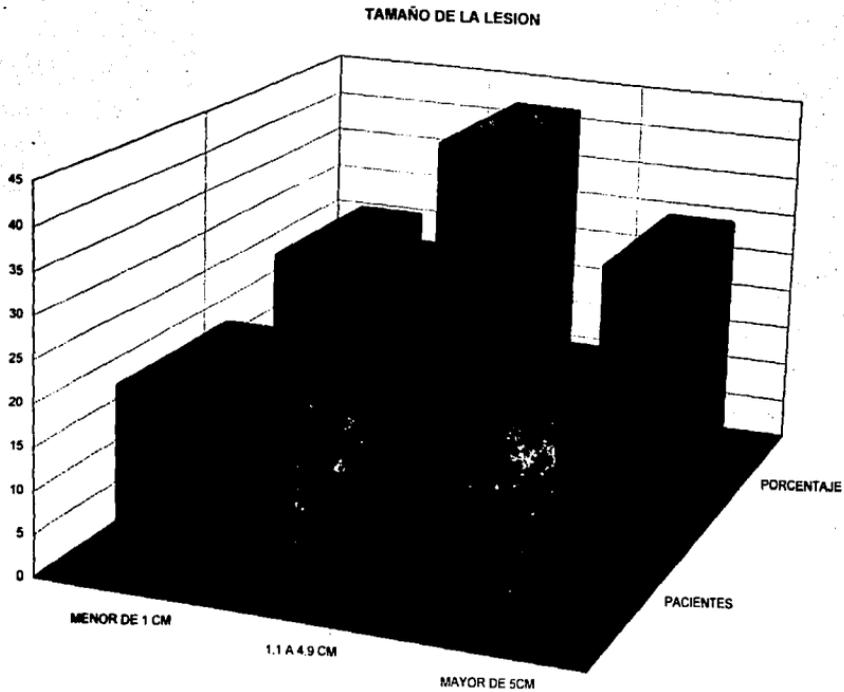
A pesar de las reacciones adversas presentadas por los pacientes, ninguno abandonó el tratamiento.

CONCLUSIONES

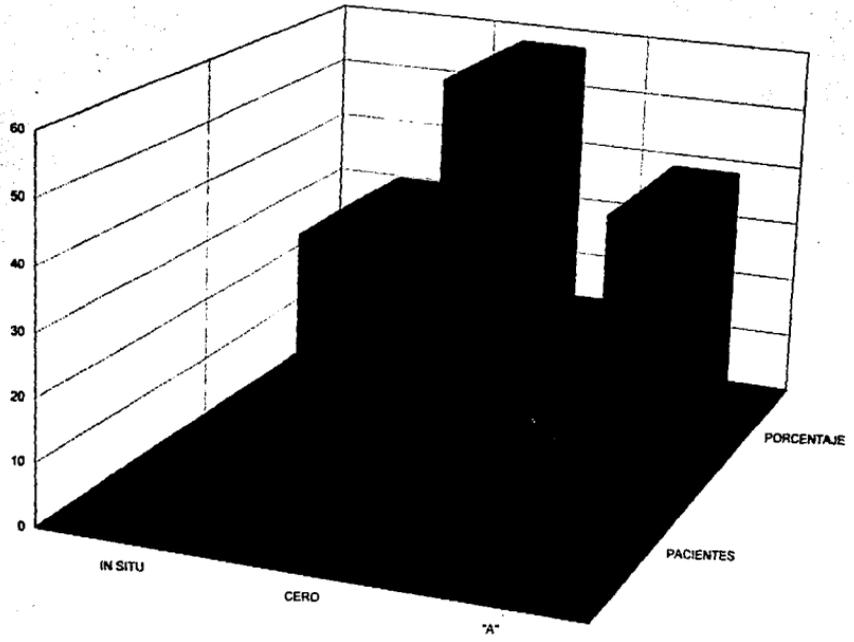
1. DEMOSTRAMOS QUE SE OBTUVO BUENA RESPUESTA EN EL TRATAMIENTO, PROFILAXIS, RECIDIVA Y PROGRESION TUMORAL CON LA BCG INTRAVESICAL DE 35 MILIGRAMOS CEPA DANESA, DURANTE 6 SEMANAS.
2. EL PORCENTAJE DE RECURRENCIA Y PROGRESION TUMORAL, ES MENOR COMPARADO CON EL GRUPO CONTROL E IGUAL QUE EL REPORTADO A NIVEL MUNDIAL.
3. LAS RECIDIVAS TUMORALES EN SU GRAN MAYORIA SE PRESENTAN APROXIMADAMENTE DESPUES DE 6 MESES DESPUES DE TERMINADO EL TRATAMIENTO CON BCG.
4. AQUELLOS PACIENTES QUE TIENEN UN MAYOR RIESGO DE RECIDIVA SON LOS QUE PRESENTAN TUMORES MULTICENTRICOS, A LOS QUE SE LES RESECARON MAS DE 10 GRAMOS, MAYORES DE 5 CENTIMETROS DE DIAMETRO Y A LOS QUE PRESENTABAN GRADO III DE ASH.
5. SE DEMOSTRO UNA MEJOR RESPUESTA ANTITUMORAL QUE LOS PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL. (TIOTEPA, MITOMICINA C Y ADRIAMICINA).
6. LAS REACCIONES ADVERSAS SON IGUALES A LAS DEL GRUPO CONTROL CON EXCEPCION DE LA HEMATURIA, PERO SE DEBE PONER MUCHO CUIDADOS EN NO PRODUCIR TRAUMATISMO DE LA URETRA YA QUE SE TIENE EL RIESGO DE PRODUCIR BCGitis.
7. LOS PACIENTES QUE RECURRIERON RESPONDIERON BIEN AL TRATAMIENTO CON ESQUEMA LARGO. LOS DEL GRUPO CONTROL QUE ESTAN EN TRATAMIENTO LARGO ESTAN RESPONDIENDO BIEN PERO ES MUY PRONTO PARA EVALUAR LOS RESULTADOS.
8. LA MORTALIDAD DE PROGRESION TUMORAL SOLO SE PRESENTO EN 3 PACIENTES (3.7%) EN EL GRUPO CONTROL NO HUBO MORTALIDAD.
9. LOS PACIENTES QUE RECURRIERON DESPUES DEL ESQUEMA LARGO DE BCG, SE MANTUVIERON EN EL MISMO ESTADIO.
10. UN SOLO PACIENTE CON CARCINOMA IN SITU, EL CUAL HA PERMANECIDO SIN ACTIVIDAD TUMORAL DURANTE 52 MESES, EN EL GRUPO CONTROL TAMBIEN HAY UN SOLO PACIENTE DE CARCINOMA IN SITU EL CUAL SE ENCUENTRA SIN ACTIVIDAD TUMORAL, SEGUIMIENTO DE 6 MESES.
11. SE PUEDE UTILIZAR LA DOSIS DE 20 MILIGRAMOS EN LOS PACIENTES PERO SI ESTOS PRESENTAN RECIDIVA LO MEJOR ES TRATARLOS CON 35 MILIGRAMOS YA QUE HEMOS COMPROBADO DURANTE 8 AÑOS QUE ES EFECTIVA.

SITIO Y NUMERO DE LESIONES

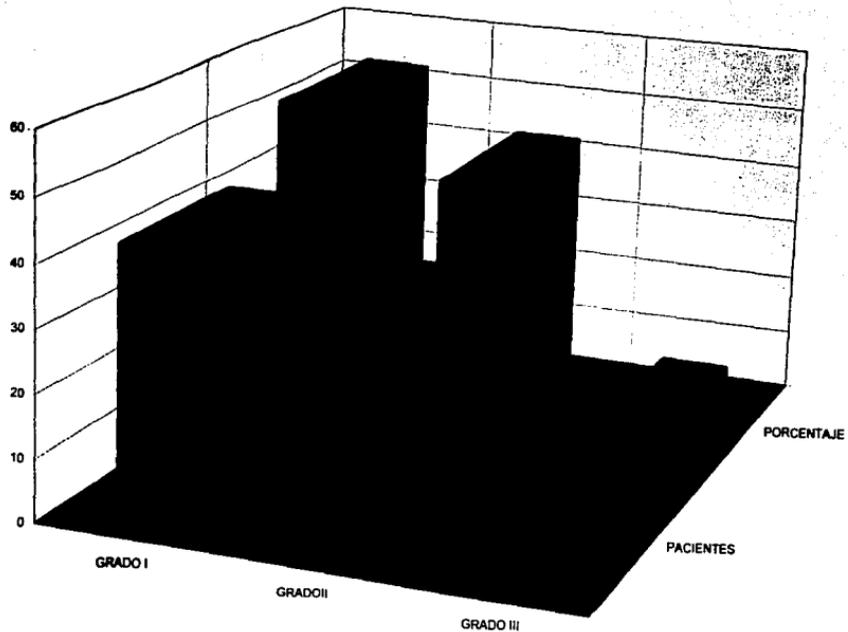




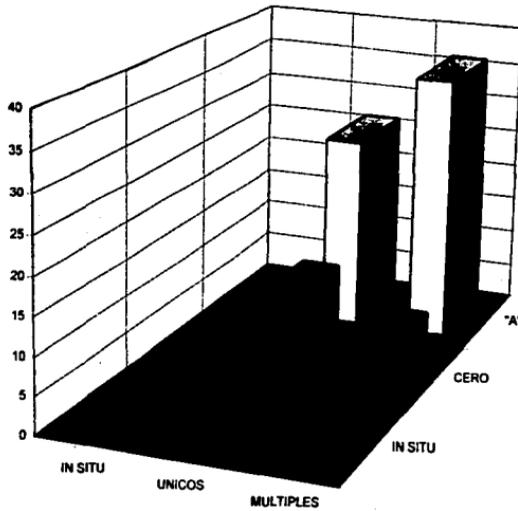
ESTADIOS PATOLOGICOS



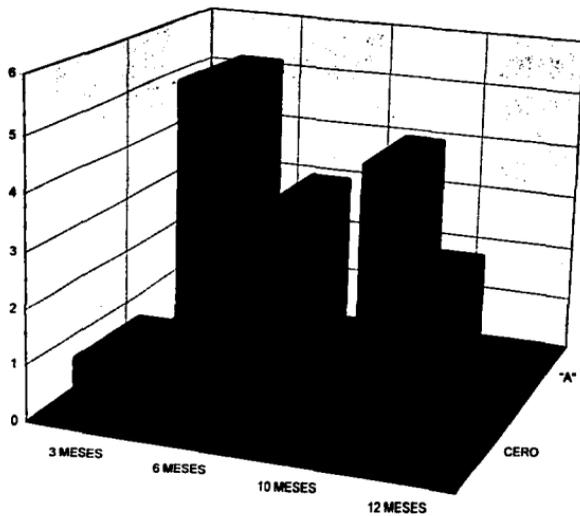
CLASIFICACION DE ASH



ASOCIACION ENTRE ESTADIO TUMORAL Y MULTICENTRIDAD TUMORAL



PACIENTES QUE RECIDIVARON DESPUES DEL TRATAMIENTO CORTO DE BCG



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

1987 ANNUAL CANCER STATISTICS REVIEW: Including cancer trends: 1950-1985. NIH publication No. 88-2789. Bethesda, Maryland, U.S. Department of Health and Human Services National Cancer Institute.

ABEL, P.D., Hall, R.R., and Williams, G.: Should pT1 transitional cell cancers of the bladder still be classified as superficial? *Br. J. Urol.*, 62:235, 1988.

ALTHAUSEN, A.F., Prout, G.R., Jr., and Daly, J.J.: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J. Urol.*, 116:575, 1976.

ANDERSTROM, C., Johansson, S., and Nilsson, S.: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J. Urol.*, 124:23, 1980.

BARNES, R.W., Bergman, R.T., Hadley, H.T., et al.: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J. Urol.*, 97:864, 1967.

BRODERS, A.C.: Epithelioma of the genitourinary organs. *Ann. Sur.* 75:574, 1902.

BROSMAN, S.A.: Experience with Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 128:27, 1982.

BROSMAN, S.A.: BCG in the management of superficial bladder cancer. *Urology* 23 (April suppl.):82, 1984.

CATALANA, W.J., and Ratliff, T.L.: bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer: Clinical experience and mechanism of action. *Surg. Annu.*, 22:363, 1990.

COPLEN, D.E., Marcus, M.D., Myers, J.A., et al.: Long term follow-up of patients with 1 or 2, 6 week courses of intravesical Bacillus Calmette-Guérin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J. Urol.*, 144:652, 1990.

CUMMINGS, J.A., Hargreave, T.B., Webb, J.M., et al.: Intravesical evans Bacille Calmette-Guérin in the treatment of carcinoma in situ. *Br. J. Urol.*, 63:259, 1989.

DALESIO, O., Schulman, C.C., Sylvester, R., et al.: Prognostic factors in superficial bladder tumors: A study of the European organization for research on the treatment of cancer: Genitourinary tract cancer cooperative group. *J. Urol.*, 129:730, 1983.

de KERNION, J.B., Huang, M., Lindner, A., et al.: The mangment of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical BCG. *J. Urol.*, 133:598, 1985.

DERESTEWICZ, R.L., Stone, R.M., and Aster, J.C.: Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical Bacillus Calmet-Guérin. *J. Urol.*, 144:1331, 1990.

FERRARIS, V.: Doxorubicin plus mitomicin C, regimen in the prophylactic treatment of superficial bladder tumors. *cancer*, 62:1055, 1988.

- FITZPATRICK, J.M., West, A.B., Butler, M.A., et al.: Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. *J. Urol.*, 135:920, 1986.
- FUKUI, Y., Sekine, H., Kihara, K., et al.: Intravesical combination chemotherapy with mitomycin C and doxorubicin for carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.* 141:531, 1989.
- GILBERT, H.A., Logan, J.L., Logan, A.R., et al.: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J. Urol.* 119:486, 1978.
- HENEY, O., Ahmed, S., Flanagan, M., et al.: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J. Urol.* 130:1083, 1983.
- HENEY, N.M., Koontz, W.W., Barton, B., et al.: Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patient with Ta, T1 and T1s. Transitional cell carcinoma of the bladder: a phase III prospective randomized study. *J. Urol.* 140:1390, 1988.
- HERR, H.W., Pinsky, C.M., Witmore, W.F., et al.: Long term effect of intravesical BCG on flat carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.* 135:265, 1986.
- JAKSE, G., Loidl, W., Seeber, G., et al.: Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? *J. Urol.* 137:39, 1987.
- KANTOR, A.F., Hrtge, P., Hoover, R.N., et al.: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 48:3853, 1988.
- KAVOUSSI, L.R., Brown, E.J., Ritchey, J.K., et al.: Fibronectin-mediated Calmette-Guérin Bacillus attachment to murine bladder mucosa. *J. Clin. Invest.* 85:62, 1990.
- KELLEY, D.R., Ratiliff, T.R., Catalona, W.J., et al.: Intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer: Effect of BCG viability on treatment results. *J. Urol.* 134:48, 1985.
- KOSS, L.G.: Tumor of the urinary bladder. In atlas of tumor pathology, second series, Fascicle II. Washington, D.C., Armed Forces Institute of pathology, 1975, P.1.
- LAMM, D.L., Thor, D.E., Harris, S.C., et al.: Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J. Urol.* 124:38, 1980.
- LAMM, D.L., Thor, D.E., Stodgill, V.D., et al.: Bladder cancer immunotherapy. *J. Urol.* 128:931, 1982.
- LAMM, D.L., Stodgill, V.D., Stodgill, B.J., et al.: Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J. Urol.* 135:272, 1986.
- LAMM, D.L., De Haven, J.J., Shriver, J., et al.: A randomized prospective comparison of oral versus intravesical and percutaneous Bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer. *J. Urol.* 144:65, 1990.

LUTZEYER, W., Rubben, H., and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol.*, 127:250, 1982.

MALMSTROM, P.V., Bush, C. and Nrlen, B.J.: Recurrence and progression and survival in bladder cancer: A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5 years follow-up scand. *J. Urol. Nephrol.*, 211:185, 1987.

MARTINEZ-PINEIRO, J.A. and MUNTANOLA, P.: nonspecific immunotherapy with BCG vaccine in the bladder tumors: A preliminary report. *Eur. Urol.*, 3:11, 1977.

MARTINEZ-PINEIRO, J.A., Jimenez León, J., Martinez-Pineiro, L., Jr., et al.: Bacillus Calmette-Guérin versus doxorubicin versus thiotepa: A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 143:502, 1990.

MORALES, A., Eidinger, D., and Bruce, A.W.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116:180, 1976.

MORALES, A., Ottenhof, P., and Emerson, L.: Treatment of residual, noninfiltrating bladder cancer with Bacillus Calmette-Guérin. *J. Urol.*, 125:649, 1981.

MORALES, A., Curtis, N.J., and Wilson, J.W.: Dose response of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 147:1256, 1992.

MOSTOFI, F.K.: Potentialities of bladder epithelium. *J. Urol.*, 71:705, 1954.

MOSTOFI, F.K., Sobin, L.H., and Torloni, H.: Histological typing of urinary bladder tumors (International histologic classification of tumors, No. 10). Geneva, World Health organization, 1973.

NETTO, N.R., Jr., and Lemos, G.C.: A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 129:33, 1983.

NEWLING, D.: Intravesical therapy in the mangmt of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Experience of the EORTC Group. *Br. J. Cancer.*, 61:497, 1990.

NICHOLS, J.A., and Marshall, V.F.: The treatment of bladder carcinoma by local excision and fulguration. *Cancer.*, 9:559, 1956.

OATES, R.D., Stilmant, M.M., Freedlund, M.C. et al.: Granulomatous prostatitis following Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer. *J. Urol.*, 140:751, 1988.

PAGE, B.H., Levison, V.B. and Curwen, M.P.: the site of recurrence of noninfiltrating bladder tumors. *Br. J. Urol.*, 50:237, 1978.

RAWLS, W.H., Lamm, D.L., Lowe, B.H., et al.: Fatal sepsis following intravesical BCG administration for bladder cancer. *J. Urol.*, 144:1328, 1990.

SHELLHAMMER, P.F., Ladago, L.E., and Fillion, M.B.: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for superficial transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *J. Urol.*, 138:261, 1986.

SILVERBERG, E., Boring, C.C. and Squires, T.S.: Cancer statistics, 1990. *Ca* 40:9, 1990.

STEG, A., Leleu, C., Debre, B., et al.: Sistemic BCGitis in patients treated by intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Eur. Urol.* 16:161, 1989.

TORTI, F., Shortliffe, L.D., Williams, R.D., et al.: Alpha interferon and superficial bladder cancer: A northern California Oncology group study. *J. Clin. Oncol.*, 6:476, 1988.

WILLIAMS, R.D.: Intravesical interferon alpha in the treatment of superficial bladder cancer. *Semin. Oncol.*, 15:10, 1988.

WOLF, H., and Hojgaard, K.: Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumors as a determinant factor for future new recurrences. *Lancet*, 2:134, 1983.

YOUNG, R.H., Wick, M.R., and Mills, S.E.: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 12 cases and review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.*, 90:653, 1988.

IMPRESA ANTES CHIAPAS
OFFSET TESIS URGENTES
EN I.B.M. Y COMPUTADORA

Carmen Guzmán Aguilar
ATENCIÓN PERSONAL

REP. DE CUBA 99 2o. PISO No. 28-A
ESQ. CON BRASIL
MEXICO, D.F. C.P. 06010

510-2004
TELS. 512-2324
521-2073