

11246



I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
RECIBIDO
OCT. 30 1998
JEFATURA DE LOS SERVICIO DE ENSEÑANZA



16
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

I. S. S. S. T. E.

**TRATAMIENTO ADYUVANTE CON MITOMICINA C
EN EL CANCER VESICAL SUPERFICIAL**

T E S I S

Para obtener el título en la especialidad de:

UROLOGIA

PRESENTA

ENRIQUE RAFAEL SANTIAGO GOMEZ

Dr. Oscar Trojano Solorzano
Coordinador de CAPADESS

Dr. Amado Gómez Angeles
Coordinador de Cirugía

Dr. Martín Landa Soler
Profesor Titular de la Especialidad en
Urología

Dr. Julio Cesar Díaz Herrera
Jefe de Enseñanza

MEXICO D. F. OCTUBRE DE 1998

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ OCT. 30 1998 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

268710



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

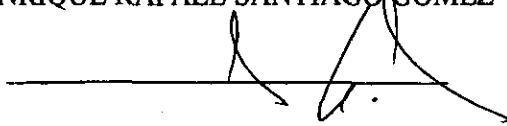
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

I S S S T E

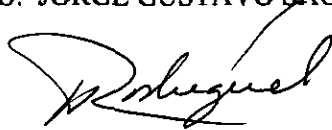
TRATAMIENTO ADYUVANTE CON MITOMICINA C

EN EL CANCER VESICAL SUPERFICIAL

AUTOR: ENRIQUE RAFAEL SANTIAGO GOMEZ

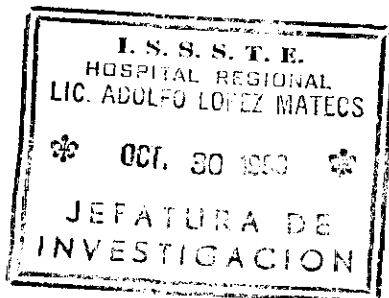


ASESOR DE TESIS: JORGE GUSTAVO SAUCEDO MOLINA



DRA. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ

JEFE DE ENSEÑANZA



DEDICATORIA

A mi esposa:

Por tu gran esfuerzo, apoyo y amor

Que siempre me has dado

A mi hija:

Eres la motivación de mi vida

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Que me otorgaron la vida y la felicidad de vivirla

A mis hermanos:

Por su apoyo tan grande.

A mis profesores:

Dr. Martín Landa Soler, Dr. Carlos Murphy Sánchez, Dr. Fernando Mendoza Peña
Dr. Jorge G. Saucedo Molina, Dr. Rafael Velázquez Macias, Dr. Juan Stenner Pérez Gavilán

Quienes me dieron sus conocimientos y una gran amistad.

A mis compañeros:

Salvador Aguilar Patiño, Edmundo Ramírez Corona, Alfredo Mtz. Mtz. Jesús Alcántara
Sánchez, Francisco Patrón Escalante, Arquimides Rangel, José A. Valenzuela, Norma Contreras
Glez, Jorge Gómez, Antonio García , Javier Marquez

Por su tolerancia y amistad.

INDICE

Resumen	página 1
Abstract	página 2
Introducción	página 3
Fig. 1 cistoscopia	página 3
Fig. 2 Citología urinaria	página 5
Fig. 3 Cistoscopia	página 5
Fig. 4 cistoscopia	página 7
Tabla 1 manifestaciones clínicas	página 4
Tabla 2 sistema de clasificación	página 6
Tabla 3 influencia del grado tumoral en la progresión	página 8
Tabla 4 drogas intravesicales	página 9
Gráfico 1 Distribución por edad y sexo	página 14
Gráfico 2 estadio inicial	página 14
Gráfico 3 grado inicial	página 15
Gráfico 4 respuesta a tratamiento	página 15
Gráfico 5 recidiva de acuerdo a estadio tumoral	página 16
Gráfico 6 recidiva de acuerdo a grado histológico	página 16
Gráfico 7 respuesta por estadios	página 17
Objetivos, hipótesis	página 10
Material y métodos	página 11
Resultados	página 12
Conclusiones	página 13
Bibliografía	página 18

RESUMEN

El cáncer de vejiga es una entidad frecuente, con una alta morbilidad y mortalidad, si no es diagnosticado en forma temprana la sobrevida es limitada, por lo cual es de gran interés el uso de terapias adyuvantes para disminuir la progresión y recurrencia de la enfermedad. Nosotros utilizamos agentes tales como la mitomicina- c intravesical, con el fin de disminuir esta recurrencia y progresión de la enfermedad en el cáncer vesical superficial.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y lineal, en un periodo de 5 años, en donde se incluyeron 48 pacientes, correspondiendo a 34 hombres y 14 mujeres, con un rango de edad de 33 a 93 años. A todos se les aplicó 40mg de mitomicina-c intravesical, diluida en 50cc. de sol. Fisiológica al 0.9% posterior a Rtu. de tumor vesical por 8 semanas y una aplicación mensual durante 12 meses, con seguimiento regulares bajo controles con cistoscopia y citología, así como pielografías intravenosas.

Resultados: 25 pacientes presentaron respuesta total, 12 pacientes presentaron respuesta parcial y 11 pacientes nula respuesta.

Conclusiones: A pesar de haberse obtenido una respuesta global del 77%, muchos de estos pacientes respondieron ya que se encontraban en un estadio Ta G I y aquellos que se presentaron con un estadio T1b y T1c, Grado II y III se observó una mayor recurrencia posiblemente con un cambio de terapia presentarán una mejor respuesta.

Palabras claves: Cáncer vesical superficial, mitomicina-c.

ABSTRACT

MITOMICINA INTRAVESICAL: SANTIAGO The bladder cancer is a frequent entity, with a high morbidity and mortality, if it is not diagnosed in early form the survival it is limited, reason why it is of great interest the use of prophylaxis therapies to diminish the progression and recurrence of the illness. We use such agents as the mitomycin c intravesical, with the purpose of diminishing this recurrence and progression of the illness in the superficial bladder tumours.

Material and Methods: One carries out a retrospective and lineal study, in a 5 year-old period where 48 patients were included, corresponding 34 men and 14 women, with an age range of 33 to 93 years. To all they are applied 40mg of mitomycin c intravesical diluted in 50cc of saline solution at 0.9% later to TUR. of bladder tumour for 8 weeks and a monthly application during 12 months, with regular pursuit under controls with cystoscopic and urine cytology, as well as intravenous pyelogram.

Results: 25 patients presented total answer, 12 patients presented partial answer and 11 patients null answer.

Conclusions: In spite of having been obtained a global answer of 77%, many of these patients responded since they were in a stadium Ta G I and those that met with a stadium T1b and T1c, Degree II and III one possibly observes a bigger recurrency with a therapy change they will present a better answer.

Key words: superficial bladder cancer,mytomycin-c.

INTRODUCCION

El cáncer de vejiga, ocupa el cuarto lugar de las lesiones malignas no cutáneas en los Estados Unidos de Norteamérica y el quinto lugar de los tumores malignos en Europa(1). Se calcula que su presentación anual es de más de 50,000 nuevos casos al año en EUA, con 10,000 muertes al año(2). Por lo menos un 20%, van a presentar enfermedad con invasión muscular, mientras que un 80% estarán confinados a la mucosa o

submucosa, también denominados estos últimos tumores superficiales (fig1)



Fig.1

Pero, a pesar de un buen manejo de los tumores superficiales se llega a presentar hasta un 88% de recurrencia del tumor, con un seguimiento a largo plazo(3).

La sobrevida del cáncer de vejiga desde la década pasada se ha incrementado en un 8%, y a su vez, la incidencia a aumentado en un 36%(4). Por lo cuál esta patología es un verdadero problema de salud.

El cáncer de vejiga tiene una presentación más importante en el hombre que en la mujer, estimándose una relación de 2:1 respectivamente. Calculándose la frecuencia en el hombre con relación a la edad de 2 a 8 x 100,000 habitantes y en la mujer de 1 a 2.5 por 100,000 habitantes(5). La frecuencia en el hombre blanco, con relación al hombre negro, viene a ser casi del doble, sin embargo, se observa una mortalidad en relación entre hombres y mujeres blancos y negros semejantes(6).

El tipo celular histológico más común observado es el carcinoma de células transicionales (CCT), con una presentación en hasta un 90% de los pacientes(7).

Otros tipos histológicos

que se observan, por orden de frecuencia decreciente; son el carcinoma de células escamosas (regularmente asociado a inflamación crónica), adenocarcinoma (ocasionalmente relacionado con remanentes del uraco), carcinomas indiferenciados; rabdiomiosarcomas, carcinomas sarcomatosos, carcinoma de células pequeñas y linfoepiteliomas(8).

El CCT inicialmente se asoció con la tinte de anilina, expuesta a los trabajadores alemanes de la industria de tinte(9), hasta que se observó que la exposición a múltiples químicos y aminas aromáticas están asociadas como agentes promotores(8).

Se estima que, en hasta un 60% de los cánceres de vejiga, van a resultar del tabaquismo, aunque dependerá de la cantidad de cigarrillos que se consumen al día, el tiempo de adicción y el grado de inhalación(10)

Se ha referido a edulcorantes artificiales, tales como las sacarinas, ciclamatos y el café; como predisponentes para el desarrollo de cáncer de vejiga, pero las pruebas no han sido fehacientes para comprobarlo.

Algunos medicamentos como la fenacetina, el acetaminofén y la ciclofosfamida se han relacionado con el carcinoma del urotelio (11).

Múltiples cambios genéticos están asociados con el cáncer vesical, incluyendo la expresión de los protooncogenes y oncogenes RAS y MyC, relacionados con los receptores del factor de crecimiento epidermoide(12). Los estudios genéticos pueden explicar la bien conocida dicotomía clínica entre los tumores papilares de bajo grado in situ o tumores sesiles que comúnmente invaden y se diseminan agresivamente(7).

La mutación del gen retinoblastoma(RB), común en muchos tumores, lo es también en el cáncer vesical y confiere una ventaja de proliferación de las células tumorales(13). La mutación del bien conocido gen p53, el cual está localizado en el cromosoma 17p, confiere inestabilidad genética, una sobreexpresión nuclear de esta proteína se correlaciona con un incremento de progresión de la enfermedad(14). síntomas más frecuentes de presentación.

La forma más frecuente de presentación del cáncer de vejiga, es la hematuria microscópica o macroscópica, la cuál llega a ocurrir en hasta un 80% de los pacientes(15), 20% o más de los pacientes presentan síntomas miccionales irritativos, tales como, frecuencia, urgencia o disuria, lo cuál puede obscurecer el verdadero diagnóstico(16). En la tabla 1 se enumeran los diferentes signos y

Manifestaciones Clínicas

Hematuria silenciosa

Polaquiuria

Urgencia Miccional

Disuria

Dolor Oseo

Dolor Suprapúbico

Tabla 1

La citología urinaria(fig.2) es positiva en más del 80% de los pacientes con



Fig. 2

CCT de alto grado(17), pero menos sensible para los de moderado grado y relativamente insensible para los de bajo grado (18,19) la cuál cuando es positiva, es de gran ayuda, pero en más de un cuarto de los pacientes con cáncer vesical van a tener una citología urinaria negativa. En 1995 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la utilización de un estudio colorimétrico para la detección del cáncer vesical en una muestra de orina utilizando inmunoglobulina G humana, denominado BTA stat Test por sus siglas en ingles(Bard Diagnostic Sciences) donde se a comprobado como en los estudios de Sarosdy y cols. Que éste reciente método de diagnóstico es significativamente superior a la citología convencional en sensibilidad y especificidad(20), pero con la desventaja que aún no está disponible en muchos centros hospitalarios. La inmunocitología se

encuentra bajo investigación y se ha reportado que presenta un incremento en la sensibilidad de la citología hasta en un 93%(19). Aún el principal método diagnóstico de cáncer vesical continua siendo el examen cistoscópico (fig. 3), cuando se tiene un alto índice de sospecha en un



Fig. 3

paciente con citología anormal o hematuria, tomándose biopsias de las áreas duras, elevadas o sospechosas, a la vez realizándose un lavado vesical en el momento de la cistoscopia el cuál incrementa la detección del CCT(7).

Solo el 2-3% de los pacientes con cáncer vesical desarrollarán un carcinoma de células transicionales en el tracto urinario superior(21), pero la urografía intravenosa es considerada como un estudio de base, importante, particularmente en los pacientes con hematuria.

En 1952, Marshall realiza una modificación a la estadificación realizada por Jewett y Strong en 1946, utilizándose actualmente (22), en 1978, se propone la clasificación internacional(UICC), conocida como TNM, modificada en 1992(22).

Tabla 2

HALLAZGO	Jewett-Strong-Marshall	UICC 1992
Ausencia de tumor en la muestra	0	T0
Carcinoma in situ	0	Tis
Tumor papilar no invasor	0	Ta
Invasión de la submucosa	A	T1
Invasión muscular superficial	B1	T2
Invasión muscular profunda	B2	T3a
Invasión grasa perivesical	C	T3b
Invasión de órganos contiguos	D1	T4
Metástasis en ganglios linfáticos	D1	N1-3
Metástasis en g.l. yuxtarrregionales	D2	-
Metástasis a distancia	D2	M1

Tabla 2 Sistema de clasificación para el cáncer de vejiga

GRADACION DEL TUMOR

No se encuentra aceptada una gradación universal para el cáncer vesical, pero los sistemas utilizados habitualmente, se basan en el grado de anaplasia de las células tumorales y pueden ser divididos en tres grados; bien diferenciados(grado1),moderadamente diferenciados(grado2) y pobremente diferenciados(grado3)(23,24).En nuestro hospital utilizamos la gradación de Ash para indicar la diferenciación celular(25)

La sobrevida de los pacientes con cáncer vesical depende de la extensión local del tumor primario(26,27), tamaño, número, grado histológico, así como la preseneia o ausencia de metástasis a distancia se correlaciona de manera muy importante con la reincidencia y la progresión del tumor(28,29,30,31).

TRATAMIENTO

El tratamiento primario del tumor vesical superficial (ta,t1,Tis)(25), del tipo de células transicionales, viene siendo la resección transuretral (RTU),del mismo(fig4), pero a pesar



Fig. 4

de una buena resección completa del tumor , hasta 2/3 de los pacientes desarrollarán una recurrencia en los primeros cinco años y en los 15 años de seguimiento un 88% de los pacientes presentan recurrencia(25,26). Los factores pronósticos que se han identificado relacionados con la recurrencia y la progresión han sido la presencia de invasión a la lámina propia, tumores múltiples, grados de diferenciación altos(II y III), tumores mayores de 2.5cm y tumores sésiles (31,32,33). En la tabla 3 se reportan los resultados predecibles para la existencia de progresión.

RIESGO DE PROGRESION

Ta	10%
T1	24%
T1(recurrente)	56%

SOLITARIO vs MULTIPLE

Ta único	5%
Ta múltiple	20%
T1 único	33%
T1 múltiple	46%

GRADO

PTa grado 1	0%
PTa grado 2	6%
PTa grado 3	25%
PT1 grado 2	25%
PT1 grado 3	50%

Tabla 3 influencia del grado tumoral en la progresión.

El acercamiento primario para prevenir la recurrencia de los tumores superficiales de la vejiga y disminuir el riesgo de progresión del tumor así como la muerte, ha sido la aplicación de terapia intravesical, la cuál inició con

Bateman en 1955, presentando los resultados con quimioterapia a partir de thiotepa local en una variedad de malignidades(27), Jones y Swinney en Europa(28) y Veenema y cols. En los EUA. (29), primeramente demostraron que la thiotepa intravesical podía erradicar residuos de carcinoma de células transicionales y aparentemente disminuía el riesgo de recurrencia del tumor. Nuevas quimioterapias, incluyendo ethoglucido, doxorubicina, mitomicina-c y epirubicina, han confirmado que presentan una actividad antitumoral, en la tabla 4 se enumeran las diferentes características de cada uno de los agentes quimioterápicos utilizados. a finales de la década pasada se ha iniciado la utilización de inmunoterapia intravesical a base de bacilos de Calmette-Güerin (BCG), en donde se debe enfatizar que el mecanismo de acción de la BCG no está completamente definido.

El fin a seguir de la terapia intravesical va a depender de la forma que es utilizada. Y existen tres usos básicos para utilizar terapia intravesical: adyuvante, profilaxis y terapéutica(34). La terapia adyuvante implica que el agente es usado como un tratamiento único después de una aparente resección del tumor completa en orden de prevenir las implantaciones de células tumorales y la recurrencia subsecuente. El uso profiláctico, implica la administración repetida de la droga después de una aparente resección completa del tumor para evitar una recurrencia. Y finalmente el uso terapéutico implica la administración repetida de la droga para tratar la enfermedad residual no resecada, el carcinoma in situ o el tumor papilar. Un fin adicional es anticipar la progresión del estadio.

Se han utilizado megadosis de vitaminas para proteger o bien como agentes terapéuticos para diferentes cánceres entre ellos el cáncer de vejiga, tales como derivados de la vitamina A, piridoxina y ácido ascórbico, pero la respuesta de los estudios es marginal hasta el momento. Se ha iniciado la utilización de interleucinas intravesicales en la actualidad, encontrándose en plan de estudio hasta el momento.

DROGA	Peso Molecular	Éxito Ablactivo	Éxito Profiláctico	Complicaciones
Thiotepa	189	47-79%	48-89%	15-20%
Mitomicina C	329	39-77%	66-85%	5-15%
Doxorrubicina	590	56-74%	55-62%	1.2-10%
Etoglúcido	262	28-59%	20-55%	18-25%
BCG	*	53-77%	64-89%	6-32%

Tabla 4: Drogas Intravesicales para el manejo del Ca Vesical

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la respuesta de la terapia intravesical a base de Mitomicina-C, como terapia adyuvante en el carcinoma vesical superficial en los últimos 5 años, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Objetivo 1

Describir la respuesta y las complicaciones de aquellos pacientes a los cuales se les aplicó Mitomicina-C posterior a una RTU de tumor vesical superficial

Objetivo 2

Describir la correlación entre la gradación histológica y el estadio histológico del carcinoma vesical no invasor en la recurrencia y sobrevida de la enfermedad

HIPOTESIS

• Hipótesis de Objetivo 1

La respuesta global de la terapia adyuvante basándose en Mitomicina-C va desde un 39 a un 77% y se observa que los efectos adversos principales están asociados con complicaciones locales y las complicaciones sistémicas son raras

Hipótesis de Objetivo 2

La recurrencia así como la progresión de la enfermedad depende del grado histológico así como del estadio histológico en el momento de su presentación

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y lineal donde se realizó una revisión de los expedientes del archivo clínico, así como del archivo de patología, en un periodo comprendido de enero de 1994 a enero de 1998 de donde se obtuvo un total de 48 casos evaluables con diagnóstico histológico de cáncer vesical superficial y que recibieron terapia intravesical basado en mitomicina-c en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE; de cada caso se obtuvo la mayor información, para llenar una base de datos. Investigándose la fecha de presentación, edad, sexo, ocupación, tabaquismo, etilismo, estado socioeconómico, antecedentes heredofamiliares, antecedentes patológicos, transfusionales, síntomas, localización del tumor, número de tumores al momento del diagnóstico, tamaño, aspecto del mismo.

Se utilizó la estadificación TNM modificada (33), utilizándose la gradación de Ash. A todos los pacientes se les realizó laboratoriales como biometría hemática, química sanguínea, tiempos de sangrado, examen general de orina y urocultivo, así como citología urinaria, cistoscopia-biopsia y/o urografía excretora.

Todos los pacientes fueron sometidos a resección transuretral de tumor vesical (RTUTV) y a todos se les aplicó mitomicina-c intravesical una semana posterior al procedimiento quirúrgico a una dosis de 40mg diluida en 50cc de solución fisiológica al 0.9% semanalmente durante ocho semanas y posteriormente una aplicación mensual durante los siguientes 12 meses haciéndose anotaciones en el expediente clínico de sintomatología que hayan presentado secundaria a la aplicación de la mitomicina-c, los pacientes fueron seguidos regularmente con controles de cistoscopia cada tres meses y citología urinarias durante los dos primeros años así como urografía excretora cada seis meses y los siguientes dos años cistoscopia y citología cada seis meses, así como urografía excretora anualmente, si se confirmaba una recurrencia se le realizaba nuevamente RTU de TV y se reiniciaba los ciclos de aplicación de quimioterapia intravesical con la misma droga.

Obteniéndose un total de 48 pacientes, de los cuales 34, correspondieron a hombres y 14 a mujeres, los rangos de edad fueron de 33 a 93 años de edad, en la gráfica 1 se describen su distribución por edad y sexo.

RESULTADOS

En nuestra serie se encontró que del total de pacientes estudiados (gráfica 1) se encontraban en estadio tumoral inicial de acuerdo a la clasificación de la UICC modificada doce en estadio Ta, siete en estadio T1a, dieciséis en estadio T1b y trece en estadio T1c (gráfica 2) dieciocho se encontraban de acuerdo a la gradación de Ash en G I, dieciséis en GII, ocho en GIII, seis en GIV (gráfica 3) veinticinco de los pacientes tuvieron respuesta total, doce pacientes respuesta parcial y once nula respuesta (gráfica 4), de los 23 pacientes que presentaron recurrencia esta fue de un mes en cuatro pacientes y de estos solo en dos hubo aumento de la gradación tumoral y solo en uno cambio de estadio de T1a a T1b, el otro paciente recidivó en mismo estadio y mismo grado histológico el tiempo de recidiva y/o progresión fue de un mes hasta treinta y seis meses, uno progresó de estadio tumoral de T1c a T3 en tres meses; dos progresaron en cuatro meses uno con progresión tumoral de T1b a T2 y el otro recurrió sin cambios; uno recurrió en seis meses sin cambios en estadio o gradación, dos progresaron de T1c GII a T2 y T3 en ocho meses uno solo recurrió en once meses sin cambios en el estadio o gradación; una paciente progresó de T1b a T4 en trece meses y murió a causa de la enfermedad; dos pacientes presentaron recidiva a los dieciséis meses uno con mismo estadio tumoral pero progresión del grado tumoral de G II a GIII y el otro con progresión del tumor de T1c a T2; un paciente progresó de T1b a T2 a los dieciocho meses; un paciente progresó de estadio tumoral T1c a T2 en veinticuatro meses; dos pacientes presentaron recidiva en veintiséis meses uno sin cambios en el estadio y gradación tumoral (T1b GII), el otro de T1a GI a T1b GII, un paciente a los veintiocho meses presentó recidiva y progresión tanto del estadio como de la gradación de T1a GI a T1b GII, tres pacientes presentaron recidiva a los treinta y seis meses de los cuales eran inicialmente T1c dos y uno T1b dos GIV y uno GIII progresaron a T3 ,y uno recidivó hasta los cuarenta y ocho meses inicialmente como T1c GIV a T4 (gráfica 6 y 7) Entre los 25 pacientes que presentaron respuesta total 12 se presentaron con tumores en estadio Ta GI, 5 se encontraron en estadio T1a GII(uno solo T1a GI), 5 en estadio T1b GII (uno T1b GI) y 3 en estadio T1c con GII,GII y GIV .Siendo la media de 16.3 meses. Obteniéndose una respuesta total del 52% parcial del 23%, considerándose como respuesta parcial a aquel paciente que no presentó recurrencia en el transcurso de un año(28) y nula respuesta 25% (grafica 4 y 5), en la gráfica 6 se puede observar la respuesta por estadios y en la gráfica 7 la respuesta por grados. La mortalidad fue del 2.08%, las complicaciones que se presentaron fue irritación local por fuga en el momento de la instilación en dos pacientes así como disuria en cuatro pacientes la cual se presentó antes de los tres días posteriores a la aplicación intravesical, ninguna de estas complicaciones se presentó en las primeras dosis semanales, estando presentes en las aplicaciones mensuales y solo en un paciente se suspendió el tratamiento a la octava aplicación mensual; correspondiendo el 10.41% las complicaciones observadas, no se detectó ninguna alteración en estudios hemáticos durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

La respuesta global que se obtuvo corresponde a un 75% la cual se encuentra ligeramente por encima de las cifras descritas en la literatura, pero cabe recalcar que la gran mayoría de los pacientes que obtuvieron una respuesta total (52%) se encontraron de forma papilar con un grado histológico bajo (estadio ta, grado I) en los cuales muchos de estos tumores no requieren de la aplicación de terapia adyuvante ya que su progresión y recurrencia es mínima (10%) tabla 3, así como también se pudo comprobar que aquellos pacientes que presentan un estadio tumoral mayor con un grado histológico alto presentan mayor riesgo de recidiva, como una disminución de la sobrevida la cual no fue analizada en este estudio. Los tumores de alto grado a la vez se sabe que la recurrencia de la enfermedad es mucho mas rápida como se observa en nuestro estudio correspondiendo 5% para grado I, 50% grado II, 100% grado III y 83% grado IV también observándose de la misma forma en el estadio tumoral inicial encontrándose cero recurrencia en los tumores Ta, 28% en estadio T1a, 50% T1b y 23% T1c en nuestro trabajo, que fuera de esperarse una mayor recidiva de acuerdo a como va aumentando el estadio tumoral y el grado de diferenciación celular, la cuál no se observó en nuestro estudio y mucho de esto es debido a que no toda la población estudiada se encontró en un mismo periodo de tiempo de vigilancia.

La morbilidad que se encontró fue baja lo que hace seguro la utilización de este medicamento

La terapia intravesical adyuvante basado en BCG ha demostrado que presenta mejores resultados con una disminución en la recidiva y la progresión de la enfermedad (tabla 4) por lo cual gran parte de estos pacientes estudiados pudieran responder de mejor forma con dicha medicación.

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

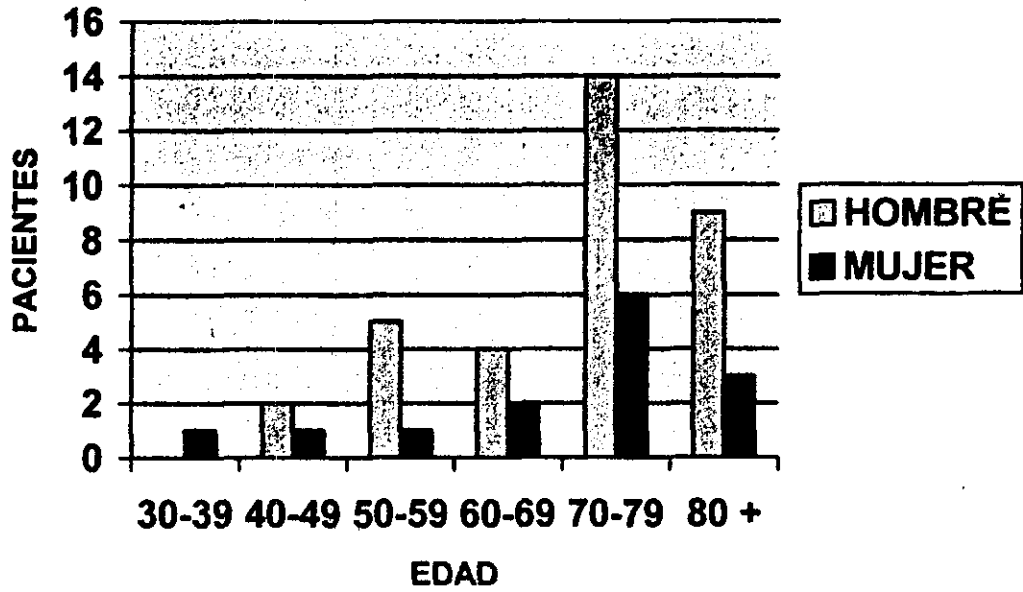


GRAFICO 1.

ESTADIO INICIAL

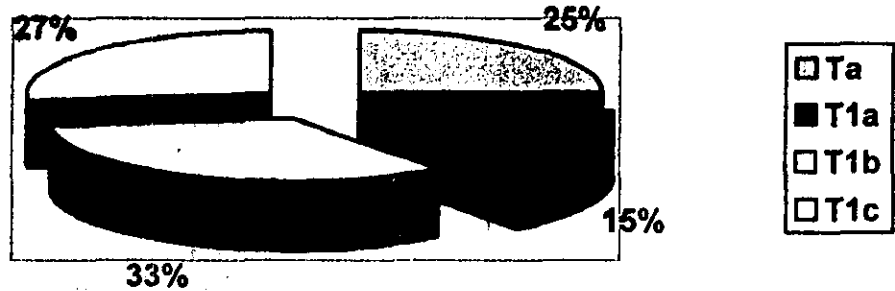


GRAFICO 2.

GRADO INICIAL

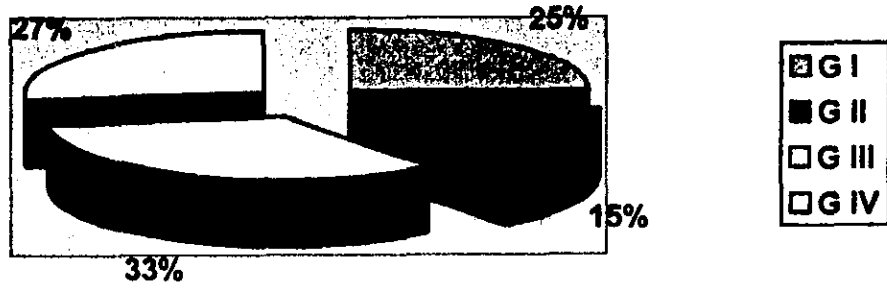


GRAFICO 3.

RESPUESTA A TRATAMIENTO.

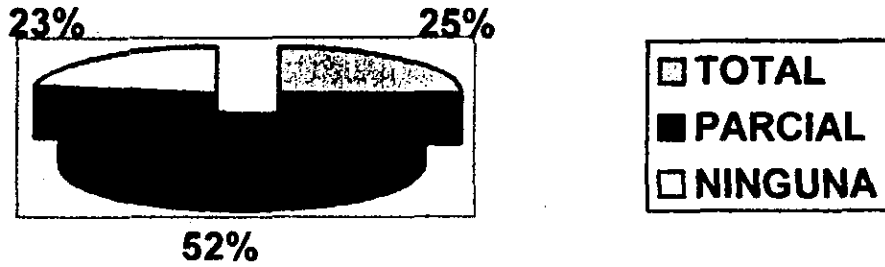


GRAFICO 4.

RECIDIVA DE ACUERDO A ESTADIO TUMORAL.

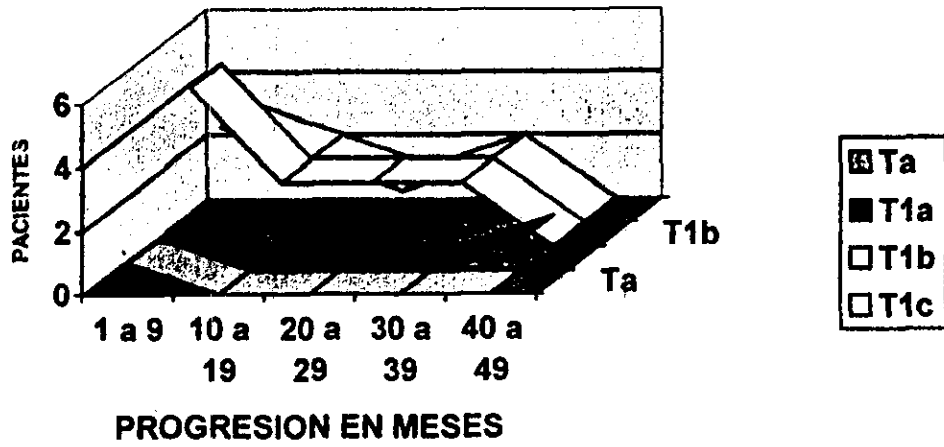


GRAFICO 5.

RECIDIVA DE ACUERDO A GRADO HISTOLOGICO.

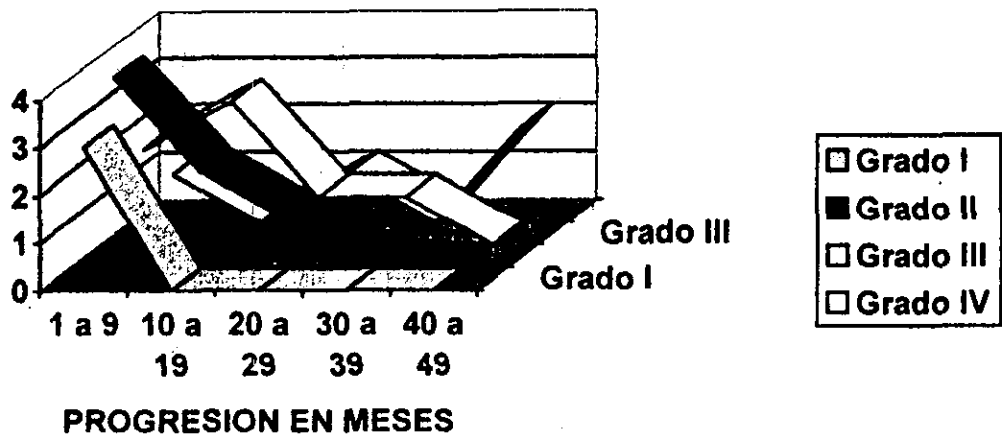


GRAFICO 6.

RESPUESTA POR ESTADIOS.

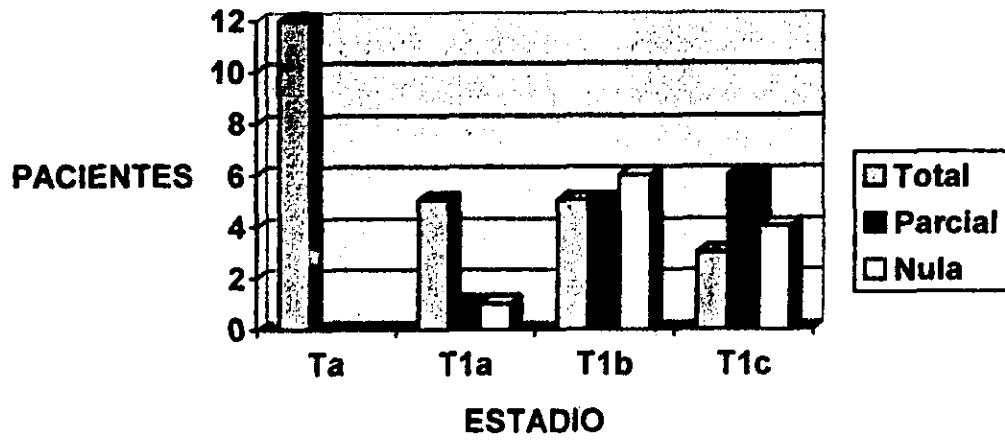


GRAFICO 7.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerhard Jakse, Peter Jung: Superficial Bladder Cancer in Clinical Urology, edited by Robert J. Krane, Mike B. Siroky and John M. Fitzpatrick, 1994.
2. D. Hrouda, C. Ogden, S. M.B. Morris, N. Wanendeya, C. Fisher and C.R. J. Woodhouse: Multiple frequent recurrences in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: is survival compromised by a conservative management strategy?. Br. J. Urol. 79,726, 1997.
3. J. P. Mcfarlane, B. W. Ellis and S. J. Harland. The management of superficial bladder cancer: an interactive seminar. Br. J. Urol. 78, 372, 1996.
4. Geneva: International Union Against Cancer: vol 60, report 13, 1981.
5. Silverberg E. Cancer Statistics, 1984, Ca Cancer, J. Clin. 34,7-23, 1984.
6. George R. Proud, JR. Bruce, A. Borton, Pamela P. Griffin and Gilbert S D. Treated History of noninvasive grade I transitional cell carcinoma. J. Urol. 16, 23, 1994.
7. Donald L. Lamm, Frank M. Tort, Bladder cancer. Cancer J. Clin. 46:93, 1996.
8. Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG: Cytological and histologic features of superficial bladder cancer:Urol. Clin. North Am. 19: 435-453, 1992.
9. Lower GM Jr: Concepts in causality: Chemically induced human urinary bladder cancer. Cancer 49: 1056, 1982.
10. Morrison AS, Buring JE Verhoek WG, et al: An international study of smoking and bladder cancer. J. Urol. 131:650,1984.
11. Mcgredie M, Stewart JH, Ford JM: Phenacetin, containing analgesics and cancer of the bladder cancer or renal pelvis in women. Br. J. Uro. 55: 220, 1993.
12. Sidransky D, frost P, Von Escherbach A. et al. Clonal origin of bladder cancer. N. Engl. J. Med.. 326:737, 1992.

13. Horowitz JM, Park SM, Bojenmann E, Et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. Proc. Natl. Acad. Sc. USA, 87:2775, 1990.
14. Cordon-Cordo C, Wartinger D, Petrylak D, Et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. J. Natl. Cancer Inst. 84:1251,1992.
15. Sarkig AS, Dalbagni G, Cordon-Cordo C, Et al: Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: A marker for disease progression. J. Natl. Cancer Inst. 85:53, 1993.
16. Cummings Kb, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol. Clin North Am.19:455, 1992.
17. El-Bolkainy MN: Cytology of bladder carcinoma . J. Urol. 124:20-22,1980.
18. Flan R, Huland E, Baise H, Huland H. Sensitivity of urinary quantitative immunocytology with monoclonal antibody 486 p3/12 in 241 unselected patients with bladder carcinoma. J. Urol. 145: 495, 1991.
19. Klein FA, Herhw Sogani PC. Et al: Dtection and follow-up of carcinoma of the urinary bladder by flow cytometry. Cancer, 50:389, 1982.
20. Michael F. Sarosdy, M'Liss A. Hudson, William J. Ellis, Mark S. Soloway, et al: Improved detection of recurrent bladder cancer using the bard BTA sta test. Urology , 50:349, 1997.
21. Malkowicz SB, Skinner DG. Developement of upper tract carcinoma after cystectomy for blabber carcinoma. Urology, 36: 20, 1990.
22. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH et al. A combinend analysis of EORTC and MRC randomized clinical trials for the prophylaxis treatment of stage Ta T1 bladder cancer. J. Urol. 156:1934, 1996.
23. Marshall UF: Relation of preoperative estimate to pathologic demonstration of extent of vesical neoplasms. J. Uro. 68:714, 1952.
24. Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Center, New York, NY, USA, Tumour progression and survival in patient with T1G3 bladder tumour: 15 year outcome. Br. J. Urol. 80:762, 1997.
25. Friedell GH, Perija GC, Nagy GK, Soto EA: The pathology of human bladder cancer. Cancer, 45:1823, 1980.
26. M. K. B. Parmar, L. S. Freedman, T. B. Hargreave, and D. A. Tolley. Prognostict factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the

British Medical Research Council Subgroup on superficial bladder cancer (Urological Cancer Working Party). *J. Urol.* 142:284, 1989.

27. A. P. M van de Meijden, R.R. Hall, K.H. Kurth, CH. Bouffieux, R. Sylvester. Phase II trials in Ta, T1 bladder cancer. The marker tumour concept. *Br. J. Urol.* 77: 634, 1996.
28. Michael S. Cookson and Michael F. Sarosdy. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus calmette-guerin therapy. *J. Urol.* 148:797, 1992.
29. George R. Prout, Jr., Bruce A. Barton, Pamela P. Griffin and Gilbert H. Friedell, for the National Bladder Cancer Group. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 148:1413, 1992.
30. S.S. Chen, K. K. Chen, A. T. L. Lin Y.H. Chang H.H.H., Wu T.H.S. The significance of tumour grade in predicting disease progression in stage Ta transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br. J. Urol.* 78:209, 1996.
31. D. Hrouda, C. Ogden, S.B. Morris N. Wanendeya, C. Fisher. Multiple frequent recurrences in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: is survival compromised by a conservative management strategy? *Br. J. Urol.* 79:726, 1997.
32. J.M. Herve, F. Gaudez, P. Barre, P. M. Laugagne and H. Botto. Correlation between p53 over expression and response to bacillus Calmette-Guerin therapy in high risk select population of patient with T1G3 bladder cancer. *J. Urol.* 159:788, 1998.
33. Gregers G. Hermann, Thomas Horn and Kenneth Stevens. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *J. Urol* 159:91, 1998.
34. Mark S. Soloway, M.D. Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 3:5, 1988.