

11246



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIDADES  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
SUBDIRECCIÓN DE EMBEZANZA E INVESTIGACIÓN

**CANCER VESICAL SUPERFICIAL**

**(RESULTADOS DEL MANEJO CON INMUNOTERAPIA  
(BCG) INTRAVESICAL EN EL CENTRO MEDICO  
NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.T.E)**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN:**  
**U R O L O G Í A**  
**P R E S E N T A:**  
**DR. FELIPE GUZMÁN HERNÁNDEZ**



**ISSSTE** MÉXICO, D.F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Felipe Ormaiz Hernández

FECHA: 23- Junio- 2004

FIRMA: 

**CANCER VESICAL SUPERFICIAL.**

**( RESULTADOS DEL MANEJO CON INMUNOTERAPIA ( BCG )  
INTRAVESICAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I.S.S.S.T.E )**



  
DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ.

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

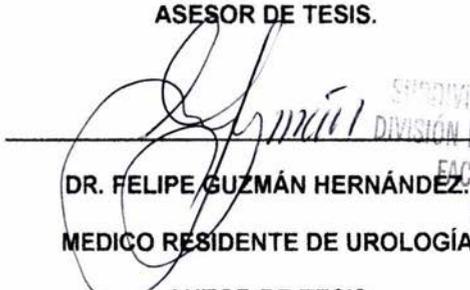
  
PROFESOR TITULAR.

  
DR. ROBERTO CORTEZ BETANCOURT

ASESOR DE TESIS.

  
DR. ALBERTO VELARDE CARRILLO.

ASESOR DE TESIS.

  
DR. FELIPE GUZMÁN HERNÁNDEZ.

MEDICO RESIDENTE DE UROLOGÍA

AUTOR DE TESIS



DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



**CANCER VESICAL SUPERFICIAL.**  
**( RESULTADOS DEL MANEJO CON INMUNOTERAPIA ( BCG )**  
**INTRAVESICAL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**  
**I.S.S.S.T.E. )**

**AUTOR DE TESIS:**

**DR. FELIPE GUZMÁN HERNÁNDEZ.**

**SERVICIO DE UROLOGÍA.**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. ROBERTO CORTEZ BETANCOURT.**

**MEDICO ADSCRITO DE UROLOGÍA.**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. ALBERTO VELARDE CARRILLO.**

**ENCARGADO DEL SERVICIO DE UROLOGÍA.**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL PARA**  
**LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**  
**SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

## INDICE

Índice	5
Resumen ( Español)	6
Resumen (Inglés)	7
Introducción	8
Material y Métodos	9
Análisis univariado	11
Análisis bivariado	13
Resultados	15
Discusión	18
Conclusiones	21
Tablas y graficas	22
Bibliografía	34

## RESUMEN

**Introducción:** La administración intravesical del bacilo Calmette-Guerin (BCG) como adyuvante a la resección transuretral del tumor es la actual referencia de eficacia para la prevención de recurrencia y progresión del cáncer vesical superficial. **Material y Métodos:** Nosotros analizamos el resultado en 40 pacientes con cáncer vesical superficial, tratados con BCG de Junio del 2000 a Octubre del 2003. Después de la resección transuretral todos los pacientes recibieron 6 semanas de tratamiento de BCG ( inducción ) consistiendo en una instilación semanal y recibieron dosis de mantenimiento de BCG consistiendo en instilación intravesical cada semana por 3 semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses después del primer esquema. La recurrencia y progresión fueron analizados. **Resultados:** La media de seguimiento fue de 13.6 meses. Después de el primer ciclo de BCG, 35 pacientes (87.5% ) no tuvieron recurrencia y 5 pacientes la presentaron (12.5% ). Los 5 pacientes que tuvieron recurrencia 3 progresaron y 2 recibieron un segundo ciclo de 6 semanas de instilación y dosis de mantenimiento. **Discusión:** Hay que reconocer que el carcinoma superficial de vejiga requiere de una terapia adicional posterior a la resección transuretral del tumor para disminuir el riesgo de recurrencia y progresión. La instilación intravesical de BCG tiende a convertirse la primera línea de tratamiento para estos tumores.

**Palabras clave:** Vejiga, carcinoma, inmunoterapia, BCG intravesical.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Intravesical Calmette-Guerin (BCG) administered as an adjuvant to transurethral tumor resection is the current benchmark of efficacy to prevent the recurrence and progression of superficial bladder cancer. **Materials and**

**Methods:** We analyzed the outcome in 40 consecutive patients with superficial bladder cancer treated with intravesical BCG between June 2000 to October 2003. After initial transurethral resection all patients received a 6-week course of BCG (induction) therapy consisting of 1 instillation weekly and received maintenance BCG therapy, consisting of intravesical instillations each week for 3 week given 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 months after the first course. The recurrence and progression were analyzed. **Results:** Median followup was 13.6 months. After the first BCG course 35 patients (87.5%) had no recurrence, while 5 (12.5%) had recurrence tumor. The 5 patients with recurrence 3 patients had progression and 2 received a second course of 6 weekly instillations and maintenance therapy.

**Discussion:** It is now acknowledged that the superficial bladder carcinoma require additional therapy after transurethral resection to decrease the risk of recurrence and progression. Intravesical instillations of BCG have become first line treatment for such tumors.

**Key words:** Bladder, carcinoma, immunotherapy, intravesical BCG.

## **INTRODUCCIÓN:**

El cáncer de vejiga es el quinto cáncer más frecuente del tracto urinario. El 70% de los tumores vesicales son superficiales en el momento de su diagnóstico y se tratan de forma conservadora mediante resección endoscópica. El 60-70% de los tumores superficiales recurre y el 20 – 30% de los tumores recurrentes progresa hacia un estadio o un grado superior. La elevada tasa de recurrencias y lo impredecible del patrón de progresión han hecho que el uso de la terapia intravesical se haya generalizado. La terapia intravesical es eficaz en el cáncer superficial de vejiga porque permite el contacto directo entre la sustancia quimioterápica, la mucosa vesical y el tumor. Una lesión que invade la lámina propia ( T1 ) presenta una conducta imprevisible y tienden a progresar a pesar de haber realizado una resección endoscópica suficiente. La resección endoscópica puede erradicar la lesión existente, pero no puede prevenir las recurrencias. El tumor original refleja el potencial biológico de recurrencias. La tasa de progresión de los tumores TaG1 es del 4%, frente al 29% de los T1. Un urotelio que produce tumores de grado y estadio elevados generará neoplasias de naturaleza más agresiva. El tratamiento con BCG intravesical posterior a la resección endoscópica del tumor vesical superficial es en la actualidad quién mejores resultados ofrece para evitar la recidiva de las lesiones por lo que se aplican dosis de inducción y de mantenimiento para ofrecer mejores resultados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente estudio es de tipo experimental, longitudinal, transversal, prospectivo, descriptivo y abierto. Del 01 de junio del 2000 a l 31 de Octubre del 2003, se incluyeron a todos los pacientes que se les realizo resección transuretral de tumor vesical, con reporte histopatológico de carcinoma de células transicionales superficial ( carcinoma "in situ", Ta y T1) y se les dio manejo con bacilos de Calmette-Guerin intravesical. La enfermedad fue clasificada en tres grados de acuerdo a la clasificación empleada por la OMS, siendo evaluados por tres patólogos y la revisión de laminillas en los casos en estadio T1G3 se realizo por un solo patólogo. Se incluyeron 40 pacientes a quienes se les realizo resección transuretral de tumor vesical y toma de múltiples biopsias de áreas sospechosas, incluyendo mucosa normal y uretra prostática. Todos los pacientes contaban con estudios de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, urocultivo, urografía excretora y radiografía de tórax. Se inicio la administración intravesical de 90 mg de BCG-SSI (cepa Danesa 1331) entre la 3ra y 4ta semana de la resección del tumor. La dilución se hizo en 50 ml de solución salina y permaneciendo por 2 hrs en cavidad vesical. El esquema utilizado fue de 90 mg semanales durante 6 semanas (inducción), 6 semanas de descanso y posteriormente 90 mg semanales durante 3 semanas (mantenimiento) al 3 , 6, 12, 18, 24, 30 y 36 mes a partir de la primera dosis de BCG en los

pacientes que no presentan recurrencia ni progresión del tumor. Los pacientes fueron vigilados con cistoscopias y citologías urinarias en serie de tres cada 3 meses durante los dos primeros años a partir del diagnóstico y posteriormente cada semestre. Se realizó toma de biopsias de zonas sospechosas de recurrencia posterior al esquema de inducción. Los pacientes que presentaron recurrencia y no progresaron a etapa invasora se incluyeron en un segundo esquema de inducción y los que progresaron se dio manejo con cistectomía radical o radioterapia. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 10.0, con prueba estadística de chi cuadrada ( $\chi^2$ ) con análisis univariado y bivariado.

## ANÁLISIS UNIVARIADO

A través del muestreo no aleatorizado tipo cuotas, desde Junio del 2000 hasta Octubre del 2003 se seleccionó para el estudio a todo paciente con diagnóstico de cáncer vesical superficial en estadios Ta y T1 con sus diferentes grados de diferenciación, obteniéndose 40 sujetos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 10.0, con prueba estadística de chi cuadrada (X<sup>2</sup>).

La distribución de los pacientes por edad, presentó como edad mínima los 39 años y edad máxima los 87, con un promedio de 66 años; para facilitar el estudio de esta variable se conformaron por grupos de edad en decenios, donde el 57.5% (23 casos) pertenecían al grupo postproductivo (66 años y más), lo cual amerita hacer realce que este grupo de edad ya no es en la mayoría económicamente activo, por lo que probablemente carece de ingresos económicos y de accesibilidad a los servicios de salud disminuyendo en forma considerable su calidad de vida posterior al diagnóstico de una neoplasia. (TABLA 1)

Por sexo predominó el masculino en un 67.5% (27) y el resto 32.5% (13) fue femenino. (GRÁFICA 1)

El principal síntoma que refieren los pacientes como el inicial, fue la hematuria en el 97.5% (39), solamente un paciente (2.5%) negó padecerlo (éste debutó con disuria). La disuria se presentó en un 30% (12) y el tenesmo vesical en un 7.5% (3), probablemente por ser la hematuria un dato muy objetivo su presentación logra que el paciente acuda de forma inmediata ó mediata a los servicios de salud, y de igual manera el médico tratante de primer nivel lo enviará al servicio de Urología para diagnóstico adecuado y tratamiento oportuno. (GRÁFICA 2)

En cuanto al estadio clínico obtenido del reporte histológico, se presentó la siguiente distribución: Ta G2 5.0% (2), T1 G1 20% (8), T1 G2 52.5% (21), T1 G3 22.5% (9), observándose al estadio T1 G2 el más frecuente en nuestro grupo de estudio. (GRÁFICA 3)

Es importante resaltar que del grupo de pacientes en estadios T1 G3 (9), si los consideramos como un 100%, el 44.4% (4) a pesar de estar en un estadio tan agresivo se mantuvieron con la terapia de BCG por casi 2 años ó más, y solamente presentó recurrencia un paciente sin presentar progresión, por lo que fue incluido en una segunda dosis de inducción. (GRÁFICA 4)

El sitio original de la lesión, mostró diferentes localizaciones, siendo la más frecuente la pared lateral derecha de la vejiga en 27.5 % (11), posteriormente la pared lateral izquierda en 15% (6). (TABLA 2)

El tipo de lesión más frecuente fue la papilar pedicular en un 95% (38) y papilar sésil en 5% (2). (GRÁFICA 5)

A toda nuestra muestra se le aplicó de primera intención BCG intravesical, sin embargo conforme se llevó el seguimiento se continuó con la aplicación de BCG en 92.5% (37), se realizó una cistectomía (2.5%) , se aplicó radioterapia en otro paciente (2.5%) y una muerte por metástasis pulmonares (2.5%) .

Durante el seguimiento, se encuentran en dosis de mantenimiento 94.6% (35) de los pacientes y en esquema de inducción 5.4% (2).( GRÁFICA 6 )

Los síntomas presentados posterior a la aplicación de BCG intravesical fueron, hematuria en 5.0% (2), fiebre 5.0% (2), disuria 27.5% (11) y ningún paciente presentó prostatitis. (GRÁFICA 7)

De la muestra estudiada cinco sujetos tuvieron recidivas, localizándose todos en diversos puntos como lo son el triángulo, pared lateral derecha, meato izquierdo y pared derecha, domo, paredes bilaterales y focos multicéntricos; sin embargo dos de ellos la recidiva fue superficial (uno se mantuvo en su estadio de T1 G3 y el otro de estadio T1 G2 avanzó al T1 G3), y de los tres restantes, dos de ellos avanzaron de estadio T1 G2 a T2 G3 y un paciente de estadio T1 G1 pasó a T2 G2; el paciente con localización de focos multicéntricos recidivantes en la vejiga falleció por metástasis pulmonares, contribuyendo en 2.5% con la mortalidad en el grupo de estudio.

Por lo tanto consideramos que solo el 12.5% (5) de nuestra muestra presentó recidivas. Dos de ellos ( 40% ) se mantuvieron en estadio T1 y se inició una segunda dosis de inducción con BCG intravesical y actualmente se encuentran en dosis de mantenimiento con seguimiento de más de dos años sin datos de actividad tumoral. Los tres restantes pacientes ( 60% ) progresaron a estadio T2 , uno a la semana 21 de tratamiento con BCG, el segundo a la semana 38 , y el tercero a la semana 9, siendo el último de comportamiento agresivo y dando metástasis pulmonares. Los sitios de recidiva fueron el domo vesical, próstata y focos multicéntricos respectivamente.

En la literatura refieren como principal factor de riesgo el tabaquismo, el cual estuvo presente en 57.5% (23) y ausente en 42.5% (17). (GRÁFICA 8)

## **ANÁLISIS BIVARIADO**

Se estudió la variable de uso de tabaco con el estadio clínico, cerca del 43% (17) de los pacientes se catalogaron como no fumadores (por lo cual el factor(es) de riesgo al que estuvieron expuestos se desconoce), pero se presenció que de

los 23 pacientes (57%) con tabaquismo positivo se consideraron como un grupo de fumadores (100%), donde el 4.34% (1) era estadio Ta G2, 21.73% (5) eran T1 G1, 56.5% (13) eran T1 G2 y 17.4% (4) eran T1 G3, la prueba estadística no fue significativa. (TABLA 3)

El antecedente de fumar con relación al sitio original de la lesión, mostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, aunque no se aplica el cálculo ya que presento 31 celdas con valores menores a 5, lo que inválida la prueba.

Respecto al cruce de tabaquismo con el tipo de lesión, dentro de los fumadores el 91.3% (21) eran tipo papilar pedicular y 8.7% (2) eran papilar sésil, lo que en nuestra muestra traduciría que el 100% del tipo papilar sésil son fumadores. (TABLA 4)

La relación de tabaquismo con recidivas superficial, profunda y sitio de progresión, no fueron estadísticamente significativas. Con respecto al sexo el 77.7% (21) de los varones fuman y el 84.6% (11) de las mujeres presentan ausencia en el uso de tabaco. (GRÁFICA 8)

Otra variable que se estudió fue la edad por decenios, cruzándola con el tipo histológico, sitio original de la lesión, tipo de lesión y recidivas profundas no mostraron significancia estadística. Se observó que el estadio clínico que contó con más fumadores fue el T1 G2 y el grupo de edad más fumador fue el de 76 a 85 años de edad. (TABLA 5)

El grupo de edad que predominó en el tipo papilar pedicular fue el de 76 a 85 años, mientras que en el pedicular sésil éste grupo de edad correspondió al 50% de los casos. (TABLA 6)

Al compararse con la recidivas superficiales mostró diferencia estadísticamente significativa pero no es posible aplicar el cálculo ya que presento 15 celdas con valores menores a 5, lo que inválida la prueba. Las recidivas superficiales se presentaron en los grupos de 66 a 75 y de 86 y más, mientras que las recidivas profundas fueron en el grupo de 76 a 85 años.

El sexo también se involucró con las variables mencionadas anteriormente (reporte histológico, sitio original de la lesión, tipo de lesión, recidivas superficiales y recidivas profundas) presentaron pruebas estadísticas no significativas.

El sexo masculino estuvo presente en el 81% (17) del estadio clínico T1 G2, sin embargo del estadio Ta G2 el 100% de los casos afectó a mujeres. (TABLA 7)

En cuanto al sexo y su relación con el tipo de lesión, se encontró que el 66.6% son del sexo masculino en el tipo papilar pedicular y el 100% del papilar sésil también son varones. (TABLA 8)

La mayoría de las recidivas tanto superficiales como profundas, mostraron predominio en el sexo masculino.

## RESULTADOS

Desde Junio del 2000 hasta Octubre del 2003 se seleccionaron 40 sujetos, de los cuales predominó el sexo masculino en un 67.5% y 32.5% femenino. Se presentó como edad mínima los 39 años y edad máxima los 87, con un promedio de 66 años; por grupos de edad en decenios el 57.5% pertenecían al grupo postproductivo (66 años y más). Se valoró como principal factor de riesgo el tabaquismo, el cual estuvo presente en 57.5%, siendo el grupo de edad más fumador el de 76 a 85 años y el sexo masculino.

El principal síntoma inicial, fue la hematuria en el 97.5%, el estadio clínico más frecuente fue T1 G2 en un 52.5%. Del 44.4% de los pacientes en estadio T1 G3 se mantuvieron con la terapia de BCG por casi 2 años ó más, sin presentar recidivas.

El sitio original de la lesión más frecuente fue la pared lateral derecha de la vejiga en 27.5 % y el tipo de lesión fue papilar pedicular en un 95%.

A toda nuestra muestra se le aplicó de primera intención BCG intravesical, sin embargo conforme se llevó el seguimiento se continuó con la aplicación de BCG en 37 (92.5%) pacientes , se realizó una cistectomía radical (2.5%), se aplicó radioterapia en otro (2.5%) y una muerte secundaria a metástasis pulmonares. Durante el seguimiento de 40 meses, Se encuentran 35 pacientes (94.6%) en dosis de mantenimiento y 2 pacientes (5.4%) en dosis de inducción.

El síntoma más frecuente presentado posterior a la aplicación de BCG intravesical fue la disuria en un 27.5% .

Solo el 12.5% de nuestra muestra presentó recidivas, de los cuales dos de ellos se mantuvieron en estadio T1. A estos pacientes se les inicio una segunda dosis de inducción y actualmente se encuentran en dosis de mantenimiento y seguimiento de más de dos años, reportándose sin actividad tumoral. Tres pacientes (60%) progresaron a estadio T2. Uno presento recidiva a la semana 21 de tratamiento con BCG, el segundo a la semana 38 y el tercero a la semana 9 de tratamiento intravesical. El último paciente presento recidiva en la fase de inducción siendo multicéntrico y dando metástasis pulmonares, contribuyendo a la única defunción del grupo en estudio.

Las pruebas estadísticas aplicadas no fueron significativas, probablemente por el número de muestra reducido.

Del grupo de fumadores, el 4.34% era estadio Ta G2, 21.73% eran T1 G1, 56.5% eran T1 G2 y 17.4% eran T1 G3. Con el tipo de lesión, el 91.3% corresponden al tipo papilar pedicular y 8.7% al papilar sésil, lo que en nuestra muestra traduciría que el 100% del tipo papilar sésil son fumadores. Se observó que el estadio clínico que contó con más fumadores fue el T1 G2.

El grupo de edad que predominó en el tipo papilar pedicular fue el de 76 a 85 años, mientras que en el pedicular sésil éste grupo de edad correspondió al 50% de los casos. Las recidivas superficiales se presentaron en los grupos de 66 a 75 y de 86 y más, mientras que las recidivas profundas fueron en el grupo de 76 a 85 años.

El sexo masculino estuvo presente en el 81% del estadio clínico T1 G2, sin embargo del total de casos del estadio Ta G2 fueron mujeres. Por tipo de lesión, se encontró que el 66.6% y 100% son del sexo masculino en el tipo papilar pedicular y papilar sésil respectivamente. Las recidivas tanto superficiales como profundas tuvieron predilección en su mayoría por el sexo masculino.

En la TABLA 9, se mencionan las características más comunes por estadio clínico encontradas en el estudio.

## **DISCUSIÓN:**

En 1976 Morales, Eidinger y Bruce fueron los primeros en reportar un satisfactorio tratamiento del cáncer vesical superficial con BCG. Desde entonces, el BCG se ha venido usando cada vez más en diferentes países. El BCG intravesical es considerada la más satisfactoria inmunoterapia de hoy en día. Ninguna quimioterapia intravesical es superior para el tratamiento del carcinoma vesical superficial en cuanto a la prevención de la recurrencia, pero también tiene efectos benéficos en cuanto a la progresión en este tumor (2) .

Aunque no se conoce el mecanismo exacto por el cual el BCG elimina el tumor y previene la recurrencia del carcinoma de células transicionales, si se conoce la respuesta que este genera. Lo primero es que el BCG logre adherirse a la superficie celular tumoral, lo cual logra gracias a la presencia de fibronectina en la superficie celular (3) . La inmunoterapia con BCG resulta en una respuesta inmune masiva local, caracterizada por inducción de la expresión de citocinas Th1 y Th2 en la orina y tejido vesical (1) y por influjo de granulocitos, así como de células monoclonales dentro de la pared vesical (2). Un grupo importante de citocinas, son liberadas en esta respuesta inmune en donde interviene de forma determinante los antígenos de histocompatibilidad tipo I y II, así como las células dendríticas (4)(7).

No existe consenso en cuanto a la dosis y esquema de BCG intravesical, así como tampoco en la opción de dar o no dosis de mantenimiento.

Existen publicaciones con dosis de inducción de 75 mg semanales por 6 semanas y dosis de mantenimiento mensuales por 1 año para el carcinoma in situ (12), en

tanto que para la misma lesión asociada a Ta se reportan buenos resultados solo con las 6 semanas de inducción (9). En otras series se reporta la administración de 75 mg por seis semanas sin dosis de mantenimiento para el carcinoma TaG3 (13). Para el manejo de lesiones T1G3 se tienen reportadas dosis de hasta 150 mg en el año 1995 y posteriormente redujeron la dosis a 81 mg (5). Nosotros utilizamos 90 mg de cepa Danesa 1331 con inducción de 6 semanas y continuamos con las dosis de mantenimiento a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses posteriores a la primera dosis, con recurrencia del 12.5 % y progresión del 7.5%. El curso clínico del carcinoma de células transicionales es altamente variable, presentando un mayor grado de invasión los que comprometen la lamina propia (T1) y aquellos con mayor grado de diferenciación (G3), por tal motivo este tipo de lesión T1G3 es el que genera mayor incertidumbre en cuanto a su manejo (15). Existen publicaciones en donde se reportan los beneficios del BCG aun en tumores superficiales T1G3, como la de Shahin y cols. (8) donde se reportan pacientes manejados con BCG y sin ella presentando un tiempo más prolongado de recurrencia en los primeros. Peyromaure y cols. (5) además de dar dosis de inducción por 6 semanas les continuo dosis de mantenimiento. Los resultados al termino del ciclo de inducción fueron de 87.7% sin presencia de recurrencia. El seguimiento a 53 meses fue de 42.1% de recurrencia y 22.8% de progresión. En nuestra serie de los 40 pacientes en estudio, 9 son T1G3 (22.5%) y solo uno de ellos presento recurrencia posterior a las 6 semanas de inducción (11.1%) sin presentar progresión del tumor y actualmente se encuentra con dosis semestrales de mantenimiento a más de 2 años de la recurrencia.

Del 100% de tumores T1G3 de nuestra serie 40% tienen menos de 1 año de seguimiento, 30% de 1 a 2 años y 30% más de 2 años con preservación de la vejiga.

Aunque el BCG intravesical generalmente es bien tolerado, el potencial de efectos adversos y complicaciones severas existen con la terapia prolongada. Estas pueden ir desde sintomatología de disuria hasta manifestaciones sistémicas, tales como la rabdomiolisis, infección generalizada por BCG y de tipo pulmonar <sup>(11)</sup>. La administración no traumática del BCG reduce la posibilidad de complicaciones sistémicas. El BCG ha sido encontrado localmente viable y comúnmente detectado en la orina durante el curso de instalación. La persistencia larga del DNA de BCG en la pared vesical puede explicar el largo periodo de inmunosupresión y vigilancia del tumor <sup>(10)</sup>. De los 40 pacientes en estudio, 37 (92.5%) continúan con la administración del BCG y solo 27.5 % se refieren con disuria sin presentar complicaciones de tipo sistémico.

Habrá que admitir que la cistectomía no reduce el riesgo de desarrollo de cáncer de células transicionales en otra zona de la vía urinaria, ni tampoco resuelve lo que puede ser una enfermedad metastásica subclínica ya existente en el momento del diagnóstico inicial. Los pacientes se merecen al menos un único curso de 6 semanas de BCG y puede administrarse razonablemente BCG adicional <sup>(15)</sup>.

## **CONCLUSIÓN:**

El resultado del estudio, muestra la eficacia del tratamiento intravesical para el carcinoma superficial, con bacilo de Calmette-Guerin posterior a la resección endoscópica del tumor. Las dosis de mantenimiento han mejorado las tasas de recurrencia del tumor aunque en series publicadas como la de Witjes y cols <sup>(14)</sup> 16 de 49 pacientes no concluyeron su tratamiento por la toxicidad de la terapia intravesical de mantenimiento. En nuestra serie los pacientes se encuentran tolerando adecuadamente el esquema de inducción y mantenimiento, presentando únicamente disuria en 27.5% de ellos. Aun en el carcinoma estadio T1G3 el resultado del manejo con inmunoterapia es satisfactorio. Esto nos demuestra que a pesar de lo indiferenciado del tumor T1G3, podemos brindar la oportunidad de administrar manejo con inmunoterapia y retrasar la cistectomía hasta presentar progresión de la enfermedad, con lo que mejoraremos la calidad de vida del paciente. Ya que estudios previos confirman que los carcinomas vesicales T1G3, 30% de ellos nunca presentan recurrencia, 30% requieren de cistectomía y 30% fallecen de la enfermedad a pesar de la terapia que ellos reciban <sup>(8)</sup>. De las 5 recurrencias 40% de los pacientes permanecieron como superficiales y se dio un segundo esquema de inducción con buenos resultados y no fueron considerados como refractarios a BCG<sup>(6)</sup>.

# **ANEXOS**

**TABLAS**

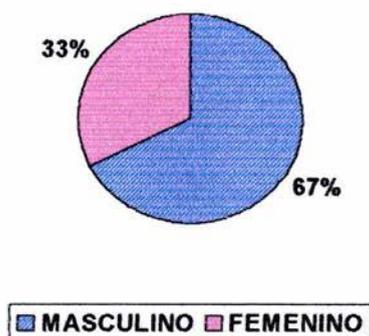
**Y**

**GRAFICAS**

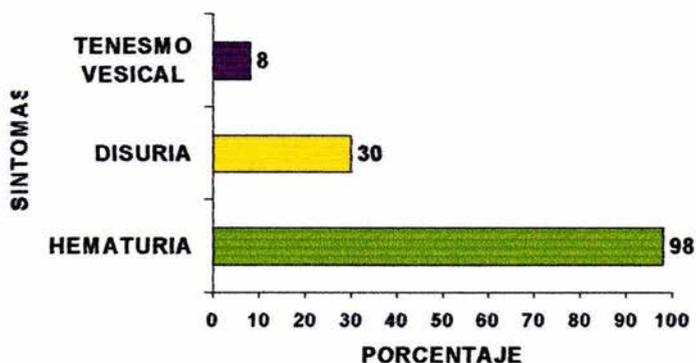
**TABLA 1. Distribución por grupos de edad en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**

<b>Grupos de Edad</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>36 a 45</b>	3	7.5%
<b>46 a 55</b>	5	12.5%
<b>56 a 65</b>	9	22.5%
<b>66 a 75</b>	10	25.0%
<b>76 a 85</b>	12	30.0%
<b>86 y más</b>	1	2.5%
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100.0%</b>

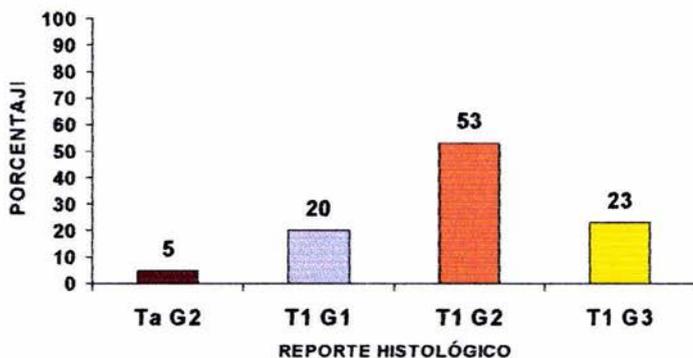
**GRÁFICA 1. Distribución por sexo en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



**GRÁFICA 2. Distribución por síntomas iniciales, en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



**GRÁFICA 3. Distribución por estadio clínico, en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



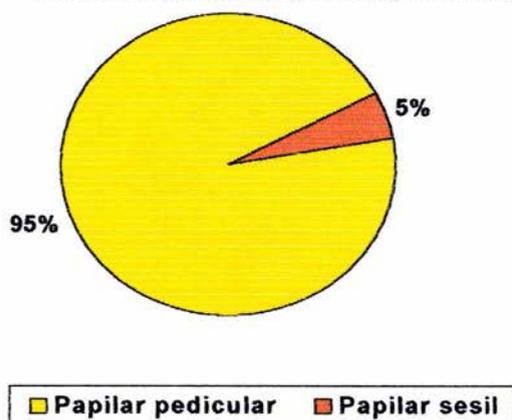
**GRÁFICA 4. Frecuencia de mantenimiento con terapia de BCG en pacientes con cáncer vesical en estadio T1 G3, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



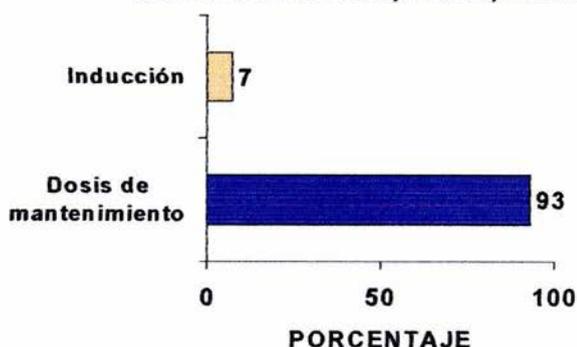
**TABLA 2. Distribución por sitio original de la lesión, en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**

Localización	Número de Casos	Porcentaje
Trígono y pared lateral derecha	2	5.0%
Pared lateral derecha	11	27.5%
Trígono y domo vesical	1	2.5%
Pared lateral izquierda	6	15.0%
Trígono, fondo, domo, pared bilateral	1	2.5%
Trígono y fondo	1	2.5%
Trígono y pared lateral izquierda	2	5.0%
Fondo vesical	1	2.5%
Pared lateral derecha y domo vesical	1	2.5%
Trígono	4	10.0%
Fondo	1	2.5%
Domo	4	10.0%
Paramental izquierdo	2	5.0%
Pelvis renal izquierda	1	2.5%
Pelvis renal derecha	2	5.0%
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100.0%</b>

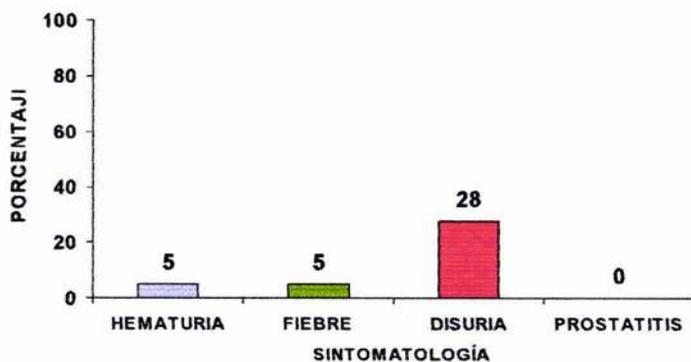
**GRÁFICA 5. Frecuencia por tipo de lesión,  
en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG,  
CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



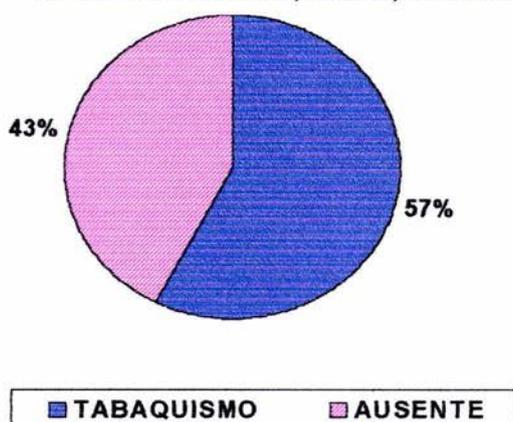
**GRÁFICA 6. Frecuencia por semana de tratamiento, en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



**GRÁFICA 7. Distribución por sintomatología post aplicación BCG, en pacientes con cáncer vesical, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



**GRÁFICA 8. Frecuencia por uso de tabaco, en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



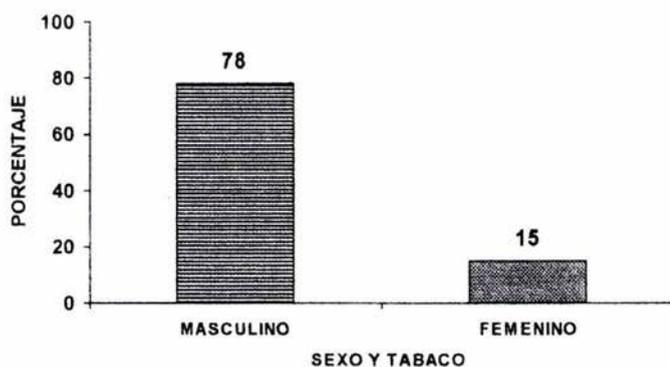
**TABLA 3. Distribución porcentual de estadio clínico de pacientes con cáncer vesical tratados con BCG y tabaquismo**

Reporte	Fumadores		No fumadores		TOTAL	
	Frecuencia n=40	%	Frecuencia n=40	%	Frecuencia n=40	%
Ta G2	1	4.34	1	4.34	2	5.0
T1 G1	5	21.73	3	13.0	8	20.0
T1 G2	13	56.5	8	34.8	21	52.5
T1 G3	4	17.4	5	21.73	9	22.5
TOTAL	23	100.0	17	100.0	40	100.0
$X^2=0.922$		gl=3		p= 0.820		

**TABLA 4. Distribución porcentual de tipo de lesión de pacientes con cáncer vesical tratados con BCG y tabaquismo**

Lesión	Fumadores		No fumadores		TOTAL	
	Frecuencia n=40	%	Frecuencia n=40	%	Frecuencia n=40	%
Papilar pedicular	21	91.3	17	100.0	38	95.0
Papilar sesil	2	8.7			2	5.0
TOTAL	23	100.0	17	100.0	40	100.0
$X^2=1.558$		gl=1		p= 0.212		

**GRÁFICA 8. Distribución por tabaquismo positivo y sexo, en pacientes con cáncer vesical tratados con BCG, CMN 20 de Noviembre, México, D.F. 2003.**



**TABLA 5. Distribución porcentual de estadio clínico de pacientes con cáncer vesical tratados con BCG y grupos de edad**

Grupos	Ta G2	T1 G1	T1 G2	T1 G3
36 a 45	1 (50%)	2 (25%)	0	0
46 a 55	0	0	3 (14.3%)	2 (22.2%)
56 a 65	1 (50%)	1 (12.5%)	6 (28.6%)	1 (11.1%)
66 a 75	0	2 (25%)	6 (28.6%)	2 (22.2%)
76 a 85	0	3 (37.5%)	6 (28.6%)	3 (33.3%)
86 y más	0	0	0	1 (11.1%)
<b>TOTAL</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>9 (100%)</b>
	X <sup>2</sup> = 19.085	g= 15	p= 0.210	

**TABLA 6. Distribución porcentual de tipo de lesión de pacientes con cáncer vesical tratados con BCG y grupos de edad**

Grupos de edad	Papilar pedicular		Papilar sesil		TOTAL	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
	n=40		n=40		n=40	
36 a 45	3	7.9	0	0	3	7.5
46 a 55	5	13.1	0	0	5	12.5
56 a 65	9	23.7	0	0	9	22.5
66 a 75	9	23.7	1	50.0	10	25.0
76 a 85	11	29.0	1	50.0	12	30.0
86 y más	1	2.6	0	0	1	2.5
TOTAL	38	100.0	2	100.0	40	100.0
	$\chi^2=1.754$		gl=5		p= 0.882	

**TABLA 7. Distribución porcentual de estadio clínico de pacientes con cáncer vesical tratados con BCG y sexo**

Reporte	Masculino		Femenino		TOTAL	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
	n=40		n=40		n=40	
Ta G2	0	0	2	15.4	2	5.0
T1 G1	4	14.8	4	30.8	8	20.0
T1 G2	17	63.0	4	30.8	21	52.5
T1 G3	6	22.2	3	23.0	9	22.5
TOTAL	27	100.0	13	100.0	40	100.0
	$\chi^2=7.006$		gl=3		p= 0.072	

**TABLA 8. Distribución porcentual de tipo de lesión de pacientes con cáncer vesical tratados con BCG y sexo**

Reporte	Papilar pedicular		Papilar sesil		TOTAL	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
	n=40		n=40		n=40	
<b>Masculino</b>	25	65.8	2	100.0	27	67.5
<b>Femenino</b>	13	34.2	0	0	13	32.5
<b>TOTAL</b>	38	100.0	2	100.0	40	100.0
	$\chi^2=1.014$		gl=1		p= 0.314	

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- De Boer, Elizabeth C.; Rooijackers, Sietske J.;  
Cytokine gene expresión in a mouse model: The first instillations with viable bacillus Calmette-Guerin determine the succeeding Th1 response.  
J Urol, vol. 170 (5), 2004-2008, November 2003.
- 2.- Böhle, Andreas; Brandau, Sven.  
Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. J Urol, vol. 170 (3), 964-969, September 2003.
- 3.- Chen, Fanghong; Zhang, Guangjian.;  
Bacillus Calmette-Guerin initiates intracellular signaling in a transitional carcinoma cell line by cross-linking (alpha)5(beta)1 integrin.  
J Urol, vol. 170 (2, part 1), 605-610, August 2003.
- 4.- Ribas, Antoni; Butterfield, Lisa H.;  
Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy.  
J Clin Oncol, vol. 21 (12), 2415-2432, June 2003.
- 5.- Peyromaure, Michael; Guerin, Florent;  
Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: Recurrence, progression and survival in study of 57 patients.  
J Urol, vol. 169 (6), 2110-2112, June 2003.
- 6.- Herr, Harry W.; Dalbagni, Guido.  
Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors.  
J Urol, vol. 169 (5), 1706-1708, May 2003.
- 7.- Parish, Christopher R.  
Cancer immunotherapy: The past, the present and the future.  
Immunol Cell Biol, vol. 81 (2), 106-113, April 2003.
- 8.- Shahin, Osama; Thalmann, George N.;  
A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: Recurrence, progression and survival. J Urol, vol. 169 (1), 96-100, January 2003.

- 9.- Griffiths, T.R.L.; Charlton, M.;  
Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without Maintenance. J Urol, vol. 167 (6), 2408-2412, June 2002.
- 10.-Durek, Christoph; Richter, Elvira;  
The fate of bacillus Calmette-Guerin after intravesical instillation.  
J Urol, vol. 165 (5), 1765-1768, May 2001.
- 11.-Kim, James C.; Steinberg, Gary D.  
The limits of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder.  
J Urol, vol. 165 (1), 745-756, March 2001.
- 12.-Lebret, Thierry; Bohin, Denis;  
Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations.  
J Urol, vol 163 (1), 63-67, January 2000.
- 13.-Losa, A.; Hurle, R.; Lembo, A.  
Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder:  
Long-term results. J Urol, vol. 163 (1), 68-72, January 2000.
- 14.-Kevin R. Loughlin, MD  
Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.  
Urol Clin North Am, 2000, vol. 1, 139-149.
- 15.-Michael F. Sarosdy, MD  
Actualización en Urología 2000  
AUA update series, vol. II, lección 12, 7-12.