

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.**

*CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL: RESULTADOS EN
EL MANEJO ADYUVANTE CON BCG EN TUMORES T1G3*

**TESIS DE POSTGRADO
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. JOSÉ JUAN ESPINOSA MÉNDEZ**



**ASESOR DE TESIS:
DR. ERNESTO NEAVE SÁNCHEZ**

MÉXICO, D.F., OCTUBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.



DR ALBERTO VELARDE CARRILLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

DR ERNESTO NEAVE SANCHEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGIA Y
ASESOR DE TESIS
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

DR JOSE JUAN ESPINOSA MENDEZ
AUTOR DE TESIS

SUBDIVISION DE INVESTIGACION
DIVISION DE ESTUDIOS
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dedico este trabajo a mis maestros a quienes les debo mi formación en este campo de la medicina y de aspirar a ser una mejor persona día a día.

Dedico este trabajo con profunda gratitud, respeto y admiración a mis padres de quienes he aprendido el valor del trabajo, el esfuerzo y la honestidad; y a quien debo mi formación como médico: a los dos gracias.

Dedicatoria muy en especial a mis hermanos quienes han contribuido de manera muy excepcional en momentos muy variados de mi vida no sólo profesional sino en muchos otros empeños; a todos muchas gracias.

Doy gracias a Dios por darme la oportunidad de estar aún aquí y de concluir una etapa e iniciar un nuevo proyecto de vida.

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

NOMBRE: JOSE JUAN ESPINOSA
MENDOZA

FECHA: 11-OCTUBRE-2004.

FIRMA: _____



INDICE

	Página
1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCION	7
4. MATERIAL Y METODOS	10
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN	14
7. CONCLUSIONES	16
8. ANEXOS	17
9. BIBLIOGRAFIA	26

RESUMEN

OBJETIVO

Reportar la recurrencia y progresión en pacientes con tumor superficial de vejiga indiferenciado estadio T1G3 tratado con Bacilo de Calmette-Guérin, cepa Danish 1331 (BCG) después de resección transuretral completa; así mismo se analizaron los síntomas previos al diagnóstico y posteriores al tratamiento adyuvante y su correlación con el consumo de tabaco.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron un total de 54 pacientes con tumor superficial a los cuales se les dio tratamiento adyuvante con BCG; en especial a los 14 pacientes con tumor T1G3 en un período comprendido entre junio del 2000 a agosto del 2004. Las variables por analizar fueron recurrencia, progresión y sobrevida.

RESULTADOS

De los 54 pacientes 14 correspondieron a tumores T1G3 (25.9%) a todos se le dio terapia adyuvante con BCG posterior a RTUV. De los 14 pacientes 11 no presentaron recidiva (78.6%) y en 3 hubo recidiva (7.1%) de los cuales 2 fueron músculo invasivos quienes rehusaron cistectomía y otro permaneció en mismo estadio quien fue tratado con RTUV y nuevo ciclo de BCG. Los 11 pacientes que no tuvieron recidiva se encuentran actualmente en vigilancia.

CONCLUSION

En este estudio aunque es una muestra pequeña hay datos con los que se puede inferir el beneficio de la terapia endovesical adyuvante con BCG cepa Danish 1331 al disminuir recurrencias y por tanto progresión en la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: Vejiga, tumor, T1G3, BCG, recurrencia, progresión.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To report the recurrence and progression in patients with undifferentiated superficial bladder tumour stage T1G3 dealt with Bacillus of Calmette-Guérin, stock Danish 1331 (BCG) after complete transurethral resection.

The previous symptoms to the diagnosis and to the adjuvant treatment and their correlation with the tobacco consumption were analyzed later.

MATERIAL And METODOS

A total of 54 patients with superficial tumour was analysed to which adjuvant treatment with BCG occurred them; in special to the 14 patients with tumour T1G3 in a period between June of the 2000 to August of the 2004. Being analyzed recurrence, progression and surveillance

RESULTS

Of 54 patients 14 they corresponded to tumours T1G3 (25.9%) to all occurred adjuvant therapy him with later BCG to RTUV. Of 14 patients 11 they did not present recurrence (78.6%) and in 3 there was recurrence (7.1%) of which 2 were muscle invasive who refused cistectomy and another one remained in same stage that was dealt with transurethral resection of bladder and new cycle BCG. The 11 patients who did not have recurrence find at the moment in monitoring.

CONCLUSION

In this study although it is a small sample are data with which the benefit of the adjuvant intrabladder therapy with BCG can be inferred stock Danish 1331 when diminishing recurrences and therefore progression in most of the patients.

Key words: Bladder, tumour, T1G3, BCG, recurrence, progression

INTRODUCCION

El cáncer de vejiga es el segundo tumor más común del aparato genitourinario, y que con más frecuencia observa el urólogo después del cáncer de próstata. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años y afecta con una relación hombre mujer de 3:1; afectando con más frecuencia en la sexta y séptima décadas de la vida.^{2,3,11}

Se ha asociado como inductor del mismo al consumo de tabaco entre el 50 a 31% de los casos en hombres y mujeres fumadores debido a la secreción de α y β naftilaminas en la orina; la exposición ocupacional es otro promotor que se ha asociado en la patogénesis del cambio neoplásico tales como: la industria química de las pinturas, petróleo, piel e imprenta a través de carcinógenos como la bencidina, β -naftilamina y 4 aminobifenil. Existen otros factores asociados en la génesis del cáncer de vejiga tales como el consumo de cafeína, medicamentos como la fenacetina y ciclofosfamida, la radiación y procesos inflamatorios e infecciones crónicas, en donde los eventos genéticos que conducen a su desarrollo probablemente deriven en la activación de oncogenes o en la pérdida de genes supresores de tumores.^{2,3,9,11}

Al momento del diagnóstico desde el punto de vista histológico se aprecia que cerca del 90% de los cánceres de vejiga son carcinomas de células transicionales, 2% son adenocarcinomas, 2% son carcinomas indiferenciados y del 4 al 6% son tumores mixtos.^{2,9}

De los tumores de células de transición cerca del 70 al 75% son tumores superficiales al momento del diagnóstico, un 15% son músculo invasores y un 15% presentan ya metástasis.^{3,11}

Según la clasificación TNM el mayor porcentaje de los tumores superficiales lo comprenden los tumores Ta y el 30% corresponden a tumores T1; de éstos el 30% serán grado 3 (T1G3) por lo que solo al momento del diagnóstico el 10% corresponderán a éste estadio.⁹

De acuerdo a su biología molecular los tumores vesicales sin tratamiento adyuvante (BCG) pueden desarrollar enfermedad invasiva muscular a 3 años en el siguiente orden: Ta (4%), TaG3 (11%), T1 (30%), T1+CIS (80%) y T1G3 (50%); con sobrevida a 5 años para Ta (95%), T1 (72%) y para T2 (64%).²

En 1976, Morales, Eidinger y Bruce fueron los primeros en reportar un tratamiento satisfactorio del cáncer vesical superficial con BCG; desde entonces es considerada la inmunoterapia más satisfactoria en cuanto a prevención de recurrencia y progresión de la enfermedad.^{1,10}

Aunque el mecanismo de acción no es muy conocido; se sabe que el BCG se adhiere a la superficie celular tumoral a través de la fibronectina generando una respuesta inmune masiva local que se caracteriza por la inducción de la expresión de citocinas Th1 y Th2 en la orina y tejido vesical, y por influjo de granulocitos y de células monoclonales dentro de la pared vesical. Un grupo importante de citocinas es liberado en esta respuesta inmune en donde intervienen de forma determinante los antígenos de histocompatibilidad tipo I y II, así como de células dendríticas.^{1,12,13,14}

El tratamiento del cáncer superficial de vejiga ha experimentado cambios significativos en los últimos años.^{4,7} Sin embargo, el tratamiento óptimo del peor tumor superficial, el tumor de alto grado T1 G3, no está del todo claro.^{1,6,16} Se ha reportado una progresión a invasión muscular en 30% de tumores T1 y en el 80% cuando se asocia a carcinoma in situ y cuando no se administra terapia

intravesical.¹⁵ Así mismo, también se ha observado recidiva y progresión a invasión muscular en lesiones T1 G3 en aproximadamente el 50% aún con terapia intravesical; por lo que la cistectomía ha sido adoptada como primera línea de tratamiento con buenos resultados. Ultimamente se hace énfasis en la preservación vesical y en su tratamiento adyuvante con terapia endovesical, sin embargo debido a la gran variabilidad en los tratamientos de BCG no hay estudios concluyentes al respecto.^{6,8}

No existe actualmente un consenso real en cuanto a la dosis y esquema del BCG intravesical. 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, para el estadio Ta y TaG3 se reportan buenos resultados solo con 6 semanas de inducción, en tanto que para las lesiones T1G3 se tienen reportadas dosis de hasta 150 mg en 1995 siendo posteriormente disminuida a 81 mg en la actualidad. Series como las de Shahin y cols. , en donde se reporta un tiempo más prolongado de recurrencia; Peyramure y cols. , reportan enfermedad libre de recurrencia de hasta el 87.7% dando dosis de inducción y mantenimiento.^{4,5,7,13,15}

El presente estudio versa sobre la experiencia del CMN "20 de Noviembre" en el manejo de 54 pacientes con cáncer de vejiga haciendo énfasis en 14 pacientes con tumor T1G3 valorando su recurrencia y progresión de la enfermedad usando terapia endovesical con Bacilo de Calmette Guérin cepa Danish 1331 posterior a la resección endovesical.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio es de tipo longitudinal, prospectivo, observacional y experimental. Se incluyen 54 pacientes de junio 2000 a agosto 2004 con cáncer de vejiga considerados histopatológicamente como superficiales y quienes recibieron terapia adyuvante endovesical con Bacilo de Calmette Guérin cepa Danish 1331 en el CMN "20 de Noviembre". Los resultados histopatológicos se clasificaron de acuerdo con la OMS en tres grados, y fueron revisados por tres patólogos y en el caso de los tumores T1G3 por un solo patólogo. Los pacientes en los que coexistía Ca in-situ se excluyeron, así como aquellos pacientes en donde la revisión de laminillas no era concluyente o no hubo evidencia de músculo.

Se inicio terapia adyuvante endovesical a las 3 ó 4 semanas posteriores a la Resección Transuretral de tumor vesical con BCG a dosis de 90 mg diluidas en 50 ml de solución salina al 0.9% bajo cateterismo atraumático y una permanencia de 2 horas en cavidad vesical. El esquema utilizado consistió en una dosis semanal por 6 semanas (ciclo de inducción) y ciclo de mantenimiento con 3 dosis semanales a los 3,6,12,18,24,30 y 36 mes contados a partir de la primera dosis. El seguimiento consistió en realización de cistoscopia y citología urinaria cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses. La recurrencia y progresión fueron valoradas al realizar nueva resección tumoral y reestadificación patológica, y en su caso nuevo ciclo de BCG o Cistectomía. Se analizaron los síntomas al momento del diagnóstico y posteriores a la administración endovesical de BCG. En este último caso, los criterios para discontinuar su administración fueron fiebre de alto grado por más de 24 hrs, síntomas sistémicos severos, hematuria y cistitis

incoercible al tratamiento. Se utilizó paquete estadístico SPSS v.10 y chi cuadrada, análisis univariado, bivariado y el análisis de sobrevivencia.

RESULTADOS

De los 54 pacientes 14 correspondieron a tumores T1G3 (25.9%), TaG2 4 (7.4%), T1G1 9 (16.7%), T1G2 27 (50.0%). Todos recibieron terapia adyuvante endovesical con BCG posterior a RTUV. (Gráfica 1)

En cuanto a grupos etarios se aprecia un rango de edades de 39 a 87 años con una mediana de 66 años; apreciándose que los grupos etarios con mayor afección están entre 50 a 60 (22.4%), de 61 a 70 (29.9%) y +71 (31.8%). (Gráfica 2)

En lo que respecta al sexo: 34 correspondieron al masculino y 20 al femenino con un porcentaje respectivo de 63 y 37% con una relación 2:1. (Gráfica 3)

En cuanto al sitio original de la lesión se encuentra afección de Paredes Laterales en un 59.4% y multicéntrico en un 18.9%. (Gráfica 4)

Según la apariencia endoscópica, el tipo de lesión predominante es el papilar pediculado en un 75.9% y sésil en 14.9%.

En cuanto a síntomas iniciales se tuvo que la hematuria fue positiva en 98.1%, disuria en un 37% y tenesmo en el 7.4%. (Gráfica 5)

Respecto a síntomas posteriores a la administración endovesical de BCG la disuria correspondió al 29.6%, y hematuria en un 7.4%. (Gráfica 6)

En cuanto a la fase de tratamiento se tiene que el 77.8% está en fase de mantenimiento y el 22.2% en vigilancia. (Gráfica 7)

La recidiva se presentó en 9 pacientes (16.7%) y su localización fue en pared lateral izquierda en un 5.6% y multicéntrico en 3.7%. Este fue el motivo, para que en 3 pacientes se reiniciara esquema de BCG. (Gráfica 8 y 9)

El análisis de sobrevida en los 54 pacientes con tumor superficial de vejiga se tiene una proporción acumulada del 55% a 40 meses de seguimiento con tratamiento adyuvante. (Gráfica 10)

En cuanto a progresión se presentó en 6 pacientes siendo tumores músculo invasor en un 7.6%, T1G3 en 3.8%. (Gráfica 11)

El tabaquismo fue positivo en un 57.4% (Gráfica 12)

Se aplicó análisis bivariado para investigar la correlación de los tumores T1G3 respecto a:

Edad y sexo: teniendo un mínimo de 44 años y máximo de 87 años con una media de 67 años. (Gráfica 13) y afección en 4 pacientes femeninos (28.6%) y a 10 hombres (71.4%) con un total de 14 pacientes. (Gráfica 14)

Tabaquismo: negativo en 6 pacientes.

Síntomas iniciales: Hematuria: negativa en un paciente (7.1%) y positiva en 13 pacientes (92.9%). Disuria: negativa en 5 pacientes (35.7%) y positiva en (64.3%). Tenesmo: negativo en 12 pacientes (85.7%) y positivo en 2 pacientes (14.3%). Todos ellos no tuvieron significancia estadística respecto a los síntomas en general de los tumores superficiales. (Gráfica 15)

Síntomas posteriores a la aplicación de vacuna con relación a iniciales se tuvo negatividad de hematuria en el 92.9%, fiebre negativa 100% y Disuria negativa en 64.3% y positiva en 35.7%. (Gráfica 16)

Recidiva y Progresión: Negativa en 11 pacientes (78.6%) y positiva en 3 pacientes (21.4%). Progresión en 2 pacientes (14.3%).

(Gráfica 17)

Tabaquismo y recidiva: correlación negativa en 11 pacientes (78.6%) y positiva en 3 pacientes (21.4%).

En cuanto al análisis de sobrevida con relación a la recidiva se observó respecto a los tumores T1G3 una mediana de 12.23 meses con promedio de 17.55 y desviación estándar de 14.94; en el caso de T1G2 una mediana de 14.86 con promedio de 17.03 y desviación estándar de 10.94 y para el T1G1 una mediana de 15.8 con promedio de 18.14 y desviación estándar de 12.58. Con una chi cuadrada de 0.7327 y una $p= 0.69323$ por el método de Kaplan-Meier. (Gráfica 18)

DISCUSION

Los tumores de vejiga T1G3 han sido considerados como una entidad distinta debido a su alto potencial de recurrencia y progresión a pesar de ser un tumor superficial. Su tratamiento ha sido basado en resección transuretral de tumor vesical sola con una sobrevida libre de recurrencia de hasta el 50% a 5 años y en cistectomía radical con el inconveniente de manejo del estoma y la morbilidad asociada.⁸

Con el advenimiento de la terapia adyuvante endovesical con BCG a partir de la década de los 70s; se ha reportado una sobrevida libre de recurrencias de hasta el 54% y cuyo beneficio es la preservación de la vejiga en el 88% de los pacientes.^{4,6,7,8}

En nuestro estudio los resultados que se encuentran son sobre la base de una población de 54 pacientes con tumor superficial, y de éstos 14 pacientes con tumor T1G3 que corresponde a un 25.9% el cual es mayor respecto a series publicadas que oscilan entre 10 a 13%. La población afectada es muy similar a la literatura en lo que respecta a la edad siendo una media de 67 años y afección por sexo 2:1 hombre-mujer. Es de hacer mención que del porcentaje de afección multicéntrica para tumores superficiales correspondió al 18.9% (10 pacientes) y 3 pacientes correspondieron a tumores T1G3 de los cuales dos presentaron recidiva y progresión, no aceptando cistectomía radical; lo que sugiere que un tumor de alto grado asociado a multicentricidad tendría mayor riesgo de recidiva y progresión. La hematuria fue positiva en un 92.9% en los tumores T1G3 y posterior a la terapia adyuvante esta persistió en un 7.1%. Sin embargo, estos datos no son estadísticamente significativos respecto al tratamiento pues no hay correlación

hacia recidiva o progresión de los que permanecen con hematuria. En cuanto a la suspensión del tratamiento adyuvante ningún paciente en estadio T1G3 presentó complicaciones, siendo la disuria en un 64.3% el efecto secundario más frecuente, y en sólo un paciente con tumor T1G2 hubo reacción sistémica caracterizada por fiebre de más de 39 grados centígrados que no cedió a los antipiréticos y que ameritó un tratamiento quimioterapéutico antituberculoso y suspensión del BCG. Respecto al tabaquismo fue positivo en 31 pacientes con tumor superficial (57.4%). Éste no tuvo significancia estadística para recidiva y progresión, pues sólo se correlacionó con recidiva en 3 pacientes (T1G3) los cuales no tuvieron progresión. Respecto a la supervivencia libre de recurrencia en los tumores T1G3 es del 60% a los 45 meses aunque no existe una diferencia estadísticamente significativa respecto a los tumores T1G1 y T1G2 en nuestra población de estudio, lo cual es muy similar a lo reportado en la literatura aunque con seguimiento a los 5 años y con un mayor número de pacientes.

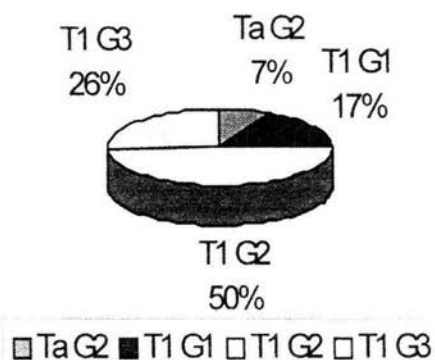
CONCLUSIONES

Debido a que dentro de las modalidades de tratamiento para los tumores superficiales de alto grado no existe consenso real sobre la base de que el 30% no presenta recidiva ni progresión,^{2,11} cabe pensar en brindar un tratamiento conservador con vigilancia estrecha.⁸

En este estudio se puede concluir que la cepa de BCG Danish 1331 es una terapia eficaz como adyuvante en el manejo de los tumores superficiales de alto grado dado que de los 14 pacientes 11 no presentaron recidiva (78.6%) y en 3 hubo recidiva (7.1%) de los cuales 2 fueron músculo invasivos quienes rehusaron cistectomía y otro permaneció en mismo estadio quien fue tratado con RTUV y nuevo ciclo de BCG. Los 11 pacientes que no tuvieron recidiva se encuentran actualmente en vigilancia 7 pacientes de los cuales se incluyen 2 en los que hubo progresión y no aceptaron cistectomía radical y 7 pacientes en fase de mantenimiento.

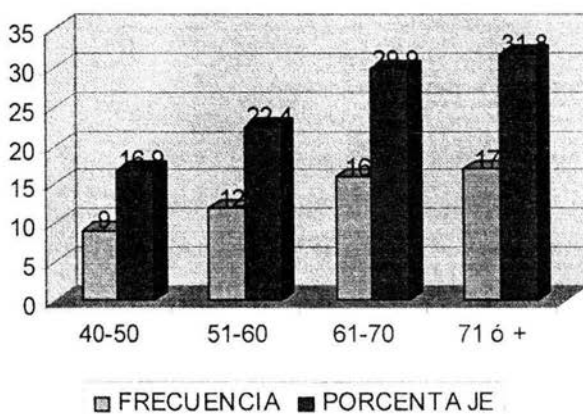
A pesar de ser una muestra pequeña este estudio propone la posibilidad de realizar un mayor seguimiento y pensar en que sea multicéntrico teniendo como propósito dar mayor validez estadística al mismo.

DISTRIBUCION POR ESTADIO CLINICO



GRÁFICA 1

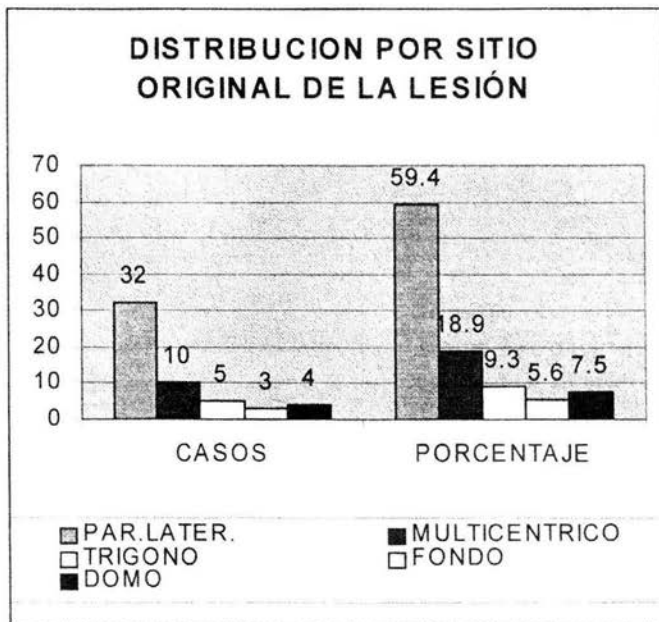
DISTRIBUCION POR GRUPOS ETARIOS



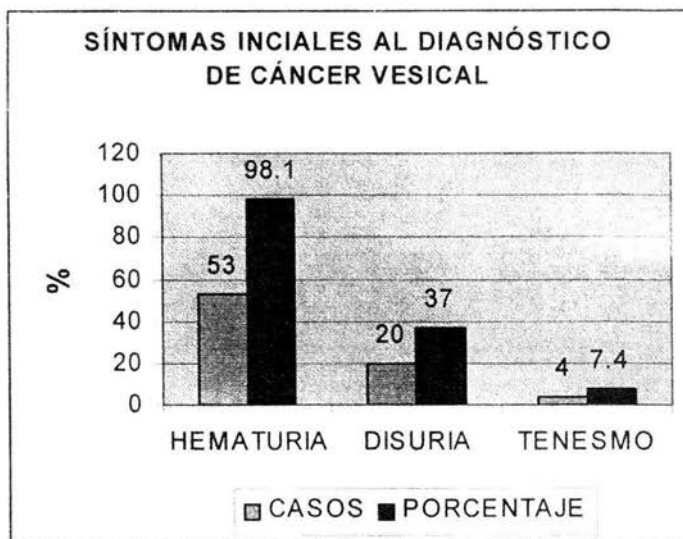
GRÁFICA 2



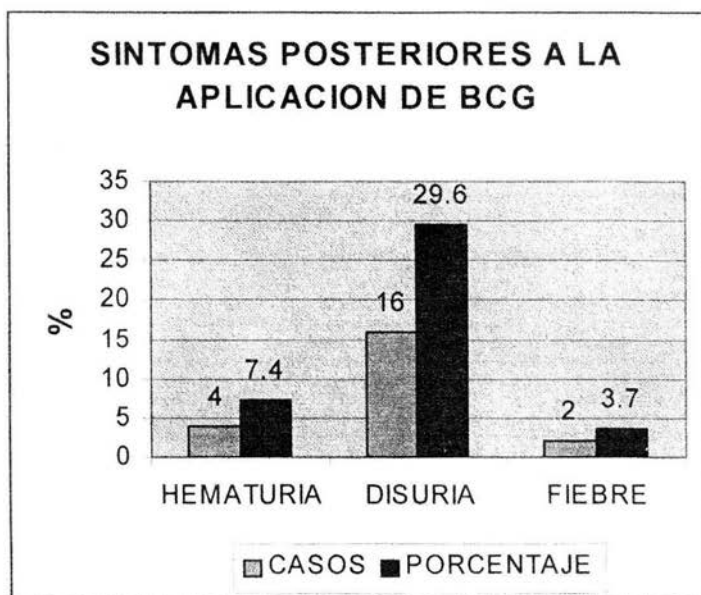
GRÁFICA 3



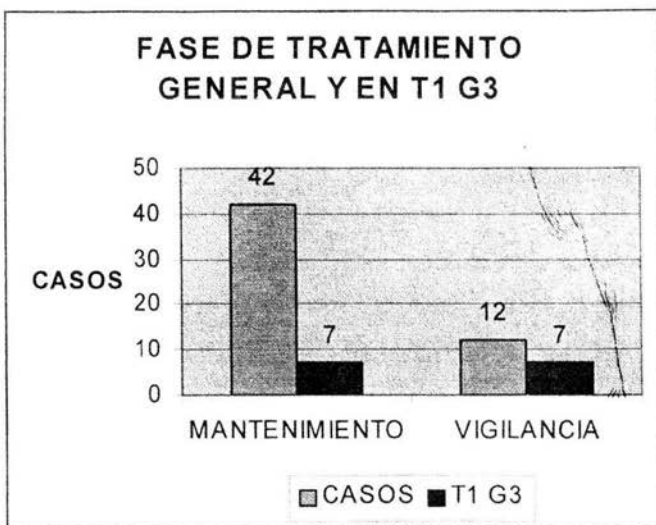
GRÁFICA 4



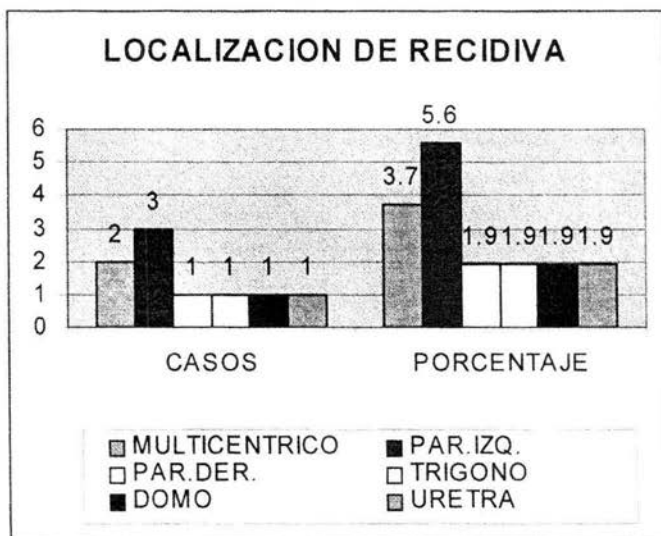
GRÁFICA 5



GRÁFICA 6

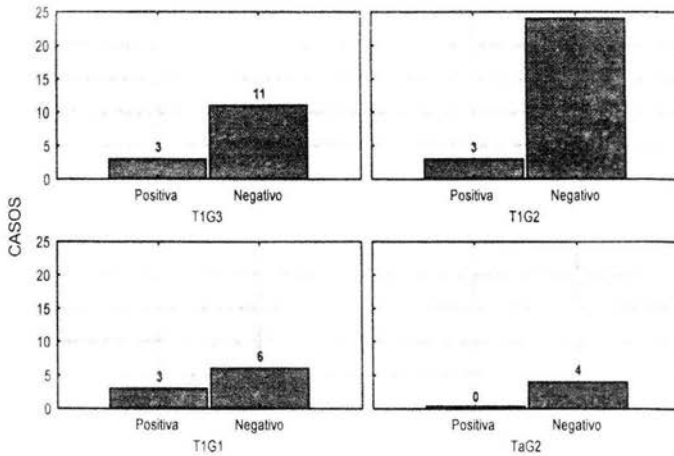


GRÁFICA 7



GRÁFICA 8

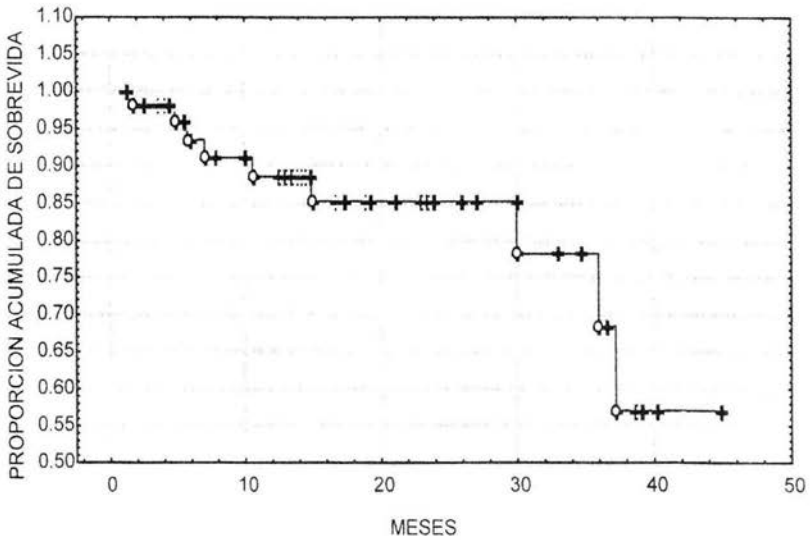
REPORTE HISTOLOGICO VS RECIDIVA



GRÁFICA 9

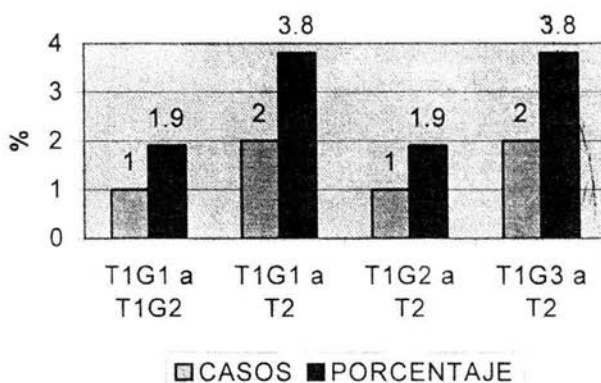
CURVA DE SOBREVIDA EN TUMORES SUPERFICIALES

○ RECIDIVA + NO RECIDIVA



GRÁFICA 10

PROGRESION POR ESTADIO INICIAL



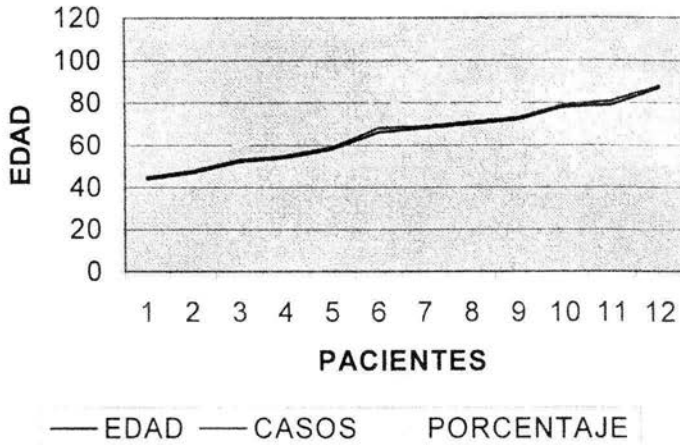
GRÁFICA 11

FRECUENCIA DE TABAQUISMO EN PACIENTES CON TUMOR SUPERFICIAL DE VEJIGA



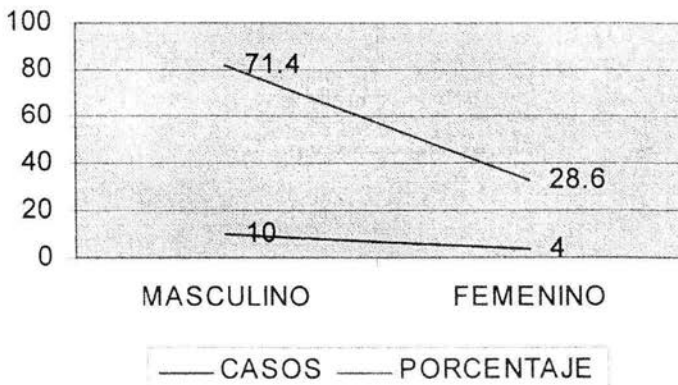
GRÁFICA 12

FRECUENCIA POR EDAD EN PACIENTES CON TUMOR DE VEJIGA T1G3

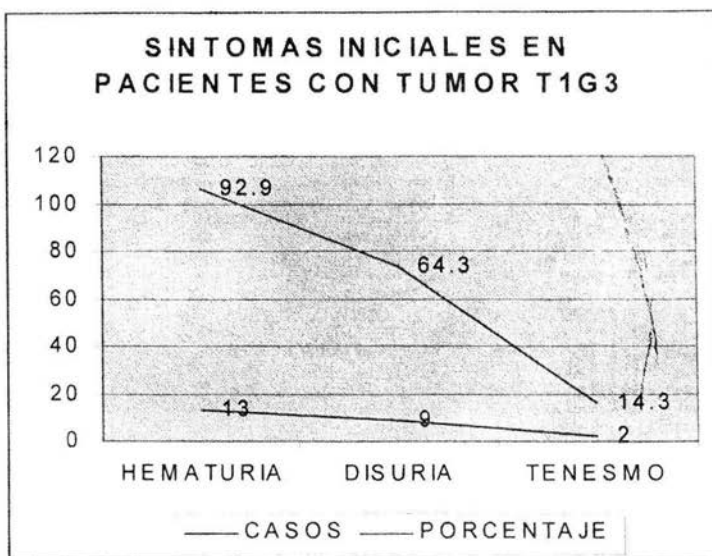


GRÁFICA 13

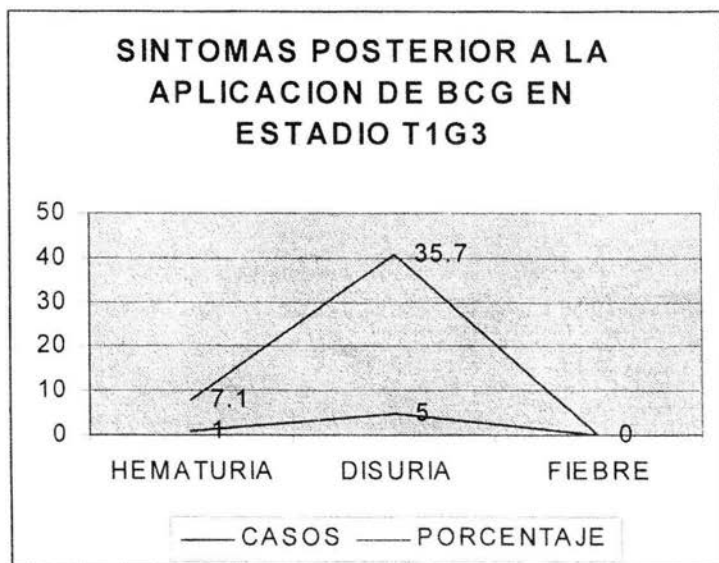
AFECCION POR SEXO EN TUMORES T1G3



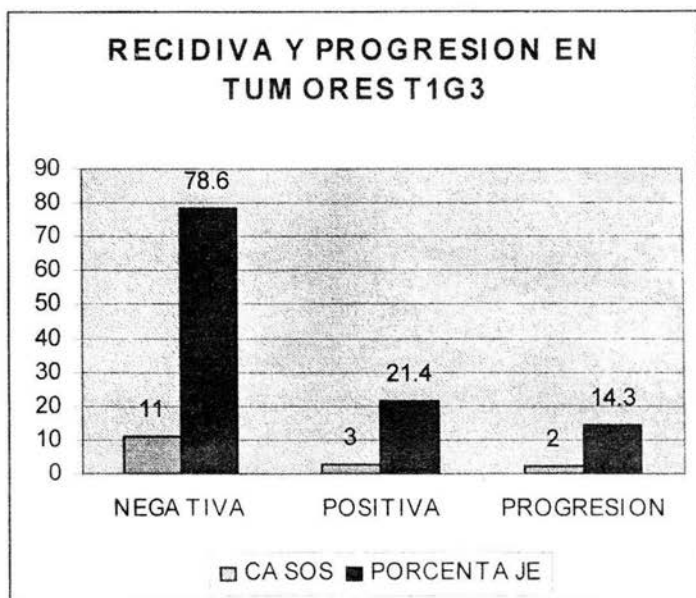
GRÁFICA 14



GRÁFICA 15

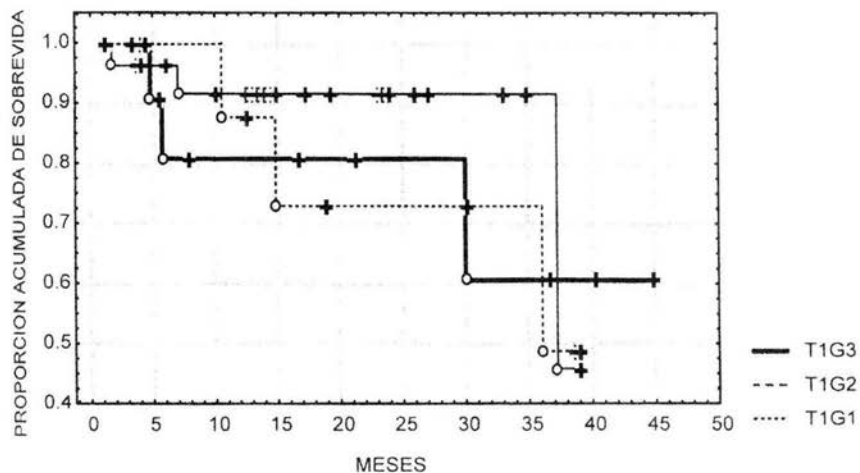


GRÁFICA 16



GRÁFICA 17

CURVA ACUMULADA DE SOBREVIDA (Kaplan-Meier)
 ○ RECIDIVARON + NO RECIDIVARON
 COMPARACION POR ESTADIO Y GRADO HISTOLOGICO



GRÁFICA 18

BIBLIOGRAFIA

1. Bohle Andreas, Brandau Suen: Inmune mechanisms in bacillus Calmette Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. J Urol, 2003;170 (3): 964-969
2. Cussenot V. Ravery, P. Teillac, A. Le Duc, J Bron: Encyclopedie Medico Chirurgicale, Tomo II, 2002: 18-243-244
3. Emil A. Tanagho, Jack W. McAnich: Urologia General de Smith; 12 Edición, 2001: 357-373
4. Gattegno B. : Cancer of bladder: Treatment European Urology, 2004; 45: 399-400
5. Griffiths T, Charlton M.: Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette Guérin without maintenance. J Urol 2002, 167 (6): 2408-12
6. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkor HB, Dalal AV.: intravesical bacillus Calmette Guérin for superficial bladder cancer: experience with Danish 1331 strain. J Urol 1994; 152: 1420-8
7. Kevin R Loughlin.: Cáncer superficial de vejiga: nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Urol clin North Am, 2000, 1: 139-149
8. Kulkarni JN, Gupta R.: Recurrence and progression in stage T1G3 bladder tumour with intravesical bacille Calmette Guérin (Danish 1331 strain). BJU international 2002; 90: 554-557
9. Michael F Sarosdy.: Actualización en urologia 2000; AUA update series , Vol. II, lección 12, 7-12

10. Morales A, Eiding D, D. Bruce AW.: Intracavitary BCG in treatment of superficial bladder tumour. J Urol 1976; 116: 180-3
11. Patrick C. Walsh: Urologia. Tomo II, Sexta Edición: 1090-1128
12. Parish Christopher R.: Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. Immunol Cell Biol 2003; 81 (2): 106-113
13. Peyramure Michael, Guerin Florent: Intravesical bacillus Calmette Guérin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in study of 57 patients. J Urol, 2003; 169 (6): 2110-2112
14. Ribas Antoni, Butlerfield Lisa.: current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. J Clin Oncol, 2003; 21 (12): 2415-2432
15. Shahin Osama, Thalmann George.: A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette Guérin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. J Urol, 2003; 169 (1): 96-100
16. William Turner.: Treatment of bladder tumours T1G3. European Urology 2004; 45: 401-105