

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

USO DE DOSIS BAJAS DE BCG DE LA CEPA DANESA EN EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES DE LA VEJIGA EN ESTADIOS SUPERFICIALES

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
UROLOGIA
PRESENTA:

DR. MARTIN GARCIA CAMILO
ASESOR DE TESIS: JUAN XOCHIPILTECATL MUÑOZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2005



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.

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

UNIDAD MEDICA: HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE.

TITULO: USO DE DOSIS BAJAS DE BCG DE LA CEPÁ DANESA EN EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES DE LA VEJIGA EN ESTADIOS SUPERFICIALES

NOMBRES

FIRMAS

Investigador responsable:

MARTIN GARCIA CAMILO

Investigador asociado:

DR. JUAN XOCHIPILTECATL MUÑOZ  
DR. FRANCISCO L. GATELL TRUJILLO

Para presentarse en: SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGIA

Para publicación en: REVISTA MEXICANA DE UROLOGIA.

Para ser llenado por la Jefatura de Investigación.

Fecha de recepción:

Fecha de aprobación:

Fecha de terminación:

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



DIRECTOR DE TESIS  
DR. JUAN XOCHIPILTECATL MUÑOZ



COORDINADOR DE ENSEÑANZA  
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ



JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION  
DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO



CON ESPECIAL CARINO A MIS PADRES:

Maria y Martin quienes con su fe alimentaron  
el sueño de ser Urologo.

Con amor a Guadalupe e ilusión a Martin Jr.

Dueños de mi Corazón.

Al Dr. Francisco Lopez Gatell Trujillo:

Un gran aristócrata de la urología, que no enseña  
urología, sino el arte de la medicina.

Sin duda el Dr. Juan Xochliltécátl es un gran urologo además de su gran calldad humana fue quien tuvo la visión que sólo tienen las grandes personalidades para darle el valor adecuado a este trabajo y quien con su impulso logro que este ganara a nivel nacional el premio que otorga el FIDEICOMSO "JAIME WOLLAICH". Además del interes mostrado por el Dr. Frans M. J. Debruyne del HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NIJMEGEN, HOLANDA.

Es necesario realizar este reconocimiento a todas y cada una de las personas que han participado en este trabajo, Dr. Isaac Grinberg A., Dr. Hector Fidel Calderon A., Dr. Mauricio Cedillo Ley. Y compañeros residentes.

## I N D I C E

RESUMEN.....	Página No. 3.
INTRODUCCION .....	Página No. 4.
OBJETIVO.....	Página No. 8.
MATERIAL Y METODOS.....	Página No. 9.
CRITERIOS DE INCLUSION.....	Página No. 10.
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	Página No. 10.
TERAPIA CON B. C. G.....	Página No. 11.
ANALISIS.....	Página No. 12.
RESULTADOS.....	Página No. 16.
REACCIONES ADVERSAS.....	Página No. 23.
DISCUSION.....	Página No. 26.
CONCLUSIONES.....	Página No. 30.
BIBLIOGRAFIA.....	Página No. 32.

## R E S U M E N

Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo en el servicio de urología del Hospital 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado durante un período de 7 años (1987-1993). De un grupo de 74 pacientes con confirmación histopatológica de cáncer de células transicionales de la vejiga en estadio superficial ("in situ", "cero" y "A") -- con un rango de edad de 35-84a. y una media de 54.9 a.

Se utilizaron dos esquemas de tratamiento uno corto que consistió en la administración intravesical de 35mg de BCG cepa Danesa semanalmente por 6 ciclos. El esquema largo de BCG consistió en la administración de 35mg semanales por 6 ciclos, posteriormente 6 ciclos quincenales y por último una dosis mensual hasta completar 2 a.

De los 74 pacientes resecaados se encontró que los tumores multicéntricos predominaron en 38 pacientes (51.3%), Después de la resección transuretral el estudio histopatológico mostró que el Estadio predominante fue el "Cero" con 43 pacientes (58.6%) el análisis de las atipias celulares demostró que el grado I fue el más frecuente con 40 pacientes (54%).

Resultados: de los 74 pacientes, 73 pacientes fueron sometidos a un ciclo corto de BCG y se obtuvo una remisión completa en 57 pacientes (78.8%) y una recurrencia en 16 pacientes (21.1%). De las recurrencias tumorales a 13 pacientes se les dió el ciclo largo de BCG obteniendo una respuesta favorable en 10 pacientes (76.9%) y una recurrencia en 3 pacientes (24.1%).

Las reacciones adversas fueron mínimas y la molestia que predominó fue la disuria después de administrada la vacuna que fue disminuyendo con el aumento del volumen en la dilución de la vacuna.

## I N T R O D U C C I O N

Al inicio de la década de los 80's se calculaba que se presentarían 35,500 nuevos casos de cáncer de vejiga y que 10,300 de ellos morirían de cáncer.

En 1986 ya se habían presentado 40,500 nuevos casos en los Estados Unidos de Norteamérica y 10,500 murieron por ésta enfermedad.

El 90% de los tumores de vejiga son de células transicionales, el carcinoma de células escamosas es del 6 al 7%, el adenocarcinoma de 1 a 2 % y con menor frecuencia los carcinomas indiferenciados con menos del 1%. Los tipos raros incluyen carcinoma sarcomatoides, carcinoma de células pequeñas y el linfopitelioma. (ref. 2)

Los cánceres de células transicionales en su mayoría son superficiales y de bajo grado. Aproximadamente el 70% no invaden la lámina propia (estadio CERO/pTa), y 30% la invaden (Estadio "A", p1). (ref. 12)

La mayoría de los tumores superficiales se presentan como tumores únicos (70%) y multicéntricos (30%) (ref. 3). Los tumores en estadio "cero" son de bajo grado I, el 60% de los Estadios "A" son de grado intermedio y 40% son alto grado III o indiferenciados.

Dos terceras partes de los tumores superficiales causan problema de tratamiento debido a la recurrencia local, y una tercera parte progresan hacia la invasión. (ref. 10)

Los factores que influyen en la recurrencia tumoral y progresión son grado, invasión de la lámina propia, número y tamaño del tumor, atipia urotelial y displasia en los bordes cercanos a la neoplasia.



plasia reseca.

**Grado tumoral:** El esquema de gradación de WHO divide al carcinoma de células transicionales dentro de tres grados basados sobre la anaplasia, determinada por incremento en la celularidad, agrandamiento nuclear, disturbio de la polaridad celular, ausencia de la diferenciación celular en la base o superficie, pleomorfismo, irregularidades del tamaño celular, variaciones de la forma nuclear y patrón de la cromatina, conteo de las mitosis y de la presencia de células gigantes.

Jordan et al. (ref. 15) reportan que en la actualidad una supervivencia del 93 al 98% para los tumores de grado I, comparado con el grado II que tiene un rango de supervivencia del 80 al 87% a 10 y 20 años. El grado III tiene un rango de supervivencia del 43% a sólo 5 años (ref. 9).

Como observamos existe una gran diferencia entre los tumores de grado I y II y a su vez con los grado III.

**Invasión de la lámina propia:** Hay una gran diferencia entre los tumores que invaden la lámina propia y los superficiales sin invasión pTa ("cero").

Los tumores en estadio "cero" tienen un 4% de progresión comparados con el 30% de los estadio "A" a 5a.

**Número y tamaño de los tumores papilares:** El número de tumores papilares es un importante factor de riesgo para la recurrencia tumoral pero no es determinante para la progresión tumoral. Lutzeyer et al. (ref. 16) reportó los promedios de recurrencia entre los estadios "cero" y "A" con tumores únicos en una frecuencia del 18% y 33% respectivamente, pero cuando son lesiones múltiples los promedios fueron del 43% y 46% respectivamente no existiendo gran

diferencia en los dos estadios (Referencia No 7 ) Cutler et al demostraron que pacientes con tumores únicos tienen una probabilidad recurrir en 66%, en contraste con tumores múltiples con 90% (Referencia No 5).

**Atipia urotelial y displasia:** Cuando la atipia urotelial se encuentra presente cerca de los margenes del tumor resecaado existe un aumento del riesgo de recurrencia y progresión tumoral. Sin ser determinante el estadio en que se encuentre el paciente; si existe displasia urotelial el riesgo de recurrencia aumenta de un 43% a un 73% , y el riesgo de progresión es tan alto como el 83% cuando hay carcinoma "in situ" asociado a un tumor superficial de bajo grado.

Tomados en forma separada parecería que no existiera mucho el riesgo de recurrencia y progresión tumoral, pero desafortunadamente los tumores se presentan en una gran gama de asociaciones que hace que el pronóstico de supervivencia en un paciente se vea ensombrecido.

El esfuerzo durante la última década esta encaminado a ofrecer al paciente un tratamiento que le de la oportunidad de mejorar su expectativa de vida y la calidad de la misma.

Las terapias empleadas han ido evolucionando através del tiempo y se basan en los resultados obtenidos con las diferentes medidas tomadas para el tratamiento del cáncer de células transicionales de la vejiga.

Desde la primera publicación del Dr. Alvaro Morales (1970), numerosos estudios clínicos controlados con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical han confirmado su valor en la reducción -

de la frecuencia de recurrencia tumoral y de progresión en los pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga en estadio superficial (BROSMAN, HERR, DE KERNION, LAMM, DEBRUYNE).

Los mecanismos de acción antitumoral permanecen inciertos debido a la complejidad de la respuesta en el organismo, que involucra la estimulación del sistema celular (Lefford 1975, Youmans 1975) y el sistema humoral (Spector et al. 1982)

Las respuestas a los mecanismos de acción son de vital interés, primordialmente para permitir una optimización de los regímenes de tratamiento, se incluye la pregunta de la dosis mínima de inducción y de mantenimiento. así como el tiempo de aplicación intravesical y el tiempo entre cada vacunación.

La respuesta a éstas interrogantes se basan como se mencionó anteriormente en la experimentación casi empírica de los diferentes autores que han utilizado al BCG en el tratamiento y profilaxis del cáncer de células transicionales de la vejiga.

Aunado a esto las subcepas utilizadas a nivel mundial son muy variables y a la fecha han demostrado una adecuada efectividad en la prevención de la recurrencia y progresión tumoral. Las subcepas son Armand-Frappier, Connaught, Pasteur, Tice, Japanese y Danesa

Comparado con otros agentes el BCG ha demostrado ser superior en la profilaxis de la recurrencia y progresión tumoral, así por ejemplo la Mitomicina C tiene un 40% de buena respuesta, para la Thiotepa fue de 26%, en un trabajo realizado por Mark et al. 1989. El BCG ha demostrado en varios esquemas una respuesta adecuada en un rango de 53 a 94%, con un mínimo de reacciones adversas, como contractura de la vejiga, cistitis hemorrágica.

## O B J E T I V O

Tres objetivos básicos para el uso de BCG en pacientes con cáncer de vejiga:

- 1) Prevenir la recurrencia tumoral.
- 2) Eliminar un tumor existente en la vejiga o tracto superior.
- 3) Eliminar o prevenir un carcinoma "in situ"

El presente trabajo pretende demostrar que la utilización de una dosis menor puede lograr dos cosas:

- 1) Mejor o igual respuesta para prevenir la recurrencia y progresión tumoral en el cáncer superficial de la vejiga.
- 2) Disminución de las reacciones adversas.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, experimental y comparativo, en el servicio de urología del Hospital 20 de Noviembre durante los últimos 7 años (1987-1993), donde se obtuvieron 74 pacientes cuyos reportes histopatológicos fueron cáncer de células transicionales de la vejiga en los siguientes Estadios "in situ", "cero" y "A".

La información se obtuvo mediante la creación de un protocolo para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga además de una cédula de recolección de datos que incluían: Nombre, edad, No. de Expediente, No. de la pieza patológica, historia clínica que reporta antecedentes de exposición de agentes carcinógenos, inicio de sintomatología, tiempo de evolución, nota de presentación conjunta entre el servicio de patología y el servicio de urología.

El grupo control utilizado fue el protocolo de un grupo cooperativo entre los institutos del IMSS y SSA que comprenden: Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de Nutrición - Salvador Zubirán, Hospital General Manuel Gea González SS, Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI IMSS. El esquema de tratamiento de este protocolo incluye: igual estadio tumoral, el mismo tiempo de seguimiento, una dosis mayor de BCG 120mg de la cepa Danesa por dosis por 6 semanas con 59 pacientes.

## CRITERIOS DE INCLUSION

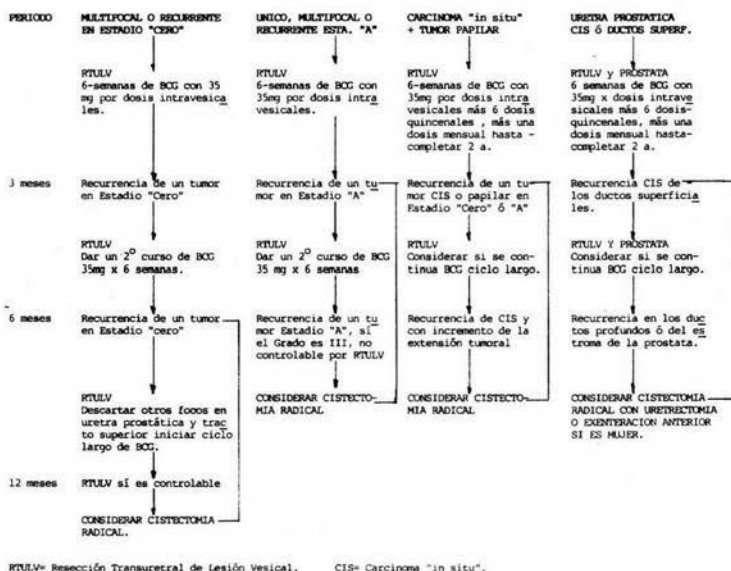
- 1) Tumores en estadio superficial "in situ" , "cero" y "A" - comprobados histológicamente.
- 2) Tumores únicos o multicéntricos.
- 3) Tumores primarios o recurrentes con o sin tratamiento previo.
- 4) Grado de diferenciación I a III (ASH)
- 5) Edad de 30 a 85 años.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Pacientes que abandonaron el seguimiento.
- 2) Falta de datos en el expediente. tal como reporte de patología.
- 3) Pacientes inmunocomprometidos, diabéticos insulín dependientes, con tratamiento de esteroides y quimioterapia sistémica.
- 4) Pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga en estadios no superficiales, B1, B2, C, D1 y D2.
- 5) Cuando el reporte de patología nos informaba asociación - con otra extirpe histológica diferente del cáncer de células transicionales de la vejiga.

## T E R A P I A   C O N   B . C . G .:

Utilizamos dos esquemas de tratamiento de acuerdo con los -- criterios antes expuestos y el protocolo que a continuación se expone.



1) ESQUEMA CORTO DE BCG: Aplicación intravesical de 35mg de la cepa Danesa semanalmente por 6 semanas consecutivas, como profilaxis y tratamiento.

2) ESQUEMA LARGO DE BCG: Aplicación intravesical de 35mg de la cepa Danesa semanalmente por 6 semanas, 6 ciclos quincenales y una dosis mensual hasta completar 2 años.

Cada ampula de BCG contiene 5 mg de bacilos vivos atenuados, por lo que utilizamos 7 ampulas que se diluye con 60ml de solución fisiológica al 0.0%.

La aplicación se lleva a cabo con un equipo de lavado de sonda y la instilación intravesical se realiza por medio de una sonda de Nelatón del 18 Fr bien lubricada y teniendo precaución de no producir traumatismo de la uretra.

Se le indica al paciente que debe de orinar antes de la instilación de la vacuna, y no debe de orinar en las siguientes dos horas. Se le advierte de los efectos adversos, y cuales son los signos y síntomas a los que debe prestar especial atención.

El seguimiento de los pacientes se realiza con citologías urinarias cada tres meses, evaluación cistoscópica cada 3 meses, los dos primeros años, y posteriormente citologías urinarias cada 3 meses y cistoscopias cada 6 meses. Se agrega a esto los exámenes de cultivo de la orina, examen general de orina, biométrica hemática, química sanguínea. Los exámenes de gabinete son urografía excretora cada 6 meses en los 2 primeros años, y TAC abdominopélvica para descartar enfermedad fuera de la vejiga.

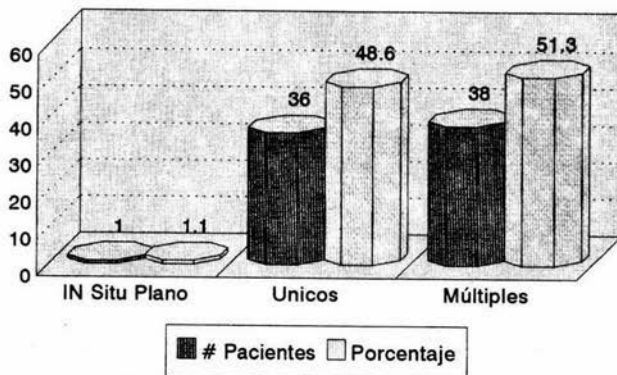


## A N A L I S I S

Se estudiaron un total de 74 pacientes, en un periodo de 7 años (1987-1993) con un rango de edad de 35-84 años y una media de 59.5 años, la moda se presentó en los 60 años de edad. El promedio de diagnóstico fue de 6 meses, el signo más frecuente es la hematuria monosintomática. 83% (62 pacientes).

El estudio que con mayor frecuencia llevó al diagnóstico es la cistoscopia. Antes de llevarse a cabo la resección transuretral del tumor, se realizó un estudio cistoscópico detallado, determinando con suma precisión el número de lesiones encontradas y los resultados aparecen en la gráfica No. 1.

### CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA

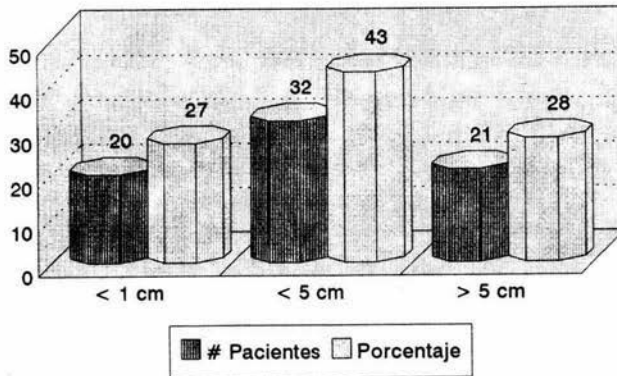


I.S.S.S.T.E.  
SERVICIO UROLOGIA.

GRAFICA No 1.

Una de las variables que hay que tomar en cuenta es el tamaño del tumor por lo que a la endoscopia preoperatoria se determino - esta variable, los resultados se presentan en la gráfica No. 2.

## CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA



I.S.S.S.T.E.  
SERVICIO UROLOGIA.

TAMAÑO TUMORAL

GRAFICA No 2.

El tamaño tumoral que predominó fueron los mayores de 1cm y menores de 5cm, le siguieron en frecuencia los mayores de 5cm, en menor frecuencia los menores de 1cm.

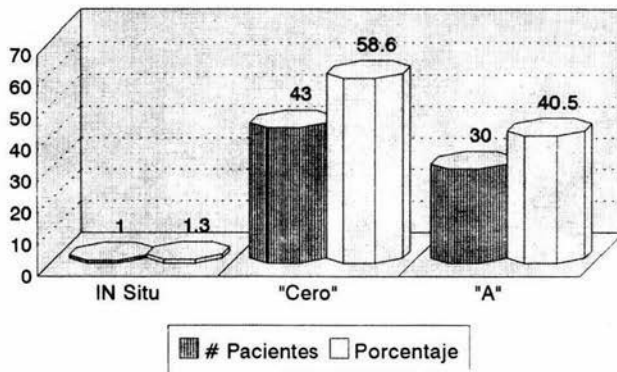
A todos los pacientes se les realizó toma de biopsias en -- frío en puntos previamente determinados, como periorificiales, ca ras laterales, fondo y techo de la vejiga, y cerca de los bordes- tumorales para determinar la presencia de displasias y atipias -- uroteliales.

En el momento de la resección transuretral se realizaron cortes profundos para la adecuada obtención de material histopatológico y determinar con mayor precisión la profundidad de la invasión tumoral.

La pieza de patología fue incluida en parafina y posteriormente se tiñó con técnica de hematoxilina-eosina para su estudio microscópico.

La clasificación para la estadificación utilizada fue la de Jewett-Marshall y los resultados se encuentran en la gráfica No. 3.

## CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA



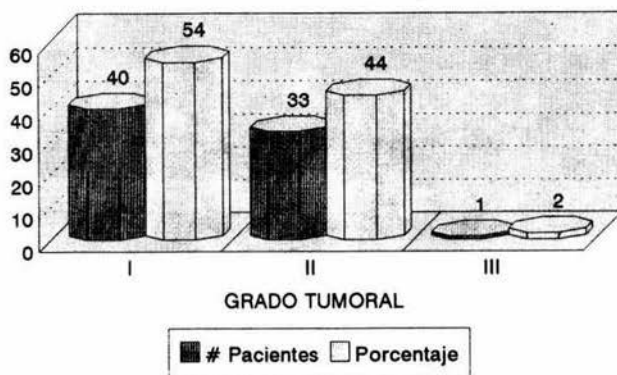
ESTADIOS PATOLOGICOS

I.S.S.S.T.E.  
SERVICIO UROLOGIA.

GRAFICA No 3.

Los tumores además de estadificados fueron evaluados en relación al grado de indiferenciación celular y se utilizó la clasificación de ASH para el grado de displasia, se obtuvieron los siguientes resultados. Gráfica No. 4.

## CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA



CLASIFICACION DE AHS

I.S.S.S.T.E.  
SERVICIO UROLOGIA.

GRAFICA No 4.

## RESULTADOS

De los 74 pacientes a 73 pacientes se les inició el tratamiento con el esquema corto de BCG y se obtuvieron los siguientes resultados. Fig. No. 1.

FIGURA No 1.

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA</b>		
<b>DESPUES DE UN CICLO CORTO DE BCG</b>		
<b>Respuesta</b>	<b>#Pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Remision completa</b>	<b>57</b>	<b>78.8</b>
<b>Recurrencia</b>	<b>16</b>	<b>21.1</b>
<b>- 73 PACIENTES</b>		<b>I.S.S.S.T.E SERVICIO UROLOGIA</b>

Se obtuvo una curación del tumor y por lo tanto de la progresión en 57 pacientes(78.8%) con un promedio de seguimiento - de 84 meses a 3 meses y una media de 43.3 meses.

En los 16 pacientes(21.1%) que recurrieron hubo un ligero predominio en los estadios ""CERO" sobre los tumores en estadio "A" como se observa en la figura No. 2.

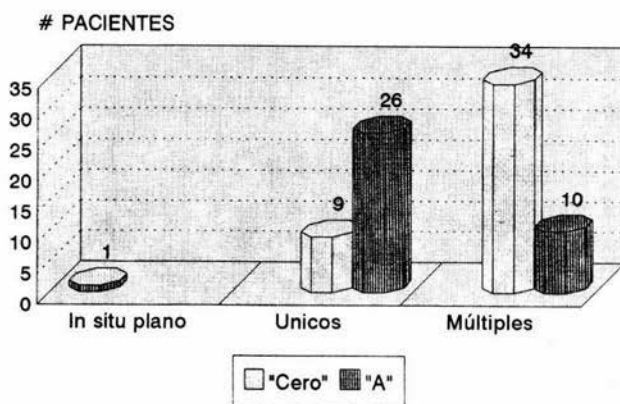
FIGURA No 2

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA</b>		
<b>ANALISIS DE LAS RECURRENCIAS</b>		
<b>Estadio</b>	<b>#Pacientes</b>	<b>%</b>
- "Cero"	9	12.3
- "a"	7	9.5
<b>- 16 PACIENTES</b>		<b>I.S.S.S.T.E SERVICIO UROLOGIA</b>

Nueve de los pacientes (12.3%) son Estadio "Cero", y 7 pacientes (9.5%) son estadio "A". El predominio en Estadio "Cero" sobre los Estadios "A" se debió principalmente a que éstos pertenecían al grupo con tumores multicéntricos en acuerdo con la correlación que se estableció entre estadio y multicentricidad, éstos pacientes son considerados en alto riesgo de recidiva. A continuación exponemos la gráfica de la asociación entre Estadio tumoral y multicentricidad tumoral. Gráfica No. 5.

GRAFICA NO 5.

## CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA



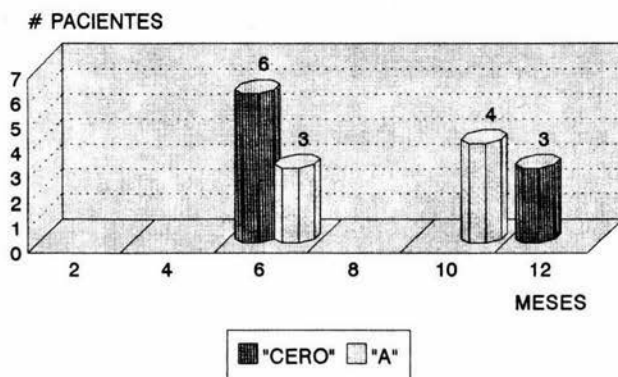
I.S.S.S.T.E.  
SERVICIO UROLOGIA.

En el período de seguimiento a que fueron sometidos los pacientes se observó que la gran mayoría de ellos recidivaron a los 6 meses, 6 pacientes en estadio "Cero" y 3 en estadio "A", en total 9 12.3 %. Posteriormente 4 pacientes en Estadio "A" recidivaron a los 10 meses y por último 3 en estadio "Cero" recidivaron a los 12 meses de haber terminado el tratamiento con BCG. Ver Gráfica No. 6.

Estos pacientes fueron reevaluados nuevamente con resección

transuretral del tumor, se determinó el nuevo estadio clinicopatológico. Para indicar el tratamiento de las recidivas tumorales se realizaron los siguientes estudios complementarios y descartar metástasis regionales y distantes; tomografía axial computarizada, gammagrafía hepatoesplénica y rastreo óseo.

## CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA



RECURRENCIA

I.S.S.S.T.E.  
SERVICIO UROLOGIA.

GRAFICA No 6.

Los resultados fueron los siguientes (ver figura No. 6) del total de 16 pacientes hubo una progresión en 9 pacientes que representa el 56.2%, por estadio se observó que 9 en estadio "Cero" 6 (66.7%) progresaron a estadio "A", de los estadios "A" 7 en total 3 pacientes (42.9%) progresaron a un estadio "C".



FIGURA No 3.

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA</b>			
<b>ANALISIS DE LAS RECURRENCIAS Y PROGRESION</b>			
<b>Estadio inicial</b>		<b>Cambio de estado</b>	
- "Cero"	9	6 a "A"	8.2%
- "a"	7	3 a "C"	4.1%
- 16 PACIENTES		I.S.S.S.T.E SERVICIO UROLOGIA	

Un total de 16, 13 pacientes persistieron en estadio superficial, y se descartó la extensión tumoral fuera de la vejiga, por lo que se les dió el segundo esquema de tratamiento con BCG a dos años.

A 3 pacientes en que se les documento extensión perivesical por el análisis histopatológico de la muestra de resección transuretral, los estudios de gabinete demostraron que existían ganglios positivos perivesicales, se decidió dar Radioterapia paliativa. --- (ver figura No. 4).

FIGURA No 4.

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA</b>		
<b>TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS</b>		
<b>Estadio</b>	<b>#Pacientes</b>	<b>%</b>
<b>BCG Ciclo largo</b>	<b>13</b>	<b>81</b>
<b>Radioterapia</b>	<b>3</b>	<b>19</b>
<b>- 16 PACIENTES</b>		<b>I.S.S.S.T.E SERVICIO UROLOGIA</b>

En los 13 pacientes tratados con un esquema largo de BCG se obtuvieron los siguientes resultados después de un rango de seguimiento de 6 a 34 meses una media de 20 meses, promedio de edad de 68 años.

Los resultados de este segundo esquema de tratamiento son: el 76.9% de los pacientes remitieron por completo después de un segundo esquema de con BCG, el 24.1% presentaron recidiva tumoral . (ver figura No. 5).

FIGURA No 6.5.

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEJIGA</b>		
<b>DESPUES DE UN CICLO LARGO DE BCG</b>		
<b>Respuesta</b>	<b>#Pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Remision completa</b>	<b>10</b>	<b>76.9</b>
<b>Recurrencia</b>	<b>3</b>	<b>24.1</b>
<b>- 13 PACIENTES</b>		<b>I.S.S.S.T.E SERVICIO UROLOGIA</b>

## R E A C I O N E S   A D V E R S A S

El mayor problema del BCG son sus reacciones adversas que en frecuencia son relativamente pocas, importantes que llevaron muchas veces al paciente a abandonar el tratamiento.

Por nuestra parte sólo evaluaremos aquellas que se presentan con mayor frecuencia. Uno de estos parámetros es muy subjetivo y depende en gran parte de la susceptibilidad y personalidad del paciente, los resultados son a veces contradictorios. (ver fig. No 6)

FIGURA No 6.

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VEGIGA</b>		
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>		
<b>Tipo de reacción</b>	<b>#Pacientes</b>	<b>%</b>
- Disuria	20	27
- Hematuria macrosc.	3	4
- Fiebre mayor d\39 GC.	1	1.3
- Contractura vesical.	0	0
- BCGitis SNC.	1	1.3

I.S.S.S.T.E  
SERVICIO UROLOGIA

Como lo demuestra la figura anterior la disuria fue la reacción más frecuente, pero ello no ameritó que los pacientes abandonaran el tratamiento con BCG, y está se observo con mayor frecuencia en los pacientes que fueron tratados con el esquema largo.

La hematuria macroscópica se presentó en 3 pacientes, que -

requirieron la aplicación de 3 a 5 unidades de concentrado globular, debido a una cistitis hemorrágica severa, esta cedió a base de lavados vesicales y evacuación de los coágulos. Ninguno de nuestros pacientes ameritó medidas heroicas para su tratamiento.

Sólo un paciente presentó reacción realmente grave, una BCGitis al sistema nervioso central, como consecuencia de la aplicación en forma agresiva, ante lesión de la uretra prostática. Este paciente se manejo con triple esquema de antituberculosos HAIN, Rimfampicina y Etambutol por espacio de 6 meses. Como síntoma único el paciente apareció diplopía por afección del VI par craneal - debido a la meningitis tuberculosa. El diagnóstico se realizó mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo y la tomografía axial computarizada.

Contractura de la vejiga no se presentó en ninguno de nuestros pacientes tratados con BCG, se determinó por medio de los estudios endoscópicos que se realizaron cada 3 meses, en que se midió la capacidad vesical, que no fue inferior a los 200ml. Y cuando se asoció la polaquiuria intensa, fue debido principalmente a que existió un proceso infeccioso de la orina. En estos casos el tratamiento fue a base de antibióticos por vía oral, de acuerdo al resultado del antibiograma realizado.

La fiebre que presentan los pacientes es debida principalmente a la liberación de pirógenos endógenos y no a penetración de los bacilos dentro del torrente circulatorio, uno de los nuestros mostró fiebre mayor de  $39^{\circ}$  C y se le dió un antipirético para bajar la temperatura.

• BCGitis termino utilizado a partir del uso del BCG, y que indica que existe bacteremia por el Bacilo de Calmette-Guérin.

## D I S C U S I O N

La eficacia del BCG se ha confirmado en múltiples estudios, pero su relativa comparado con la toxicidad de otros agentes quimioterápicos intravesicales es menos cierta. Revisiones históricas proveen datos limitados entre la eficacia y la toxicidad después de los criterios de tratamiento, el estado de la enfermedad y las observaciones para determinar la respuesta al tratamiento así como la toxicidad varían con cada investigador y en cada protocolo.

El BCG ha sido considerado como la más tóxica de las terapias intravesicales corrientemente empleadas, mientras estudios recientes aportan este concepto de complicaciones severas y sépticas fatales que pueden ocurrir con el BCG (Gavla et al., 1988; y Steg et al., 1988).

Nosotros tratamos de solventar este problema haciendo una comparación con el grupo Cooperativo de las diferentes Instituciones como: Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de la Nutrición, Hospital General Manuel Gea González, Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI. Las características de los pacientes son similares en relación al período de estudio de los pacientes 7 años, rango de seguimiento, esquemas de tratamiento corto y largo. Soló que nosotros aplicamos una dosis más baja.

Los miligramos utilizados por este grupo cooperativo fueron: 120mg de BCG cepa Danesa.

Los esquemas de tratamiento son:

- 1) 120mg de BCG cepa danesa dosis por 6 semanas.

2) 120mg de BCg cepa Danesa por 6 semanas y posteriormente dosis mensuales de sostén durante 12 meses.

Comparandolos después de un esquema corto se observaron los siguientes resultados: (ver figura No 7)

CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES  
SUPERFICIAL DE VEJIGA  
Porcentaje de remisión inducida por BCG entre diferentes autores

Referencia	Total de pacientes	Remisión completa	%
*Morales (1979)	20	12	60
*Brosman (1985)	33	31	94
*Gpo Cooperativo Mendoza (1993)	59	43	72
*Gatell y cols.	73	57	78.8

I.S.S.S.TE  
SERVICIO UROLOGIA

FIGURA NO 8.

Como se observa existen varias diferencias entre los autores la importancia de esta comparación es que se utiliza un esquema corto de BCG de 6 semanas. Quien muestra mejores resultados es -- Brosman con 94% de remisión, le seguimos nosotros con 78.8%, después el grupo cooperativo con 72%, y finalmente Morales con 60% en uno de sus estudios iniciales. Morales utiliza 120mg de la cepa -- Armand-Frappier, Brosman utiliza la cepa Tice 50 mg.

<b>CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES SUPERFICIAL DE VESICA</b>				
<b>Porcentaje de reacciones adversas inducida por BCG en diferentes autores.</b>				
	<b>Disuria</b>	<b>Hematuria</b>	<b>Fiebre</b>	<b>Otros</b>
<b>Gatell y cols.</b>	<b>27%</b>	<b>4%</b>	<b>1.3%</b>	<b>1.3%</b>
<b>Mendoza y cols.</b>	<b>8.4%</b>	<b>3.3%</b>	<b>3.3%</b>	<b>0%</b>

**I.S.S.S.T.E**  
**SERVICIO UROLOGIA**

FIGURA No 8.



La comparación de las reacciones adversas sólo se hacen entre el grupo Cooperativo y el Nuestro (Gatell y et al.) ya que se trata de una población similar. (ver última figura).

Existe una marcada diferencia entre nuestro grupo y el cooperativo con respecto a la disuria y creemos que se debe básicamente a que esta es un síntoma muy subjetivo, influenciado por la susceptibilidad del paciente, y su personalidad así como a la interpretación del significado que le da.

En relación con la hematuria no existe gran diferencia entre los dos grupos, la fiebre se presentó en mayor número en el grupo cooperativo y ellos no tuvieron ninguna complicación sistémica como nosotros, aunque cabe mencionar que ésta complicación se debe a la forma de administrar el agente y no a una causa inherente al BCG.

A pesar de las reacciones adversas ninguno de nuestros pacientes abandono el tratamiento con BCG.

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

- 1.- DEMOSTRAMOS QUE SE OBTUVO BUENA RESPUESTA EN LA PROFILAXIS A LA RECIDIVA Y PROGRESION TUMORAL CON LA VACUNA BCG CEPA DANESA Y 35mg, DURANTE 6 SEMANAS.
- 2.- EL PORCENTAJE DE RECURRENCIA TUMORAL ASI COMO SU PROGRESION ES IGUAL O MENOR COMPARADA CON LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO REPORTADOS POR EL GRUPO COOPERATIVO Y DE ESQUEMAS REPORTADOS A NIVEL MUNDIAL.
- 3.- LAS RECIDIVAS TUMORALES EN SU GRAN MAYORIA SE PRESENTAN APROXIMADAMENTE DESPUES DE LOS 6 MESES DE TERMINADO EL TRATAMIENTO CON BCG.
- 4.- AQUELLOS PACIENTES QUE TIENEN UN MAYOR RIESGO DE RECIDIVA SON LOS PORTADORES DE TUMORES MULTICENTRICOS SIN IMPORTAR EL ESTADIO.
- 5.- OTRO FACTOR DE RIESGO SON LOS TUMORES MAYORES DE 5cm DE DIAMETRO.
- 6.- SE DEMOSTRO UNA MEJOR RESPUESTA ANTITUMORAL QUEEN LOS TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL COMO: LA TIOTEPA, ADRIAMICINA Y MITOMICINA C.
- 7.- LAS REACCIONES ADVERSAS SON MINIMAS Y NO AMERITAN MANEJO COMPLEMENTARIO, PERO DEBE PONERSE ESPECIAL CUIDADO EN NO PRODUCIR TRAUMATISMO DE LA URETRA YA QUE SE TIENE EL RIESGO DE PRODUCIR UNA SEPTICEMIA.

8. • EN AQUELLOS PACIENTES QUE RECURRIERON EL, 81% RESPONDIO A UN ESQUEMA LARGO DE BCG.
9. • LA MORTALIDAD POR PROGRESION TUMORAL SOLO SE PRESENTO EN 3 PACIENTES LO QUE REPRESENTA EL 4.1% DEL TOTAL.
10. • LOS PACIENTES QUE HAN RECURRIDO DESPUES DE UN ESQUEMA LARGO DE BCG, SE MANTUVIERON EN EL MISMO ESTADIO TUMORAL SIN PROGRESION TUMORAL O MUERTE.
11. • UN SOLO PACIENTE CON CARCINOMA IN SITU HEMOS TENIDO LA OPORTUNIDAD DE TRATAR CON BCG Y HA PERMANECIDO SIN ACTIVIDAD POR ESPACIO DE 40 MESES.

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

- 1.-*Adolphe Steg, Cristian Leleu, Bernard Debré, Laurent Boccon-Gibod, Didier Sicard: Sistemic Bacillus Calmette-Guérin infection in patients treated by intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, pags. 325-334. 1989.*
- 2.-*Althausen AF, Prout GR, Daly JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma "in-situ" Journal of Urology, Vol. 116, pags. 575-80, 1976.*
- 3.-*Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumor. Journal of Urology. Vol. 124, pags. 23-26, 1980.*
- 4.-*Brosman SA: The use of Bacillus Calmette-Guérin in the therapy of bladder carcinoma in situ. Journal of Urology - Vol. 134, pags. 36-40. 1985.*
- 5.- *Cluter SJ, Heney NM, Friedell GH: Longitudinal study of patients with bladder cancer: Factors associated with disease recurrence and progression. In Bonney WW, Prout GR (eds) Bladder cancer, Vol. 1. Baltimore, Williams and Wilkins pags. 35. 1982.*
- 6.- *Droller MJ, Walsh PC: Intensive Intravesical chemotherapy in the treatment of flat carcinoma in situ: is it safe? Journal of Urology. Vol. 134. pags. 1115-1122.*

- 7.-Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R: Prognostic factors in superficial bladder tumors: A study of the European Organisation for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Journal of Urology* Vol. 127, pags 730-733, 1983.
- 8.-de Kernion JB, Haug M, Lindner A, Smith RB, Kaufman JJ: the management of superficial bladder tumors and in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Journal of Urology*, Vol. 133, pags. 598-603. 1985.
- 9.- Fitzpatrick JM, West AB, Bluter MR: Superficial bladder tumors (stage pTa, grade 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. *Journal of Urology*. Vol. 135. pags. 920-926. 1986.
- 10.-Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on basis of histologic grading. *Journal of Urology*. Vol. 119. pags.-- 488-495. 1978.
- 11.-Her HW: Carcinoma in situ of the bladder. seminars in Urology Vol. 1. pags. 15-22. 1983.
- 12.-Heney NM, Propee K, Prout GR Jr.: Invasive bladder cancer: Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *Journal of Urology*. Vol. 130, pags. 895-897. 1983.
- 13.-Jewett HJ: Carcinoma of the bladder: Influence of the depth of infiltration on the 5-years results following complete extirpation of the primary growth. *Journal of Urology*. Vol. 67. pags.672. 1952.

- 14.-Jewett HJ, Strong GH: Infiltration carcinoma of the bladder: Relation of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *Journal of Urology*. Vol. 55, pags. 366-372. 1946.
- 15.-Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM: Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: Can biologic potential be predictor from histologic grading? *Cancer*. Vol. 60 pags. 2766-2774, 1987.
- 16.-Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H: pronostic parameters in superficial bladder cancer. An analysis of 315 cases. -- *Journal of Urology*. Vol. 127. pags. 250-252, 1982.
- 17.-Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG (1986): Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *Journal of Urology*, Vol. 135. pags. 272-278, 1986.
- 18.-Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N.Engl. Journal of Medicine*. Vol. 325. -- pags. 1205-1211. 1991.
- 19.-Marshall VF, Holden J, Ma KT: Survival of patients with bladder carcinoma treated by simple segmental resection. *Cancer*, Vol. 9, pags. 568.

- 20.-Martinez-Pineiro. J. Jimenez León, L. Martinez-Pineiro Jr., L Fiter, J.A. Mosteiro. J. Navarro, M.J García Matres, P. Cárcamo: Intravesical therapy comparing BCG, adriamycin and Thiotepa in 200 patients with superficial bladder - cancer: A rabdomized prospective study. EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in Superficial Bladder Cancer. pags 237-252, 1989.
- 21.-Morales A, Eidinger D, Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer journal of Urology, Vol. 116. pags. 180-183.
- 22.-Morales A: Treatment of carcinoma in situ of the bladder with BCG: a phase II trial. Cancer Immunol. immunother. Vol. 9. pags. 69-84. 1980.
- 23.-Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ: Recurrence progresion and - survival in bladder cancer: A retrospective analysis of 232 pattiens with  $\geq 5$  year follow-up. Scandianavian Journal of urology and Nephrology. Vol. 21, pags. 185-195, 1987.
- 24.- Spector WH, Marianayagam Y, Ridley MJ: The role of antibody in primary and re-infection BCG granulomas of rat skin. Journal Pathology. Vol. 46, pags. 41-57. 1982
- 25.-Soloway MS: Follow-up data on 70 bladder cancer patients treated with intravesical Mitomycin-C. Proc. Am. Soc. Clin Oncol. Vol.4. pags. 96.1985.

26. -Stanley A, Brosman, Donald L. Lamm. Ad. P.M. van der Meijden, Frans M.J. Debruyne: *A practical guide to the use of intravesical BCG for the management of stage Ta, T1 CIS, transitional cell cancer. EORTC Genitourinary-Group Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer. pags. 311-323. 1989.*
27. -Torti FM, Lum BL, Aston D: *Superficial bladder cancer: The primacy of grade in the development of invasive disease Journal Clinics of Oncology. Vol. 5. pags. 125-130. 1987.*
28. -Young RH: *Unusual variants of primary bladder carcinoma and secondary tumors of the bladder. In Young RH(ed): Pathology of the Urinary Bladder. New York, Crurchill Livingstone pags 102-138, 1989.*
29. -Youmans GP: *Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. Vol. 111. pags 109-118. 1975.*