

11246  
55



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL "SIGLO XXI"  
INSTITUTO MEXICANO SEGURO SOCIAL

ACTUALIZACIÓN DEL USO DE LA MITOMICINA C EN  
PACIENTES CON CARCINOMA SUPERFICIAL DE  
VEJIGA DE CÉLULAS TRANSICIONALES POSTERIOR  
A LA RESECCIÓN TRANSURETRAL DE VEJIGA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:  
ESPECIALIDAD DE UROLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. MARIO CÉSAR SILVA PALOMARES

ASESOR DE TESIS :  
DR. HUGO WINGARTZ PLATA



MÉXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

*Halabe*

**DOCTOR JOSÉ HALABE CHEREM**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

*Jorge Moreno Aranda*

**DOCTOR JORGE MORENO ARANDA**

JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA Y TITULAR DEL CURSO  
UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

*Hugo Wingartz Plata*

**DOCTOR HUGO WINGARTZ PLATA**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
(ASESOR DE TESIS)

*Dr. Halabe*

RECEBIDA  
SECRETARÍA DE SALUD  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

## DEDICATORIA

### **A DIOS**

De quien viene el conocimiento y la sabiduría. Por haberme guiado en este camino y por la realización plena de mí ser.

### **A MIS PADRES**

Mario e Hilda por que con sus callados sacrificios y esfuerzos me impulsaron al crecimiento como ser humano guiándome por el camino del trabajo, la responsabilidad y el progreso.

### **A MIS HERMANOS**

Abi, Miguel y Magali por el amor fraternal que los ha caracterizado siempre.

### **A MI ESPOSA**

María del Carmen por que con su ejemplo y amor, ha sido la estrella que ilumina mi vida y el impulso para seguir siempre en la búsqueda de mi verdad.

### **A MIS HIJOS**

Mario y Monse amores de mi vida, que con la nobleza de su corazón me apoyan siempre, para culminar la especialidad. Por ser impulsor de mis ambiciones y por toda la atención que no pude brindar en este tiempo.

### **A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS**

Paco, Ricardo, Sayago, Carlos, Gilberto por estos años de convivencia. Como agradecimiento a su compañía y presencia constante en los buenos y malos momentos. Por su sincera amistad que me han brindado. Además mis disculpas por ir buscando de ti lo mejor, por nuestras diferencias y similitudes, sencillamente gracias.

### **A MIS MAESTROS**

Por la enseñanza que me brindaron. Por haberme apoyado en mi formación médica, sin la cual hubiera sido imposible escribir estas líneas. A todos ustedes un especial reconocimiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Marina que siguiendo los principios de su ley su Orgánica respecto a la superación y actualización de su personal, me brindo la oportunidad y el apoyo necesario para mi superación personal y profesional.

Al Dr. Jorge Moreno Aranda, por haberme acompañado y guiado durante estos años como maestro y como amigo.

A los Doctores Rosario Tapia, Hugo Wingartz, Urbano Cedillo, Lorenzo Monterubio, Eduardo Serrano, Virgilio López, por haber aceptado a participar en el proceso de mi formación, compartiendo conmigo parte de sus vastos conocimientos y de su amplia experiencia.

Al Dr. Hugo Wingartz Plata por sus útiles observaciones y acertados cometarios con respecto a al trabajo que aquí se presenta.

A los pacientes de nuestro instituto, con mucho respeto ya que gracias a ellos logre mi formación profesional.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ÍNDICE

---

<b>RESUMEN</b>	1
<b>ANTECEDENTES</b>	3
EPIDEMIOLOGÍA	3
ETIOLOGÍA	3
PATOLOGÍA	4
CUADRO CLÍNICO	6
DIAGNÓSTICO	6
ESTADIFICACIÓN	7
TRATAMIENTO	9
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	9
<b>HIPÓTESIS</b>	10
<b>OBJETIVOS</b>	10
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	10
<b>RECURSOS DEL ESTUDIO</b>	12
<b>RESULTADOS</b>	13
<b>DISCUSIÓN</b>	26
<b>CONCLUSIONES</b>	28
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	29

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ACTUALIZACIÓN DEL USO DE LA MITOMICINA C EN PACIENTES CON CARCINOMA SUPERFICIAL DE VEJIGA DE CÉLULAS TRANSICIONALES POSTERIOR A LA RESECCIÓN TRANSURETRAL DE VEJIGA

Palabras claves: Carcinoma, Vejiga, Mitomicina C, Resección transuretral

## RESUMEN:

La incidencia del carcinoma superficial vejiga de células transicionales (CCT) en 1999 se cifró en 54,000 nuevos casos por año. La mortalidad se calcula en cerca de 12,000 casos por año. Es el cuarto tumor maligno en varones y la sexta en mujeres, es más frecuente en varones que en mujeres con una proporción de 3/1. Los tumores vesicales se aprecian superficiales al momento del diagnóstico en un 70% de los casos (50% Ta y 20% T1). Con una recurrencia del 80% después de ser tratados con resección transuretral. Y solo del 5 al 15% de éstos tumores tiene probabilidades de progresar y ser invasores y que requieran tratamiento radical. De los factores que contribuyen a esta progresión se consideran: multicentricidad tumoral, tumores de más de 3 cm. de diámetro, la asociación con Carcinoma in situ (Cis) y pobre grado de diferenciación (grado 3 de Ash).

El 30% de los tumores vesicales que al momento del diagnóstico invaden la capa muscular y más de la mitad se asocia al desarrollo de metástasis y a una probabilidad elevada de muerte.

Los pacientes con CCT superficial; el tratamiento de elección incluye: Palpación bimanual, revisión endoscópica, RTU del tumor con cortes profundos, biopsias alrededor del tumor por la probabilidad de la presencia de Cis asociado así como biopsias aleatorias del resto de la mucosa vesical y de la uretra prostática y al final nuevamente palpación bimanual.

Debido a la alta recurrencia del CCT se han desarrollado tratamientos con el propósito de disminuir la recurrencia tumoral y se cuenta con la quimioterapia tópica intravesical la cual se inicio en 1960 con el uso de la tiotepa. Y en la actualidad se cuenta con diversos agentes antitumorales de aplicación intravesical que han mostrado una actividad clara contra los tumores residuales después de la RTUV así como tratamiento ablativo. Los más estudiados son la tiotepa, la doxorubicina (adriamicina), la MITOMICINA C, la epirrubicina, el etoglúcido.

## MATERIAL, PACIENTES, Y MÉTODOS

1. -Diseño del estudio.-

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, observacional.

2. -Universo de trabajo.-

El universo de este estudio lo constituye aquellos pacientes que acudieron a nuestro servicio y se les diagnóstico de CCT superficial (Ta y T1) y fueron tratados con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**MITOMICINA C** posterior a la RTUV en el Centro Médico Nacional Siglo XII, Hospital de Especialidades de Enero de 1996 a Agosto de 2002

Se considerara recurrencia la presencia de nuevas lesiones después de la RTUV ya sea en el mismo sitio o diferente a la lesión primaria corroborada por algún método de manera objetiva.

Una recurrencia temprana será aquella lesión que aparezca durante el primer año posterior a la RTUV y tardía aquella que aparece posterior a este tiempo.

### 3. -Descripción de las variables

#### a.-Según la metodología.-

Variable independiente.- sexo, edad, tabaquismo, cuadro clínico, localización del tumor, métodos diagnósticos.

Variable dependiente.- estadio patológico al diagnóstico, grado histológico de diferenciación, recidiva o progresión tumoral.

#### Selección de la muestra.-

##### Criterios de selección.-

##### De inclusión

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical superficial (Ta y T1) y que hallan recibido tratamiento con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV.

##### De no-inclusión.-

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical superficial (Ta y T1) y que no hallan recibido tratamiento con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV.

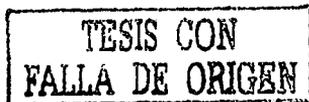
##### De exclusión

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical superficial (Ta y T1) y que hallan recibido tratamiento con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV pero que no acudió a sus controles o su expediente no se encuentre completo.

Pacientes con diagnóstico de cáncer vesical superficial y que recibieron otro tipo de quimioterapia o inmunoterapia.

Pacientes con diagnóstico de cáncer vesical con estadio mayor de T1

#### Procedimientos.-



El universo de este estudio lo constituyó aquellos pacientes que acudieron a nuestro servicio y se les diagnóstico CCT superficial y fueron tratados con MITOMICINA C posterior a la RTUV.

Se revisaran los expedientes de cada paciente valorando su edad, sexo, hábito de tabaquismo, cuadro clínico, métodos diagnósticos utilizados, estadio patológico al diagnóstico. Tiempo libre de enfermedad, frecuencia de recurrencia, temprana y tardía, y de progresión.

**TIPO DE ESTUDIO:** Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, observacional.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se utilizara estadística descriptiva como proporciones, porcentajes o rangos para informar los resultados.

## ANTECEDENTES

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Epidemiología

La incidencia del carcinoma superficial de vejiga de células transicionales (CCT) en 1999 se cifra en 54,000 nuevos casos por año. La mortalidad se calcula en cerca de 12,000 casos por año.<sup>1,2</sup> Es el cuarto tumor maligno en varones y la sexta en mujeres, es más frecuente en varones que en mujeres con una proporción de 3/1.<sup>1,2</sup> Los tumores vesicales se aprecian superficiales al momento del diagnóstico en un 70% (50% Ta y 20% T1).<sup>3</sup> Con una recurrencia del 80% después de que han sido tratados con resección transuretral. Y solo del 5 al 15% de éstos tumores tiene probabilidades de progresar y ser invasivos y requerir de tratamiento radical. De los factores que contribuyen a esta progresión se consideran: multicentricidad tumoral, tumores de más de 3 cm. de diámetro, la asociación de Carcinoma in situ (Cis) y un pobre grado de diferenciación (Ash 3).<sup>4</sup>

El 30% de los tumores vesicales que al momento del diagnóstico invaden la capa muscular y más de la mitad se asocia al desarrollo de metástasis y a una probabilidad elevada de muerte.<sup>5</sup>

### Etiología

El cáncer de vejiga destaca entre las neoplasias humanas por que su patología se ha relacionado con muchos factores etiológicos. Algunos de éstos factores son: la exposición laboral a determinadas sustancias (tintes de anilina aminas aromáticas y compuestos cíclicos parecidos), el tabaquismo, infecciones virales bacterianas y parasitarias, litiasis vesical, el tratamiento con ciclofosfamida y la radiación de la pelvis.<sup>6</sup>

Existe mucha evidencia de que apoya la relación entre el CCT y el hábito tabaquico. Los fumadores tienen cuatro veces más alto su riesgo de tener CCT que los no fumadores. Tanto en Estados Unidos, Europa y Japón se ha confirmado la asociación entre el tabaquismo y el cáncer vesical siendo igual para ambos sexos. Este

riesgo se correlaciona con el número de cigarrillos fumados. Para disminuir el riesgo elevado de cáncer vesical se requieren varios años de abstinencia. Aunque no se ha identificado un agente específico se sabe que existen varios carcinógenos potenciales en el humo del tabaco.<sup>16</sup>

El proceso de la carcinogénesis por todos éstos factores abarca la inducción de una alteración en el DNA, la interferencia de los mediadores para la alteración del DNA o la apoptosis, la perturbación de los controles de la replicación celular y la generación de una célula transformada capaz de escapar de los controles de contención orgánica.<sup>6</sup>

### Patología

El carcinoma de células transicionales de la vejiga (CCT) es la variedad histológica más frecuente del cáncer vesical hasta en el 90% de los casos. El carcinoma escamoso representa del 3 al 7% de los tumores vesicales. El adenocarcinoma se presenta en el 2% de los tumores primarios.<sup>7</sup>

Existen dos variedades distintas de los denominados cánceres uroteliales "papilares superficiales". El primer tipo compuesto por tumores papilares de bajo grado (estadio Ta), se asocia a una tasa de recurrencia elevada (50-75%) pero con una probabilidad de progresión bajo (5%).<sup>6</sup> La segunda variedad, formada por tumores papilares de mayor grado que han infiltrado la lámina propia (estadio T1), suele asociarse con el CIS plano de alto grado que puede afectar al urotelio de forma difusa con una probabilidad de progresión mayor (30-50%).<sup>6</sup>

Se han propuesto dos teorías para explicar la multiplicidad o la dispersión, tanto espacial como temporal, de la enfermedad: la teoría de del cambio de campo y la de la capacidad de clonación del implante.<sup>7</sup> Según la primera teoría todo el urotelio esta expuesto a los carcinógenos endógenos o exógenos, lo que favorece la aparición de numerosos episodios carcinógenos y la transformación de células epiteliales, independientemente, en muchas zonas de la vejiga.<sup>7</sup> La capacidad de clonación indica que la célula madre (primordiales) transformadas originan múltiples células hijas que se diseminan y se implantan en diferentes localizaciones en la vejiga, produciendo numerosos tumores que comparten las mismas alteraciones genéticas, aspecto histológico y comportamiento clínico.<sup>7</sup>

No hay un sistema de graduación aceptado de manara uniforme. Los sistemas más utilizados se basan en el grado de anaplasia de las células tumorales.<sup>7</sup>(ver Fig. 1, 2, 3) Hay una fuerte relación entre el grado y el estadio tumoral, de tal manera que en los tumores bien o moderadamente diferenciados suelen ser superficiales y los mal diferenciados son invasivos.<sup>7</sup> La World Health Organization/International Society of Urologic Pathology clasificaron estos tumores como neoplasias papilares uroteliales.<sup>8</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

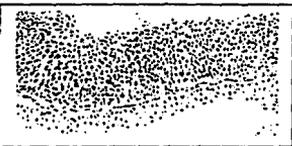


Fig 1.-CTT bien diferenciado, esta lesión es llamada tumor urotelial de bajo potencial de malignidad (From Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, no. 10. International Histological Classification of Tumors. Geneva, World Health Organization, 1973.)



Fig.2.-CCT moderadamente diferenciado, esta lesion es llamada cancer urotelial de bajo grado (From Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, no. 10. International Histological Classification of Tumors. Geneva, World Health Organization, 1973.)



Fig 3.-CCT indiferenciado. Esta lesion es llamada cancer urotelial de alto grado (From Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, no. 10. International Histological Classification of Tumors. Geneva, World Health Organization, 1973.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Cuadro clínico

El síntoma más común de presentación en el CCT es la hematuria silente (85%). La hematuria es a menudo intermitente por lo que su ausencia en uno de dos especímenes no deberá ser interpretado como ausencia de CCT. El complejo sintomático de irritación vesical caracterizado por frecuencia, nicturia, polaquiuria, urgencia urinaria, disuria, es la segunda forma de presentación más común y se asocia a la presencia de Cis, o cáncer invasor de la pared vesical. Un pequeño grupo puede permanecer asintomático. También puede presentarse pérdida de peso, dolor abdominal, óseo o en el flanco por obstrucción ureteral, masa pélvica, edema de extremidades.<sup>4,6,7</sup>

Ha sido bien reconocida la asociación de la dermatomiositis con tumores malignos viscerales. Siendo más frecuentemente encontrada en tumores de pulmón, cáncer de mama y estomago. Sin embargo Robinson A.J. describió su asociación con el CCT.<sup>23</sup>

La presentación del CCT como una lesión cerebral aislada no es común pero ha sido descrita por algunos autores como Clatterbuck R.E. (24) y Carrero Lopez V.M.<sup>25</sup>

Su diseminación por vía linfática ocurre hacia los ganglios paravesicales (16%), obturadores (74%), iliacos externos (65%), los ganglios iliacos externos yuxtarrregionales (20%). Su diseminación vascular ocurre hacia el hígado (38%), los pulmones (36%), los huesos (27%), glándula suprarrenal (21%) e intestino (13%).<sup>6,7</sup>

### Diagnóstico

Desde su descripción en 1945 por parte de Papanicolau y Marshall el estudio citológico ha sido el sostén principal de la detección y vigilancia del cáncer vesical. Su sensibilidad es del 40% y especificidad de 95%.<sup>9</sup> Se han desarrollado algunas medidas para mejorar la sensibilidad de este estudio entre las cuales están la técnica para detectar aneuploidia nuclear presencia de marcadores de células como el antígeno X de Lewis y la sobre-expresión del gen p53.<sup>10</sup>

También se han desarrollado marcadores tumorales para la detección de cáncer vesical que actualmente parecen prometedores y son el antígeno tumoral vesical (BTA), proteína de la matriz nuclear, los productos de degeneración de fibrina y fibrinógeno, la telomerasa, y el ácido hialurónico /hialuronidasa.<sup>9,10</sup>

La urografía excretora esta indicada en todos los pacientes en quienes se sospecha cáncer vesical, a pesar de que este estudio no es sensible para detectar tumores vesicales, particularmente en lesiones solitarias pequeñas. Sin embargo esta es útil para examinar el tracto urinario alto y valorar la presencia de tumores en este

sitio, o datos de obstrucción uretral así como anomalías asociadas. Grandes tumores pueden ser detectados como defectos de llenado en la fase del cistograma.<sup>7</sup>

El ultrasonido transuretral con una sensibilidad 90% y especificidad de 76% para identificar invasión a la capa muscular. La TC identifica invasión a la grasa peri-vesical así como compromiso de ganglios linfáticos con una sensibilidad de 83% y especificidad de 82%. La RMN que da imágenes tanto en T1 y T2 con identificación de invasión a la grasa vesical u órganos vecinos con una sensibilidad de 73% y especificidad de 84%.<sup>10</sup>

### Estadificación

El actual sistema de clasificación (tumor, ganglios linfáticos, metástasis) de la Union International Contra Cancer TNM (UICC, 1997) abarca diversas modificaciones de las previas clasificaciones. El CIS comprende una neoplasia que sustituye el urotelio normal y que se extiende a lo largo de del revestimiento urotelial. Los tumores estadio Ta son lesiones limitadas a la mucosa que emiten frondas papilares alrededor de un pedículo fibrovascular central hacia la luz de la vejiga. Los tumores estadio T1 también son lesiones papilares que a veces son más nodulares y que penetran en la lámina propia. Las lesiones T1 se subdividen a su vez en T1a cuando alcanzan pero no atraviesan la muscularis de la mucosae, mientras que las T1b invaden la muscularis de la mucosae pero permanecen limitadas a la lámina propia. Los tumores estadio T2 se extienden hasta la muscular propia superficial (T2a), y profunda (T2b). Los tumores en estadio T3 afectan microscópicamente (T3a) y macroscópicamente (T3b) la grasa perivesical. Los tumores T4 invaden órganos contiguos. Esta clasificación también incluye la presencia de metástasis ganglionares (N) y regionales o a distancia (M).<sup>11,12,13,14</sup> (cuadro 1 y figura 4)

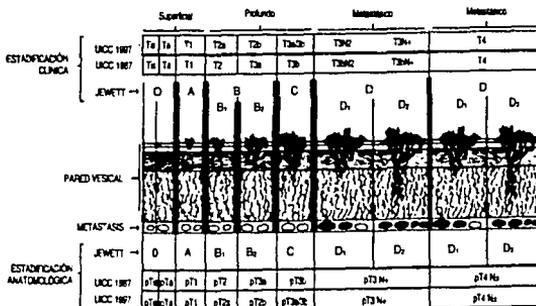


FIG 1.-COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE CLAIFICACIÓN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CUADRO 1**

**Union International Contra Cancer TNM (UICC, 1997)**

TX		TUMOR NO VALORABLE
TO		SIN EVIDENCIA DE TUMOR
Ta		CARCINOMA PAPILAR NO INVASIVO
CIS		TUMOR QUE INVADE EL UROTELIO Y SE EXTIENDE A LO LARGO DEL MISMO
T1		TUMOR QUE INVADE TEJIDO CONECTIVO SUBEPITELIAL
	T1A	PENETRA MEMBRANA BASAL
	T1B	INVADE LAMINA PROPIA
T2		TUMOR QUE INVADE MÚSCULO DETRUSOR
	T2A	MUSCULAR SUPERFICIAL
	T2B	MUSCULAR PROFUNDA
T3		TUMOR QUE INVADE TEJIDO PERIVESICAL
	T3A	MICROSCOPICA
	T3B	MACROSCOPICA
T4		TUMOR QUE INVOLUCRA CUALQUIERA DE LOS SIG:
	T4A	PRÓSTATA, ÚTERO, VAGINA
	T4B	PARED PÉLVICA O ABDOMINAL
NX	NÓDULOS NO VALORABLES	
NO	NÓDULOS REGIONALES NEGATIVOS	
N1	UN NODULO METASTASICA ( MENOS DE 2cm)	
N2	UNO O VARIOS NÓDULOS METASTASICOS (2-5 cm)	
N3	NÓDULOS METASTASICOS DE MAS DE 5cm	
MX	METASTASIS A DISTANCIA NO VALORABLES	
MO	NO HAY METASTASIS A DISTANCIA	
M1	METASTASIS A DISTANCIA PRESENTES	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Tratamiento

Los pacientes con CCT superficial; el tratamiento de elección incluye: Palpación bimanual, revisión endoscópica, RTU del tumor con cortes profundos, biopsias alrededor del tumor por la probabilidad de la presencia de Cis asociado así biopsias aleatorias del resto de la mucosa vesical y de la uretra prostática y al final nuevamente palpación bimanual.<sup>6,7</sup>

Debido a la alta recurrencia del CCT superficial se han desarrollado tratamientos de aplicación intravesical y disminuir la recurrencia. El inicio del uso de estos fármacos data de 1960 con el uso de la tiotepa.<sup>19</sup> Actualmente se dispone de varios agentes antitumorales de aplicación intravesical que han mostrado una actividad clara contra los tumores residuales después de la RTUV así como ablativo. Los más estudiados son la tiotepa, la doxorubicina (adriamicina), la **MITOMICINA C**, la epirubicina, el etoglúcido.<sup>7</sup>

El fármaco ideal para la terapia intravesical debería ser barato y gozar de una absorción sistémica y una toxicidad local mínimas a la vez que previene eficazmente la recurrencia y la progresión tumorales tras la RTUV del tumor primario.<sup>7</sup>

Las indicaciones para el uso de la quimioterapia son tumor de más de 5 cm; multicentricidad tumoral, recurrencias frecuentes, tumores estadio T1 de alto grado, CIS o citología positiva sin lesiones visibles, resección incompleta de tumor.<sup>7</sup>

## **MITOMICINA C**

La **MITOMICINA C** es un antibiótico que inhibe la síntesis del DNA. Tiene otros mecanismos de acción menos conocidos. Aunque es más sensible en la fase G1 del ciclo celular no es específico de este. Tiene un peso molecular de 334 kD por lo que su absorción sistémica es mínima. Es administrada usualmente una dosis semanal por 6 a 8 semanas, y posteriormente una aplicación mensual por 10 dosis. La dosis varía de 20 a 60 mg. Tiene rangos de respuestas completas de 19 a 42% con una media de 36%.<sup>7,19</sup>

Los efectos colaterales de la aplicación de la **MITOMICINA C** incluyen cistitis química (40%) así como disminución de la capacidad vesical, descamación palmar y rash cutáneo, por lo que el contacto con la piel debe ser evitado, otros efectos como la leucopenia y contractura vesical son raras (0.05%).<sup>7,19,20</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hacer una revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de carcinoma superficial de vejiga de células transicionales tratados con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 1996 a diciembre de 2001.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPÓTESIS

¿ Las características epidemiológicas así como el índice de recurrencia y progresión tumoral de nuestros pacientes son similares a los publicados en la literatura mundial?

## OBJETIVOS

1. -Determinar características epidemiológicas de los pacientes con carcinoma superficial de células transicionales de vejiga en nuestro servicio de Urología.

1a. -Determinar su frecuencia por sexo, grupos de edad, signos y síntomas de presentación, su relación con el tabaquismo, localización de la lesión en el diagnóstico inicial, uso de métodos diagnósticos, frecuencia de estadio patológicos.

2. -Valorar la efectividad de del uso de la **MITOMICINA C** y comparar nuestros resultados con la literatura mundial.

2a. -Determinar el índice de recurrencia a corto y largo plazo con la aplicación de **MITOMICINA C** posterior a la RTUV

2b. -Determinar el índice de progresión tumoral con el uso de **MITOMICINA C** posterior a la RTUV.

## MATERIAL, PACIENTES, Y MÉTODOS

1. -Diseño del estudio.-

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, observacional.

2. -Universo de trabajo.-

El universo de este estudio lo constituye aquellos pacientes que acudieron a nuestro servicio y se les diagnóstico de CCT superficial (Ta y T1) y fueron tratados con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV en el Centro Médico Nacional Siglo XII, Hospital de Especialidades de Enero de 1996 a Diciembre de 2001.

Se considerara recurrencia la presencia de nuevas lesiones después de la RTUV ya sea en el mismo sitio o diferente a la lesión primaria corroborada por algún método de manera objetiva.

Una recurrencia temprana será aquella lesión que aparezca durante el primer año posterior a la RTUV y tardía aquella que aparece posterior a este tiempo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3. -Descripción de las variables.

#### a.-Según la metodología.-

Variable independiente.- sexo, edad, tabaquismo, cuadro clínico, localización del tumor, métodos diagnósticos.

Variable dependiente.- estadio patológico al diagnostico, grado histológico de diferenciación, recidiva o progresión tumoral.

#### **Selección de la muestra.-**

Criterios de selección.-

De inclusión

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical superficial (Ta y T1) y que hallan recibido tratamiento con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV.

De no-inclusión.-

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical superficial (Ta y T1) y que no hallan recibido tratamiento con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV.

De exclusión

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical superficial (Ta y T1) y que hallan recibido tratamiento con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV pero que no acudió a sus controles o su expediente no se encuentre completo.

Pacientes con diagnóstico de cáncer vesical superficial y que recibieron otro tipo de quimioterapia o inmunoterapia.

Pacientes con diagnóstico de cáncer vesical con estadio mayor de T1

#### **Procedimientos.-**

El universo de este estudio lo constituyó aquellos pacientes que acudieron a nuestro servicio y se les diagnóstico CCT superficial y fueron tratados con **MITOMICINA C** posterior a la RTUV. La dosis que se empleo en nuestro servicio fue de 15 mg. por aplicación diluidos en 40 ml. De solución fisiológica. Las dosis se aplicaron cada semana por 8 semanas, se continua con una dosis mensual por 10 meses. El tiempo de permanencia intravesical de la **MITOMICINA C** es de 30 min.

Se revisaran los expedientes de cada paciente valorando su edad, sexo, hábito de tabaquismo, cuadro clínico, métodos diagnósticos utilizados, estadio patológico al diagnostico, tiempo libre de enfermedad, frecuencia de recurrencia, temprana y tardía, y de progresión.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

Recursos humanos.- Personal médico del servicio de Urología y de Patología y del Archivo clínico.

Recursos materiales.-Expedientes clínicos

Recursos financieros.- No se requiere apoyo económico.

## RESULTADOS

Se encontraron 80 expedientes de pacientes que se ingresaron con diagnóstico de cáncer vesical a nuestro servicio, de los cuales 47 fueron CCT superficiales, 7 fueron CCT con estadio mayor a T1 y 6 tenían otra variedad histológica y en 20 no se encontró actividad tumoral o estaba incompleto el expediente clínico.

GRÁFICA 1

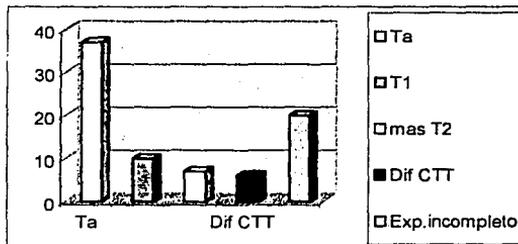


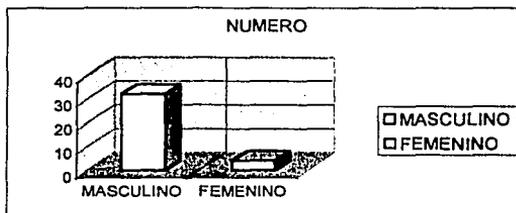
TABLA 1

PACIENTES ESTUDIADOS CON DIAGNOSTICO DE CÁNCER VESICAL		
CARACTERÍSTICAS	No. DE PACIENTES	%
Ta	38	47.5
T1	9	11.25
MAS DE T1	7	8.75
TUMOR VESICAL DIFERENTE DE CCT	6	7.5
EXPEDIENTE INCOMPLETO	20	25
TOTAL	80	100

De los 47 pacientes con CCT superficiales, 36 recibieron **MITOMICINA C** posterior a la RTUV y constituyeron nuestro grupo de estudio. Dos grupos de edad fueron los más afectada entre los 51-60 y 71-80 años, predominaron los varones sobre las mujeres (32/4), la hematuria fue el principal síntoma de presentación (83%), seguido por síntomas obstructivos (36%) e irritativos (25%). Y se encontró una fuerte relación con el hábito tabaquico (80%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

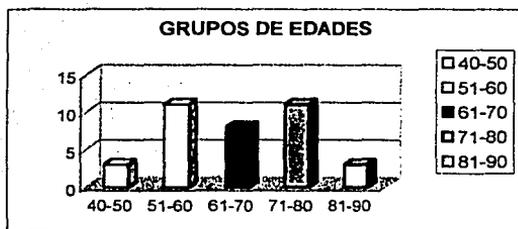
**GRÁFICA 2**



**TABLA 2**

DISTRIBUCIÓN POR SEXO		
SEXO	NÚMERO	%
MASCULINO	32	88.8
FEMENINO	4	11.1
TOTAL	36	100

**GRÁFICA 3**

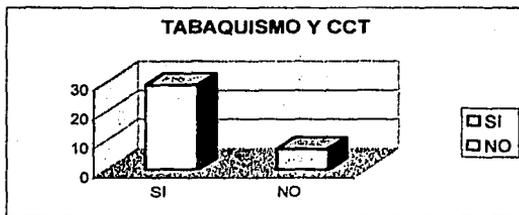


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 3**  
**DISTRIBUCIÓN POR EDAD**

GRUPO DE EDAD	NUMERO	%
40-50	3	8.3
51-60	11	30.5
61-70	8	22.5
71-80	11	30.5
81-90	3	8.3
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

**GRÁFICA 4**

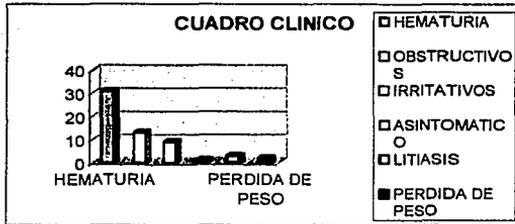


**TABLA 4**  
**RELACION ENTRE TABAQUISMO Y CCT**

	NUMERO	%
SI	29	80
NO	7	20
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICA 5**



**TABLA 5**

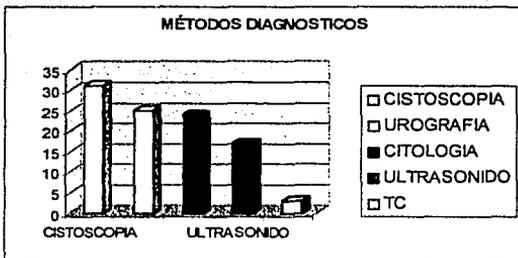
**SINTOMATOLOGÍA AL DIAGNÓSTICO INICIAL**

SIGO O SÍNTOMA	NÚMERO	%
HEMATURIA	31	86.1
OBSTRUCTIVO	13	36.1
IRRITATIVOS	9	25
ASINTOMÁTICO	1	2.7
LITIASIS	3	8.3
PERDIDA DE PESO	1	2.7

De los estudios utilizados como métodos diagnósticos en su evaluación inicial fueron: cistoscopia con mayor frecuencia (86%), urografía excretora (69.4%), citologías urinarias (66%), ultrasonido renal y/o vesical (47%), y la TC (8.3%).

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICA 6**



**TABLA 6**

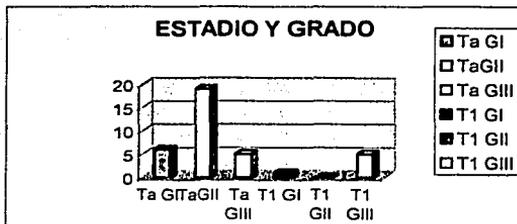
**FRECUENCIA DE LA UTILIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

MÉTODO DIAGNÓSTICO	NÚMERO	%
CISTOSCOPIA	31	86.1
CITOLOGÍA URINARIA	24	66.6
ULTRASONIDO RENAL Y/O VESICAL	17	47.2
UROGRAFÍA EXCRETORA	25	69.4
TOMOGRAFÍA	3	8.3

Se determino el grado histológico de diferenciación en los 36 pacientes de acuerdo a la clasificación de Ash, distribuyéndose de la siguiente manera: en el grado bajo o Ash I: 7 pacientes (19%), en el intermedio Ash II :19 pacientes (52%), mientras que el grado alto o Ash III se presentaron 10 pacientes (27%).

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICA 7**



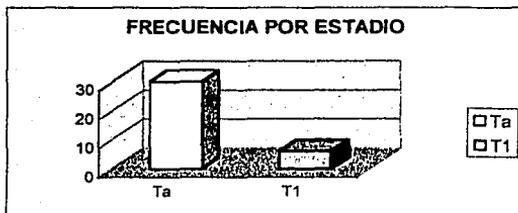
**TABLA 7**

ESTADIO Y GRADO HISTOLÓGICO AL DIAGNOSTICO		
ESTADIO Y GRADO	NÚMERO	%
Ta GI	6	16.6
Ta GII	19	52.7
Ta GIII	5	13.8
T1 GI	1	2.7
T1 GII	0	0
T1 GIII	5	13.8
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

El estadio Ta se diagnóstico en el 83% y el estadio T1 en el 16%.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICA 8**



**TABLA 8**  
**DISTRIBUCIÓN POR ESTADIO**

ESTADIO	NÚMERO	%
Ta	30	83,3
T1	6	16,7

En la totalidad de nuestros pacientes se logro un seguimiento de 1 año mínimo y un máximo de 5 años.

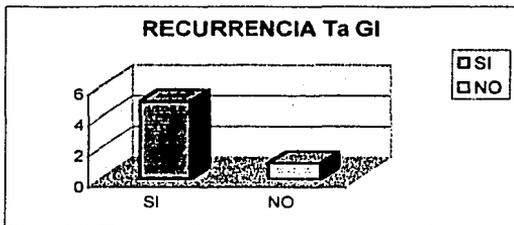
De los 30 pacientes con estadio Ta; 6 fueron bien diferenciados (Ash I) de estos 5 (83%) recurrieron uno (20%) de manera temprana y cuatro (80%) tardía, y ninguno tuvo progresión tumoral. Los de grado intermedio o moderadamente diferenciados ( Ash II) fueron 19 pacientes de los cuales 9 (47%) recurrieron, siete (77%) tempranamente y 2 (22%) tardía. Solo dos (10%) presentaron progresión tumoral. Y de los 5 mal diferenciados (Ash III) solo uno (20%) presento recurrencia de manera temprana sin haber progresión tumoral.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

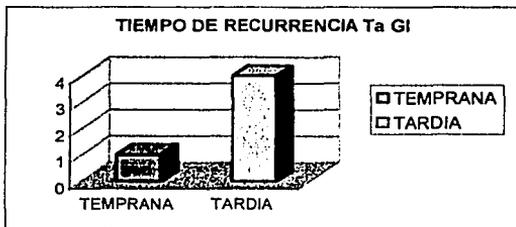
**TABLA 9**  
**RECURRENCIA Y PROGRESIÓN DEL ESTADIO Ta**

	NÚMERO	RECURRENCIA	TEMPRANA	TARDÍA	PROGRESIÓN
Ta GI	6	5 (83%)	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)
Ta GII	19	9 (47%)	7 (77%)	2 (22%)	2 (10%)
Ta GIII	5	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>15 (50%)</b>	<b>9 (60%)</b>	<b>6 (40%)</b>	<b>2 (6.6%)</b>

**GRÁFICA 9**

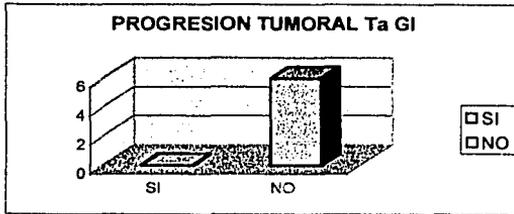


**GRÁFICA 10**

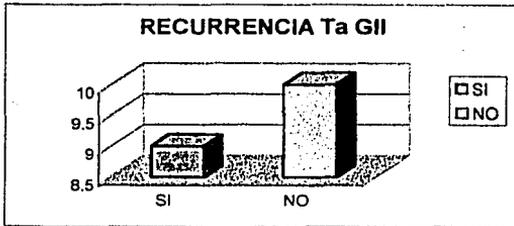


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

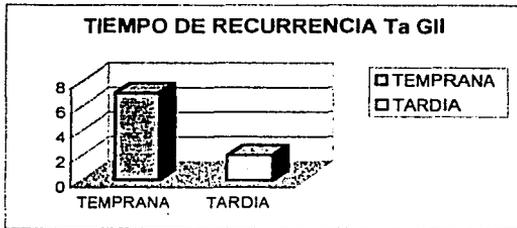
GRÁFICA 11



GRÁFICA 12

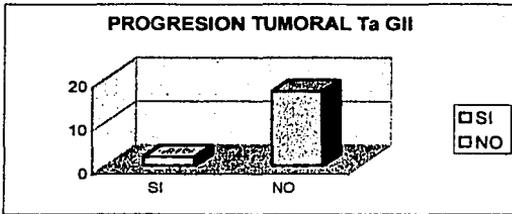


GRÁFICA 13

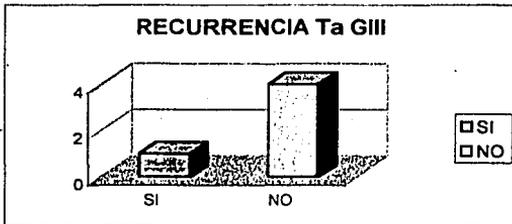


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 14



GRÁFICA 15

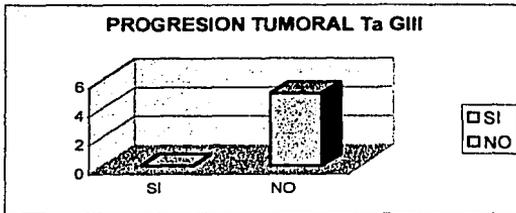


GRÁFICA 16



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 17



Por otra parte de los 6 pacientes con estadio T1, el único paciente de bajo grado tuvo recurrencia tardía y también progresión tumoral. De grado intermedio no se presentó ninguno. Y de los 5 de alto grado 2 recurrieron (40%), uno de manera temprana (50%) y otro tardía (50%), y ninguno tuvo progresión tumoral.

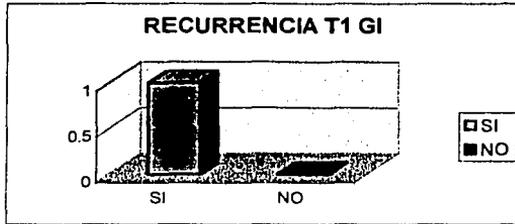
TABLA 10

RECURRENCIAS Y PROGRESIÓN DEL ESTADIO T1

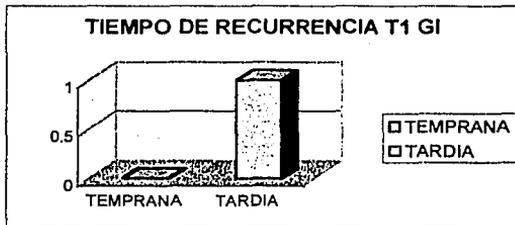
ESTADIO	NÚMERO	RECURRENCIA	TEMPRANA	TARDÍA	PROGRESIÓN
T1 GI	1	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
T1 GII	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
T1 GIII	5	2 (40%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
TOTAL	6	3 (50%)	1 (33%)	2 (66%)	1 (33%)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

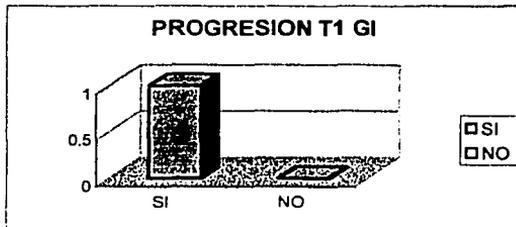
GRÁFICA 18



GRÁFICA 19

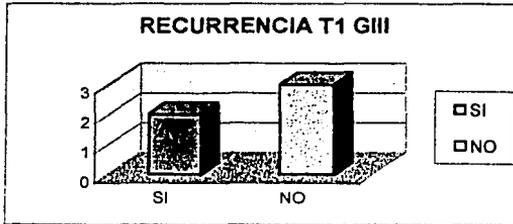


GRÁFICA 20

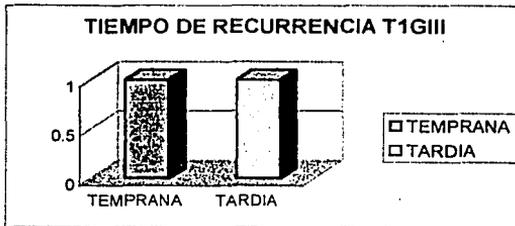


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

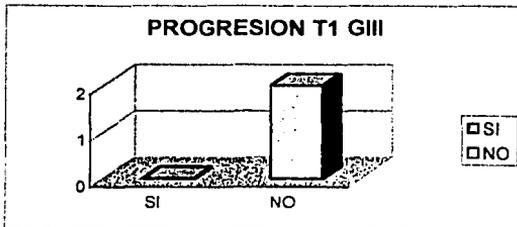
GRÁFICA 21



GRÁFICA 22



GRÁFICA 23



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TESIS CON FALLA DE ORIGEN

### DISCUSIÓN:

Soloway y col.<sup>6</sup> reportan que el CCT que es el segundo tumor maligno del tracto urinario, así como la segunda causa de muerte por tumores de tracto genitourinario. Y que al diagnóstico el 75% son superficiales, (70-80% son Ta y 20-30% son T1). Otros autores como Kurth<sup>15</sup> reporta que el 70% de los CCT son superficiales al diagnóstico. Lo que concuerda con los hallazgos descritos por Huncharek<sup>21</sup> que también reporta que el 70-80 % de los CCT son superficiales al momento del diagnóstico. Por nuestra parte también encontramos que el 78% de los CCT fueron superficiales al momento del diagnóstico.

Por otra parte Millan-Rodríguez<sup>4</sup> reporta en su serie que al diagnóstico inicial el grado tumoral fue: grado I: 12%, grado II: 62%, grado III: 26%, y de los estadios tumorales fue de Ta: 36%, T1: 64%. Nuestros resultados muestran similitud con los previamente descritos en lo que respecta al grado tumoral pero difiere del estadio tumoral: grado I: 19%, grado II: 52%, grado III: 27%. Y para el estadio tumoral Ta 83%, y T1 16%.

Campbell<sup>7</sup> refiere que la edad media de presentación del CCT es de 69 para los varones y de 71 para las mujeres. Knowles<sup>3</sup> concuerda en que la edad de presentación es entre la sexta y séptima década de la vida y que es más frecuente en varones (89%). En nuestros resultados encontramos que efectivamente es más frecuente en varones (88%) y dos picos de edad de mayor frecuencia entre los 51-60 y 71-80 años.

Algunos autores como J.W. Basler<sup>3</sup>, Campbell<sup>7</sup>, Osterling<sup>22</sup> establecen que el síntoma más común de presentación en el CCT es la hematuria silente (85%). La hematuria es a menudo intermitente por lo que su ausencia en uno de dos especímenes no deberá ser interpretado como ausencia de CCT. El complejo sintomático de irritación vesical caracterizado por frecuencia, nicturia, polaquiuria, urgencia urinaria, disuria, es la segunda forma de presentación más común y se asocia a la presencia de Cis, o cáncer invasor de la pared vesical. Lo cual concuerda con nuestros resultados encontrando que la hematuria (83%) es el signo de presentación más frecuente del CCT referido por los pacientes al momento del diagnóstico. La cual es de características macroscópica en la mayoría de los casos, silente, con coágulos amorfos en moderada cantidad e intermitente. A la hematuria le sigue la sintomatología obstructiva (36%) e irritativa baja (25%), caracterizada por disuria, tenesmo vesical, pujo, polaquiuria, frecuencia urinaria, nicturia y de manera menos frecuente se encontró dolor en el flanco en 1 paciente, asociación a litiasis de la vía urinaria en dos pacientes y sin sintomatología en un paciente.

Osterling<sup>22</sup> reporta que al tabaquismo como la causa más común de CCT identificable. Y describe estudios donde se encuentra un aumento de la frecuencia de presentación de 2.6 hasta 6.5 veces en relación a la población general. Este riesgo no desaparece de manera inmediata al dejar el hábito del tabaquico sino que requiere de

varios años para que sea comparable a la población general. Este riesgo esta en relación directa con el número de cigarrillos fumados. Se sabe que el humo del cigarro contiene un gran número de carcinógenos sin embargo aún se desconoce cual es el agente específico que actúa sobre el urotelio así como el mecanismo de producción de daño aunque se presupone un daño al DNA. En nuestros resultados pudimos constatar esta relación entre el hábito tabaquico y la presencia de CCT ya que se encontró hasta en el 80% los pacientes, refiriendo una historia de tabaquismo de más de 10 años.

Respecto al uso de los métodos diagnósticos Maldonado Valdez <sup>9</sup> en su serie de 10 años reporta que durante la evaluación inicial la cistoscopia se realizo en todos los casos, la Urografia excretora en el 86%, las citologías urinarias en el 59%, el ultrasonido vesical y/o renal en el 27 % y la TC en el 9.1%. Y en nuestros casos utilizamos la cistoscopia en un 86%, la urografia excretora 69.4%, las citologías urinarias se solicitaron en 66%, el ultrasonido renal y/o vesical en el 47%, y la TC solo en el 8% de los casos.

La evidencia clínica muestra que existen dos variedades de CCT superficiales, las de bajo y alto grado. Siendo los bien o moderadamente diferenciados del 55 a 60% y se asocian a alteraciones en el cromosoma 9 y un incremento en la expresión del factor de crecimiento endotelial, estos tendrán recurrencias hasta del 80% que serán del mismo grado que la lesión original en la mayoría de los casos y solo del 16 al 25% lo harán con un grado tumoral mayor al original. Por otra parte del 40 al 45% de los pacientes con CCT superficial se presentarán como lesiones de alto grado se asocian a la presencia de Cis que implica una severa displasia del urotelio así como alteraciones del cromosoma 17. Su recurrencia al igual que las lesiones anteriores es de hasta el 80% pero la progresión tumoral se presenta del 29 al 50% <sup>6,7</sup>.

El objetivo de la terapia intravesical es disminuir la incidencia de recurrencia y de progresión. De los agentes terapéuticos, la **MITOMICINA C** es un agente alquilante que bloquea la síntesis del DNA. Respecto a la eficacia para prevenir la recurrencia con el uso de **MITOMICINA C** posterior a la RTUV las diferentes series varían entre el 49 y 74%. Así como un efecto mínimo o nulo sobre la progresión tumoral <sup>3,6</sup>.

No todos los pacientes son candidatos a la terapia intravesical posterior a la RTUV por ejemplo aquellos con tumores solitarios de bajo grado estadio Ta que tienen bajo riesgo de recurrencia o progresión. Por otra parte las indicaciones para la terapia intravesical son: tumores primarios múltiples, recurrencias tumorales frecuentes, grado tumoral III, tumor infiltrante de la lámina propia (T1), citologías positivas en ausencia de lesiones visibles y displasia o Cis en especímenes de biopsias. <sup>15</sup>

Nuestros resultados muestran que se diagnostico en un 72% CCT superficial de grado bajo e intermedio. Siendo la recurrencia de los pacientes con un grado tumoral Ash I (bien diferenciado) del 83% y ninguno presento progresión tumoral. Los pacientes con un grado de diferenciación moderado o Ash II presentaron recurrencias en un 50% y progresión tumoral del 15%. y de manera conjunta los bien y moderadamente diferenciados recurrieron en un 57% y progresaron en un 11%. Los pacientes con un

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

grado tumoral Ash III o pobremente diferenciado recurrieron el 30% y tuvieron progresión tumoral el 10%.

## CONCLUSIONES

- 1.- El 78% de los CCT diagnosticados en nuestro servicio fueron superficiales.
- 2.- El carcinoma de células transicionales superficial se diagnostico de manera mas frecuente entre la población de 51-60 y de 71-80 años y es más frecuente en los varones en una relación de 3/1.
- 3.-Se confirma la estrecha relación entre el hábito del tabaquismo y el carcinoma de células transicionales superficial al encontrarse presente hasta en el 80% de los pacientes.
- 4.-El cuadro clínico de presentación más frecuente en los pacientes con carcinoma de células transicionales superficial es la hematuria (83%), la cual es macroscópica y silente.
- 5.-De los métodos diagnósticos disponibles los más utilizados en nuestro servicio fue la cistoscopia y las citologías urinarias; seguido del ultrasonido y la urografía excretora y de manera menos frecuente la TC.
- 6.-Posterior a la resección transuretral de tumores vesicales aún a dosis reducidas de 15 mg. de MITOMICINA C esta es eficaz en la reducción de la recurrencia y eventualmente la progresión tumoral en los carcinomas vesicales de células transicionales superficiales. Reduciendo la tasa de riesgo potencial y mejorar el control de la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**BIBLIOGRAFÍA**

1. -American Cancer Society: Facts and figures 1998, Baltimore, Williams and Wilkins, 1998 pp-18.
2. -Parker SL; Tong T. Bolden S, et. al, Cancer Statistics, 1997, CA Cancer J. Clin 47:5,1997.
3. -D.E.- Neal and T.R.L. Griffiths , Natural history bladder cancer, Management of Urologic Malignancies 2002, cap 2, 11-15.
4. -F. Millán-Rodríguez, G Chéchile-Toniolo, Multivariante análisis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J.Urol. 163, 73-78, 2000
5. -Richard Lee, Michel J. Droller ; Urol Clin Am 2000, (1) 1-13.
6. -Soloway, Mark S, Sofer, Mario ; Vaidya, Anil. Contemporary Management of stage T1 transitional Cell Carcinoma of the bladder. J. Urol. 167(4) April 2000, 1573-1583.
- 7.- Stanley Bruce Malkowicz MD, Campbell Urology 2002,cap 77, 2792-
- 8.- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998;22:1435.
9. -Rodolfo Favela C. Ana María Autrán, Utilidad de la citología urinaria en el seguimiento de cáncer vesical de células transicionales, Revista Mexicana de Urología Vol.61, Núm 4, Julio-Agosto 2001, 181-183.
10. -Dr.Felix M. Brown, Examen citológico de la orina ¿ Sigue siendo la clave para la detección selectiva ? Clin. Urol NorteAmerica 2000,(1) 25-37.
11. -Youmes M. Sussman J. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1990,; 66; 543-548.
12. -Hasui Y. Osada Y. Kitada S. Nishi S, Significance of invsion to the muscularis mucosae on the progresión of superficial bladder cancer. Urology 1994; 43, 782-786.
13. -Angulo JC. Lopez JL. Grignon DJ. Sánchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two population with different prognosis in stage T1 bladder cancer. Urology 1995; 45; 47-53.
14. -Holmang S. Hedelin H. Anderström C. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma; A prospective cohort study. J. Urology 1997, 157, 800-803.
15. -K.H. Kurth, C. Bouffieux, R. Sylvester, Treatment of Superficial bladder Tumor: Achievements and needs. European Urology 2000, 37 (suppl 3) 1-9.
16. -Adrian P. M. van der Meijden. Br. Med. J. 1998, 317, 1366-1369.
17. -T. Otto, S. Krega, F. Noll. Therapy of superficial bladder. Urologia Internationalis 1999, 63, 32-39.
18. -Kunt KH. Intravesical Chemotherapy for superficial bladder tumor category Ta/T1: Who should be treated and how? Semin Urol Oncol 14: 30,1996,
19. -Ashish M. Kamat, Donald L. Lamm, Intravesical therapy for bladder cancer, Urology 55, 161-168. 2000
20. - Thrasher JB, Crawford ED: Complications of intravesical chemothera

py. Urol Clin North Am 1992;19:529.

21.-Michael Hunchareck, Jean-Francus, Intravesical chemotherapy profilaxis in primary superficial bladder cancer, metaanalysis of 3703 patientes .Journal of Clinical Epidemiology 53 (2000) 676-680.

22.- Osterling, urology oncology, 1997, caps 14,16 and 17.

23.-Robinson A.J. , dermatomyositis in association with transitional cell carcinoma of thebladder.

Clin Oncol (R. Coll. Radiol) 2001; 13(1):50-1.