

11246

41

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE.**

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DEL CARCINOMA VESICAL  
SUPERFICIAL DE CELULAS TRANSICIONALES CON BCG  
EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

**TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE UROLOGÍA:**

**PRESENTA: DR. DAGÓBERTO JAVIER MOLINA POLO LÓPEZ DE CÁRDENAS.**

**ASESORES: DR. ERNESTO ANTONIO NEAVE SÁNCHEZ.  
DR. PEDRO DE LEÓN ÁNGELES.**

**MÉXICO, D.F., MAYO DE 2002.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

la Dirección General de Bibliotecas  
a difundir en formato electrónico  
de mi trabajo receptor  
BRE: \_\_\_\_\_  
CIA: \_\_\_\_\_  
MA: \_\_\_\_\_



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

  
DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ.  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



  
DR. JUAN DANIEL XOCHIPILTECATL MUÑOZ.  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE UROLOGÍA.

  
DR. ERNESTO ANTONIO NEAVE SÁNCHEZ.  
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE UROLOGÍA.  
ASESOR DE TESIS.

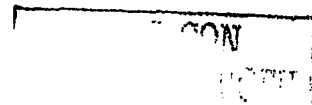
  
DR. PEDRO DE LEÓN ÁNGELES  
ASESOR DE TESIS.

  
DR. DAGOBERTO JAVIER MOLINA POLO LÓPEZ DE CÁRDENAS.  
TESISTA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONTENIDO

Problema.....	1
Hipótesis.....	1
Antecedentes.....	1
Objetivo.....	12
Justificación.....	12
Diseño.....	12
Tipo de investigación.....	12
Grupo de estudio.....	12
Grupo problema.....	13
Grupo control.....	13
Tamaño de la muestra.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	13
Cédula de recolección de datos.....	13
Descripción general del estudio.....	15
Calendario de actividades.....	15
Análisis de datos.....	15
Método matemático para el análisis de datos.....	15
Recursos.....	15
Financiamiento.....	15
Aspectos bioéticos.....	15
Resultados.....	16
Gráfica 1.....	17
Gráfica 2.....	18
Gráfica 3.....	19
Gráfica 4.....	20
Gráfica 5.....	21
Gráfica 6.....	22
Gráfica 7.....	23
Gráfica 8.....	24
Discusión.....	25
Conclusión.....	26
Bibliografía.....	27
Autorizaciones.....	29



## **PROBLEMA.**

Evaluar la respuesta de los pacientes con diagnóstico de carcinoma vesical papilar superficial de células transicionales, manejados con inmunoterapia intravesical con BCG posterior a la resección transuretral.

## **HIPÓTESIS.**

El manejo con inmunoterapia intravesical con BCG posterior a la resección transuretral de vejiga es eficaz para evitar recurrencias tumorales, y con ello el control del cáncer vesical papilar superficial de células transicionales.

## **ANTECEDENTES.**

La literatura universal refiere una incidencia del carcinoma vesical de 2.7 a 1 hombre:mujer, representa éste el 2º tumor más frecuente de la vía urinaria, es más frecuente en población blanca que negra y tiene un pico de presentación a los 65 años de edad. Al momento del diagnóstico el 85% se encuentra localizado en la vejiga y sólo el 15% restante está diseminado a ganglios linfáticos o a distancia.

La causa de este tipo de cáncer es multifactorial, sin embargo se ha identificado como factor principal alteraciones en el DNA celular lo cual permite la transformación de células normales a células tumorales debido a una alteración en la transferencia normal de DNA a RNA. Así mismo, se han identificado promotores o gatillos del carcinoma vesical como el consumo de tabaco, debido a las alfa y beta naftilaminas que son metabolitos de éste y que al encontrarse en contacto con el urotelio favorecen la degeneración celular del mismo ( Wynder y Goldsmith 1977, Mommsen y Aagard 1983, Thompson y Fair 1990 ). También los trabajadores de la industria química derivada del petróleo, piel, pinturas y otros solventes, así como el triptofano que se encuentra en la tortilla y pacientes manejados con ciclofosfamida, el trauma urotelial iterativo, infecciones, cuerpos extraños y litiasis vesical ( Hicks 1982 ), propician su aparición.

Investigaciones en inmunología más recientes atribuyen el desarrollo de este tipo de carcinoma a la expresión de oncogenes como cHa-ras y p21, deleción del brazo largo del cromosoma 9 y del brazo corto de los cromosomas 11 y 17. La fosfoproteína nuclear p53 se pierde en la deleción del brazo corto del cromosoma 17 siendo esto también factor de desarrollo para el carcinoma vesical. Entre los factores que favorecen la progresión una vez que éste se ha localizado en la membrana basal degradando a la misma están las proteasas tipo IV.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La estadificación del carcinoma vesical fue determinada por Jewett y Strong desde 1946 en 4 tipos dependiendo de la profundidad que alcanza el tumor en las capas de la vejiga, siendo estos:

- A. Mucosa y submucosa.
- B1. Muscular superficial.
- B2. Muscular profunda.
- C. Grasa perivesical.
- D1. Órganos contiguos y ganglios linfáticos.
- D2. Metástasis a distancia.

Posteriormente se aprobó el método TNM, siendo éste más exacto lo que facilita su mejor clasificación y manejo y de este modo se ha convertido en el método actual de estadificación para el carcinoma vesical:

- Ta: Papilar no invasivo.
- Tis: In situ.
- T1: Tejido conectivo subepitelial.
- T2a: Invade la capa muscular superficial.
- T2b: Invade la capa muscular profunda.
- T3a: Invade la grasa perivesical microscópicamente.
- T3b: Invade la grasa perivesical microscópicamente.
- T4a: Invade estructuras adyacentes (próstata, vagina y útero).
- T4b: Invade órganos de la pared pélvica y pared abdominal.
- N1: Única menor o igual a 2 cm.
- N2: Única entre 2 y 5 cm. o múltiple pero menores de 5 cm.
- N3: Un ganglio linfático mayor a 5 cm.

Histológicamente en la vejiga se identifican de 3 a 7 capas de epitelio celular transicional las cuales descansan sobre la membrana basal compuesta principalmente de colágena y glucoproteínas. Hacia la profundidad de dicha membrana se encuentran las capas musculares superficial y profunda, la subserosa, grasa perivesical y estructuras adyacentes.

El 90% de todos los tumores vesicales corresponde a carcinoma de células transicionales; dichas lesiones aparecen como formaciones papilares exofíticas, sésiles o ulceradas y se han clasificado de acuerdo a su grado histológico según Ash en 3 cuyo criterio depende del pleomorfismo celular, hiper cromatismo nuclear y número de mitosis (Lutzmeyer, Rubben y Dahm 1982). Este grado histológico tiene valor pronóstico, pues permite predecir tanto recurrencia como progresión. A 5 años el comportamiento es como sigue:

- a) Grado I. 10 a 20 %
- b) Grado II. 19 a 37 %
- c) Grado III. 38 a 67 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

De igual forma según el grado histológico se pronostica la supervivencia a 10 años correspondiendo al 98% para los de bajo grado y 35% para los carcinomas de alto grado.

Existen también carcinomas vesicales no transicionales como el adenocarcinoma que abarca menos del 2% de todos los cánceres de vejiga, el carcinoma de células escamosas que abarca del 5 al 10% asociado principalmente a infecciones parasitarias por *Schistosoma haematobium* encontrando su mayor incidencia y prevalencia en regiones del Medio Oriente y África; el carcinoma indiferenciado, el carcinoma de células mixtas y los tumores raros no epiteliales de vejiga.

El motivo de la consulta suele ser hematuria ya que se presenta en el 90% de los casos como signo aislado y único.

El abordaje clínico de estos pacientes debe seguir parámetros bien establecidos para su correcto diagnóstico, estadificación y manejo:

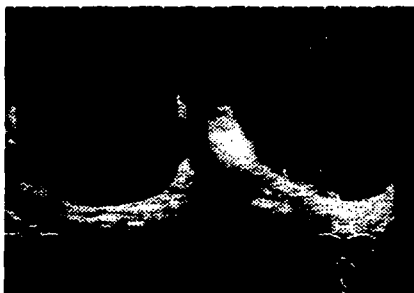
- a) EGO.
- b) Urocultivo.
- c) Química sanguínea.
- d) Urografía excretora.
- e) Cistografía miccional.
- f) Ultrasonido vesical.
- g) Cistoscopia.
- h) Citología urinaria.



Fig. 1 Urografía excretora que muestra defecto de llenado de pared vesical derecha.

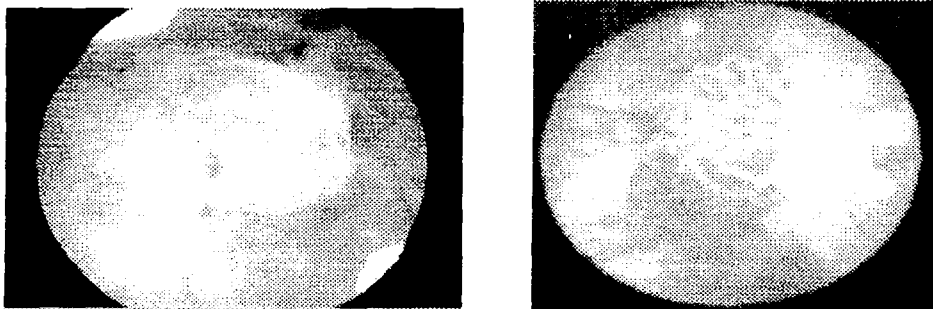


Fig. 2 Cistografía que evidencia defecto de llenado de pared vesical izquierda.



*Fig. 3 Ultrasonido pélvico que evidencia lesión en el piso vesical.*

El diagnóstico definitivo se realiza llevando a cabo una resección transuretral de vejiga con asa diatérmica lo que permite al mismo tiempo la correcta estadificación y en algunos casos incluso el control del tumor. Posterior a dicha estadificación en los casos que se justifiquen el estudio continúa con métodos de gabinete más complejos como son la TAC y el gamagrama óseo.



*Fig. 4 Lesión papilar de vejiga compatible con CA vesical, observada con cistoscopia.*



*Fig. 5 Resección transuretral de tumor vesical con asa diatérmica.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



El tratamiento de esta entidad patológica depende de 2 factores de importancia: la recurrencia y la progresión tumoral.

De acuerdo a la estadificación posterior a la resección transuretral de vejiga (RTUV), las opciones de tratamiento son:

Tis: RTUV completa + BCG.

Ta: RTUV + BCG.

T1: RTUV + BCG.

T2-T4: Cistectomía radical + quimioterapia y/o radioterapia adyuvantes

N+M+: Quimioterapia sistémica + cirugía paliativa, radioterapia, o ambos.

La inmunoterapia intravesical con Bacilo de Calmette-Guérin ha sido el tratamiento estándar de oro desde 1976 para el carcinoma superficial de células transicionales de vejiga y actualmente es aplicado en un promedio de 1 millón de pacientes por año en el mundo entero. Con su aplicación se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad en un 8%. Por esta razón se ha considerado a la inmunoterapia con BCG uno de los muchos factores que contribuyen a la reducción de la mortalidad relacionada con los tumores superficiales de vejiga y es considerada como la mejor opción de inmunoterapia hasta la fecha.

Para el estadio clínico Ta con grado histológico 1 de diferenciación según Ash (G1), los tumores no requieren tratamiento postquirúrgico, debido a que se consideran con bajo riesgo de recurrencia y progresión. Además, si se aplica una instilación inmediata postquirúrgica de citostáticos como mitomicina, tiotepa, doxorubicina... se reduce todavía más el riesgo de adhesión de las células tumorales liberadas durante la RTUV (Bouffiox et al., 1995).

Debido al incremento de progresión y metástasis, los pacientes estadificados en T1 G3 se consideran el grupo de mayor riesgo; aquí y particularmente en este caso, no hay discusión en el tratamiento inmediato con cualquier tipo de quimioterapia intravesical y cumplido el plazo de regeneración epitelial de la mucosa vesical iniciar con BCG (Herr y Jakse, 1991; Stokle et al., 1986). Cabe mencionar que los agentes citostáticos intravesicales son recomendables para tumores bien diferenciados, pero muestran un menor efecto para aquellos tumores con alto grado de proliferación e infiltración al estroma suburotelial.

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, para los otros tumores superficiales de vejiga que se encuentran estadificados entre los 2 extremos mencionados, el tiempo de presentación de las recurrencias puede espaciarse con el uso de inmunoterapia intravesical con BCG.

El desarrollo del BCG data de 1904, cuando A. Nocard logró aislar el *Mycobacterium bovis* de una vaca con mastitis tuberculosa y observó que una de las características del microorganismo era que tendía a la aglutinación. Para prevenir esta adhesión en 1908 Calmette y Guérin agregaron bilis de buey al medio de cultivo, obteniendo éxito, además de conseguir disminuir la virulencia de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

este microorganismo en los animales. Fue hasta 1920 cuando el cultivo se consideró avirulento. Y la primera instilación intravesical de BCG en humanos se realizó en 1976 (Morales, Eidinger y Bruce).

La inmunoterapia intravesical con BCG es un método de tratamiento efectivo para aquellos pacientes que fueron totalmente resecaos con diagnóstico de tumor superficial para reducir la recurrencia, en aquellos que debido a la extensión del tumor la resección no se pudo realizar en su totalidad, o ambos.

El bacilo de Calmette Guérin (BCG) es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Existen diferentes cepas y sus preparaciones varían en número, patogenicidad y viabilidad. (Catalona y Ratliff 1990). El mecanismo exacto por el cual el BCG ejerce un efecto antitumoral es desconocido. Sin embargo, estudios recientes sugieren que dicho efecto se debe a una reacción de Coombs tipo 4 mediada inmunológicamente; así como a una compleja respuesta inmune local inducida por el mismo BCG en la vejiga humana, mediada por supuesto por linfocitos T ayudadores, linfocitos inflamatorios conocidos como Th1 y citocinas dentro de la pared vesical. Estos mecanismos inflamatorios locales subclínicos persisten por mucho tiempo dentro de los llamados granulomas por BCG, los cuales tiene un papel importante en el estatus libre de recurrencias de la enfermedad. In vitro, por lo menos 2 mecanismos celulares citotóxicos han sido identificados:

- a) Células citotóxicas LAK (linfocitos asesinos activados) contra el carcinoma vesical, conduciendo hacia el fenómeno del segundo mecanismo.
- b) Células asesinas activadas por BCG.

Como siguiente paso se considera de gran importancia descifrar qué parte de la respuesta del complejo inmune se encuentra involucrada directamente contra el tumor y qué parte contribuye en los efectos adversos conocidos de la inmunoterapia intravesical con BCG, en cuyo caso incrementando el primero y suprimiendo el segundo, se conseguirá una terapia mucho más eficaz.

En un inicio las dosis recomendadas iban desde los 5 hasta los 120 mg, dándose cuenta que con dosis tan bajas como los 5 mg propuestos no se consiguió el resultado buscado; y por otro lado con dosis tan altas como 120 mg los pacientes sufrían efectos adversos con mayor frecuencia sin obtener beneficio terapéutico de dicha dosis. Actualmente las dosis recomendadas oscilan entre los 50 mg y los 81 mg por instilación. Los esquemas de dosis altas o dosis bajas permanecen en controversia e investigación hasta dilucidar los límites de efectividad en la inquietud por determinar un régimen terapéutico de dosis bajas en la medida de lo posible para pacientes de alto riesgo.

El BCG ha demostrado ser muy eficaz terapéutica y profilácticamente, probando ser el mejor agente intravesical para el manejo del carcinoma de vejiga, pues da un porcentaje de respuesta que oscila entre el 36 al 71% en pacientes con carcinoma vesical *in situ* o carcinoma residual en estadio Ta ó T1, entendiéndose

por éxito la reducción en la recurrencia del tumor, reportando solamente entre el 11 al 27% en pacientes tratados con BCG contra 70% en los que no se emplea el BCG (Ratliff 1990, Herr, Laudone, Camacho 1985 ).

El tratamiento estándar recomendado consiste en una instilación semanal durante 6 semanas. Para los tumores con riesgo bajo de recurrencias y progresión, este esquema resulta eficaz y suficiente. Pero en aquellos con riesgo alto, se recomienda una segunda fase de tratamiento que consiste en instilar 6 dosis más esperando 2 meses entre el periodo que abarca de la última dosis de la primera fase y el inicio de la segunda, continuando con una dosis semestral de mantenimiento, según muestra el siguiente esquema:

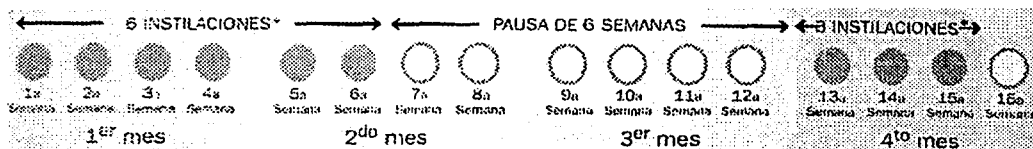


Fig. 6 Esquema recomendado para terapia de inicio.

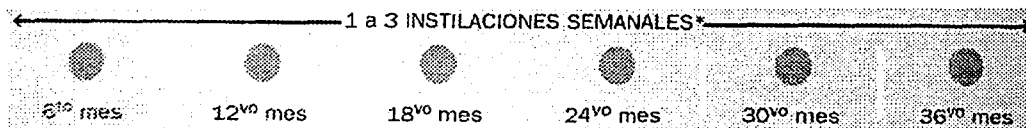
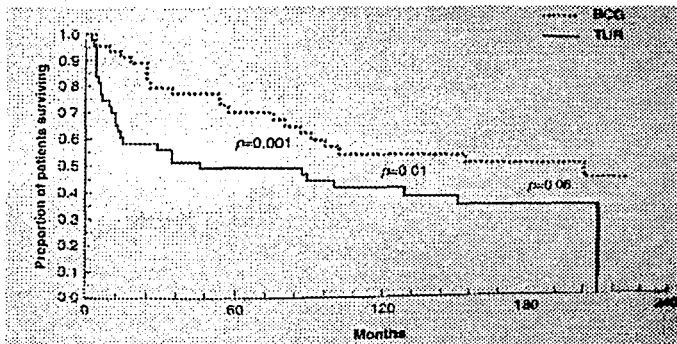


Fig. 7 Esquema recomendado para dosis de mantenimiento.

El éxito impresionante de la terapia con BCG para el carcinoma superficial de células transicionales de vejiga ha desplazado a procedimientos invasivos y agresivos como la cistectomía radical como forma de tratamiento de elección de primera instancia. Esto refleja resultados de magnitud impresionante, tales como remisiones totales hasta un porcentaje que oscila entre el 70 y el 80%. Debe existir recurrencia en 2 ocasiones en un lapso de tiempo comprendido entre los 5 y los 10 años a pesar de la terapia de mantenimiento con BCG para considerar la cistectomía radical como opción de tratamiento, ya que la inmunoterapia con BCG produce un periodo libre de recurrencias que oscila en el lapso de tiempo mencionado.



*Fig. 8 Comparativo de sobrevida libre de progresión a 15 años de 86 pacientes con carcinoma vesical superficial de células transicionales de alto grado, tratados con RTUV solamente vs BCG.*

Es digno de consideración y análisis el caso del tumor T1 G3, ya que se considera una neoplasia maligna superficial pero potencialmente invasiva. Debido a su rápida recurrencia, los tumores en estadio T1 sugieren ser manejados con tratamiento radical de primera instancia. Sin embargo, un intento de terapia conservadora está justificado en el caso de un tumor T1 G3 primario, siempre que se lleve un seguimiento cuidadoso y adecuado ya que no representa un riesgo para el paciente, teniendo en cuenta que ante la falla de éste se debe proceder al tratamiento radical. El seguimiento y monitorización debe llevarse al cabo con cistoscopia, citología y biopsia de la zona reseada y de cualquier otra sospechosa en intervalos de 3 meses. Si se presenta una recurrencia en estadio Ta, un segundo ciclo con BCG debe ponerse en práctica. Y si el paciente se encuentra libre de recurrencias, el tratamiento de mantenimiento con BCG debe realizarse a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

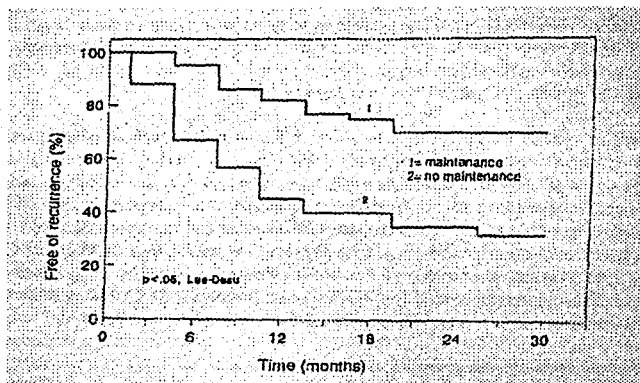


Fig. 9 Comparativo de porcentaje libre de recurrencia tumoral sin terapia de mantenimiento vs pacientes con dosis de mantenimiento de BCG.

Para pacientes estadificados como Tis, Ta y T1 posterior a la RTUV independientemente de si el grado de diferenciación de Ash es II ó III, el tratamiento con BCG reporta una sobrevida libre de tumor del 70% a 10 años y 62% a 15 años. Estos datos sugieren que la progresión y la sobrevida son influenciados positivamente con el uso de BCG.

Los factores de progresión a los que se hace referencia son:

- a) Tumor de alto grado.
- b) Tumor mayor a 3 cm.
- c) Lesiones tumorales múltiples.
- d) Lesiones que abarcan el trigono,
- e) Lesiones que involucran los meatos ureterales.
- f) Lesión sésil.
- g) Tumor recurrente.
- h) Estadio T1.

Para los pacientes estadificados entre T2 y T4 N1 el tratamiento de elección consiste en cistectomía radical con la derivación urinaria correspondiente, quimioterapia y radioterapia, según el caso particular.

Los trabajos publicados en la literatura universal muestran la superioridad de la eficacia del tratamiento con BCG comparados directamente con otros inmunomoduladores como interferón, demostrando que el resultado con este tipo de medicamentos no pueden considerarse como alternativa de tratamiento de BCG para los tumores de vejiga motivo de este estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Existen varias condiciones para la aplicación del BCG que se describen a continuación:

- a) Descartar infección de la vía urinaria.
- b) Iniciar la aplicación a la segunda o tercera semana de la resección.
- c) Iniciar la aplicación hasta el cese de la hematuria.

La manera correcta de aplicación consiste en diluir la dosis en 50 cc de solución salina. Es recomendable utilizar una sonda transuretral de 12 Fr y evitar el trauma uretral con objeto de disminuir efectos adversos sistémicos por BCG.

El uso de lubricantes fue ampliamente estudiado debido al efecto bacteriostático relacionado con este tipo de agentes. La mínima cantidad posible debe ser usada, lo recomendable es 1 a 2 ml aplicado en la uretra anterior previo al paso de la sonda transuretral.

Los medicamentos que interfieren con la formación de fibrina, por ejemplo anticoagulantes, ejercen efecto negativo sobre los resultados del BCG. Por lo tanto, estos medicamentos deben ser discontinuados en la medida de lo posible, antes de iniciar tratamiento con BCG.

Dentro de los efectos adversos más frecuentes del BCG se reportan:

- a) Prostatitis: La prostatitis granulomatosa por BCG ocurre con relativa frecuencia, pero no tiene relevancia clínica si el paciente está asintomático por esta razón no requiere tratamiento. El diagnóstico se puede orientar por la clínica y por ultrasonido en el cual se observan nódulos hipoeoicos en la zona de transición.
- b) Epididimitis: Debe ser tratada inmediatamente al aparecer los síntomas de preferencia con quinolonas (Durek et al., 1996). Si los síntomas persisten se debe emplear tratamiento antituberculoso.
- c) Urgencia miccional.
- d) Cistitis hemorrágica en el 7%.
- e) Infección sistémica en el 2%.

Entre los efectos adversos menos frecuentes se consideran:

- a) Hepatitis.
- b) Artritis.
- c) Conjuntivitis.
- d) Rabdomiolisis.
- e) Osteomielitis.
- f) Absceso renal.
- g) Microcisto.
- h) Nódulos de piel.

Es posible que en casos muy raros la inmunoterapia con BCG logre el efecto contrario al buscado, al suprimir el sistema inmunológico, produciendo un fenómeno de crecimiento tumoral, principalmente de estirpe no urotelial. Este fenómeno ha sido observado con dosis en microgramos, mientras que con dosis en miligramos no se ha presentado (Klegerman et al., 1991).

En los pacientes que presentan sintomatología sistémica o local moderada deben ser manejados con Isoniazida 300 mg VO cada 24 horas hasta que los síntomas desaparezcan. Al logro de esto, se continúa con Isoniazida a la misma dosis 1 día después de la siguiente instilación de BCG. En pacientes con síntomas severos, se debe suspender la instilación de BCG + Isoniazida 600 mg VO cada 24 horas y en casos más severos combinarlo con rifampicina 1200 mg VO cada 24 horas y prednisona 40 mg VO cada 24 horas.

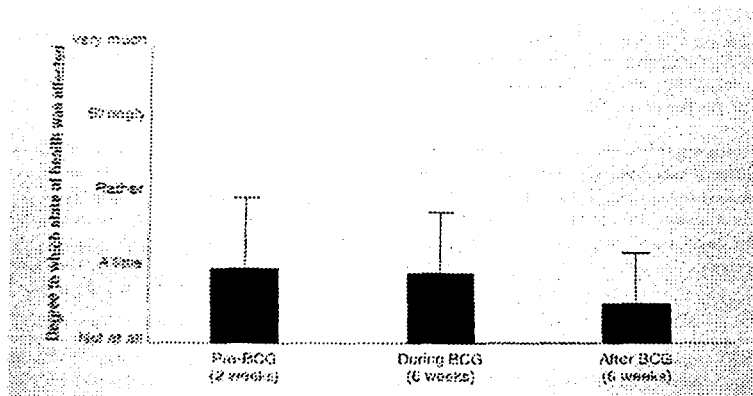


Fig. 10 Grado de afección del estado de salud de pacientes tratados con BCG, antes, durante y después del tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

## **OBJETIVO.**

Demostrar la utilidad de la aplicación de BCG Intravesical posterior a la RTUV en carcinoma superficial de vejiga para control de la enfermedad y disminución de su recurrencia, según esquemas de aplicación periódicos de la misma, en pacientes del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Debido al alto índice de recurrencia del carcinoma superficial de vejiga de células transicionales (90%), es recomendable la aplicación de BCG ya que con este método terapéutico se logra disminuir aquélla del 70% al parámetro que oscila entre el 11 y el 27%. Con dicha medida se consigue una mejor calidad de vida para el paciente y una sobrevida mayor, al tiempo que se disminuye el gasto económico para el hospital, ya que resulta menos oneroso la aplicación del BCG que llevar al paciente en múltiples ocasiones a quirófano para realizar RTUV, con los riesgos que esto conlleva para el mismo enfermo.

## **DISEÑO.**

Se revisarán los expedientes de los pacientes del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE a quienes se les diagnosticó carcinoma vesical superficial de células transicionales, siendo manejados posteriormente con BCG y seguimiento con cistoscopia y citología de control.

## **TIPO DE INVESTIGACIÓN.**

- a) Retrospectivo.
- b) Descriptivo.

## **GRUPO DE ESTUDIO.**

Pacientes del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.  
Estudio de 45 casos.

## **GRUPO PROBLEMA.**

Pacientes diagnosticados mediante RTUV con carcinoma vesical superficial de células transicionales en el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE y manejados posteriormente con BCG.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**GRUPO CONTROL.**

Debido a que no se considera ético privar a un grupo de pacientes con carcinoma vesical de los beneficios del BCG, se tomó como grupo control las series de pacientes reportadas en la literatura universal que fueron estudiados sin aplicación del BCG.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

45 casos.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Pacientes de uno u otro sexo con diagnóstico de carcinoma superficial de vejiga de células transicionales, manejados con BCG posteriormente y seguidos mediante cistoscopia de control y citología.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes que no completaron protocolo de aplicación de BCG, pacientes con carcinoma vesical en estadio T2 ó mayor.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Defunciones no relacionadas con el tratamiento con BCG.

**CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Se anexa:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RELACIÓN DE PACIENTES CON CA VESICAL SUPERFICIAL TRATADOS CON BCG

No. Casos	NOMBRE DEL PACIENTE	EDAD	EXPEDIENTE	DIAGNOSTICO	RECIDIVA
1	Aguilera González Fernando	75	AUGF260905/4	Ta ASH III	No
2	Ángeles Osornio Modesto	66	AEOM360226/1	Ta ASH II	No
3	Arzate Sánchez Javier	54	AASJ600628/5	Ta ASH II	No
4	Ayala Salgado Andrés	75	AAJA261130/1	T1 ASH II	No
5	Barrios Sánchez Andrés	72	BADN540908/5	T1 ASH II	No
6	Calderón Gómez Cosme	66	CAGC351213/4	Ta ASH I	No
7	Casas Mata Fernando	64	CAMF221019/4	Ta ASH II	No
8	Casiano González Oswaldo	87	CAHO660616/6	T1 ASH II	No
9	Cortés Vidal Delfino	90	COAI550128/5	T1 ASH II	No
10	Espinoza Morales Armando	72	EIMA300421/4	T1 ASH III	T1 ASH I
11	Fernández De Ortega Y Suárez Javier	89	FESJ121029/4	T1 ASH II	T1 ASH II
12	Fierro González Rafael	78	GUGL320216/9	Ta ASH I	No
13	Galindo Carranza Silvia	47	GACS511106/2	Ta ASH II	No
14	García Guzmán Hemenegildo	59	GAGH240413/4	Ta ASH II	No
15	García Pastrana Salvador	68	GAPS180512/4	T1 ASH III	No
16	Gómez Martínez José Refugio	70	GOMR320904/1	T1 ASH III	Ta ASH II
17	González Gama Yolanda	54	GOGY450821/2	T1 ASH II	No
18	Guzmán Mena Gregorio	86	GUMG150809/4	T1 ASH II	No
19	Hinojosa Castillo Belia	62	HJCB370122/2	Ta ASH I	Ta ASH I
20	Jáuregui Salazar Jaime	58	JASJ440503/1	Ta ASH III	No
21	Juárez Domínguez Esperanza	81	SIJE610217/6	T1 ASH II	No
22	Jurado Breceda Alfonso	88	JUVA260707/4	Ta ASH II	No
23	López Olmeda José Gpe.	59	LOOG420831/1	Ta ASH III	No
24	Mancilla Hernández Pedro	53	MACR730704/5	T1 ASH II	No
25	Memije Tapia Héctor	85	AIT610319	T1 ASH III	T2b
26	Mercado Serna Rolando	65	MESR361106/1	T1 ASH III	No
27	Olache Benassini José	63	OABJ381014/4	Ta ASH II	Ta ASH II
28	Ortiz Arévalo Juan	74	OIAJ411025/1	Ta ASH I	No
29	Ramírez González Maximino	50	RAGM520821/1	T1 ASH III	No
30	Ramírez Sánchez Emma	57	GARG650416/6	T1 ASH III	No
31	Reed Ornelas Homero Fernando	49	REOH530107/1	Ta ASH I	Ta ASH II
32	Romero Santana Gamaliel	68	ROSG290802/4	Ta ASH II	Ta ASH I
33	Rosas Durán Simón	65	RODS450420/1	Ta ASH I	No
34	Ruiz Pérez Juana	44	RUPJ570926/2	T1 ASH II	T1 ASH II
35	Sánchez Valdéz Ángel	42	SAVA591002/1	Ta ASH II	No
36	Santiago Zaragoza Alfonso	68	SASM700924/5	T1 ASH III	T1 ASH III
37	Servín Campuzano Vicente	89	SECV040508/4	Ta ASH II	No
38	Torres Viguera Ángela	48	TOVA540801/2	Ta ASH II	No
39	Uchida Daikiamuchi Enrique	53	UIDE480222/1	T1 ASH II	T2b
40	Valdéz Lozada Gustavo	53	MEAX540207/3	T1 ASH III	No
41	Valvino Lara Sebastián	76	370905/1	Ta ASH II	No
42	Vega Servín Saturnino	85	VEUM510314/5	Ta ASH II	No
43	Xavier Reyes Francisco	91	XAQR601217/5	T1 ASH III	No
44	Zarate Gutiérrez Roberto	69	ZAGR320831/4	Ta ASH I	T1 ASH II
45	Zarate Y Cruz Ignacio A.	83	ZACI180609/4	Ta ASH I	Ta ASH I

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se revisarán los expedientes de los pacientes del CMN "20 de Noviembre" con diagnóstico de carcinoma vesical superficial de células transicionales, manejados con BCG en forma postoperatoria y ambulatoria, seguidos y vigilados con cistoscopia y citología de control.

## **CALENDARIO DE ACTIVIDADES.**

Recopilación de datos de enero de 1997 a enero del 2002.

## **ANÁLISIS DE DATOS.**

Se valorará el estado general de salud de los pacientes, el control de la enfermedad y la disminución de la recurrencia del carcinoma superficial de vejiga de células transicionales mediante cistoscopia y citología de control.

## **MÉTODO MATEMÁTICO PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS.**

Estadística descriptiva.

## **RECURSOS.**

Humanos, archivos de patología, equipo de resección transuretral y cistoscopio.

## **FINANCIAMIENTO.**

Ninguno.

## **ASPECTOS BIOÉTICOS.**

Cartas de consentimiento informado de cada uno de los pacientes.

## RESULTADOS.

El número total de pacientes estudiados fue de 45, de los cuales 38 son varones y 7 mujeres, dando un porcentaje de 84 y 16% respectivamente (*Gráfica 1*). Las dosis instiladas del BCG oscilaron entre 81 y 90 mg. Las edades del total de casos oscilan entre los 42 y los 91 años, resultando un promedio de 67.78 años (*Gráfica 2*). Las edades promedio por sexo reportan en 69.92 para los varones y 56.14 para las mujeres (*Gráfica 3*).

El estadio clínico al momento del diagnóstico según la clasificación TNM y el grado histológico de Ash va del Ta Ash I al T1 Ash III, los cuales se reportan en número de pacientes y porcentaje correspondiente para cada estadio: (*Gráfica 4*).

Ta Ash I = 8 pacientes (17.7%).  
 Ta Ash II = 13 pacientes (28.8%).  
 Ta Ash III = 3 pacientes (6.6%).  
 T1 Ash II = 11 pacientes (24.4%).  
 T1 Ash III = 10 pacientes (22.2%).

Las recidivas tumorales a 5 años del total de casos estudiados corresponden al 28.88% (*Gráfica 5*), las cuales se clasificaron en 3 grupos de acuerdo al estadio en que recidivaron: (*Gráfica 6*). En 1 paciente se presentó recidiva en mayor grado (T2b) pasando de un CA superficial a musculoinvasor.

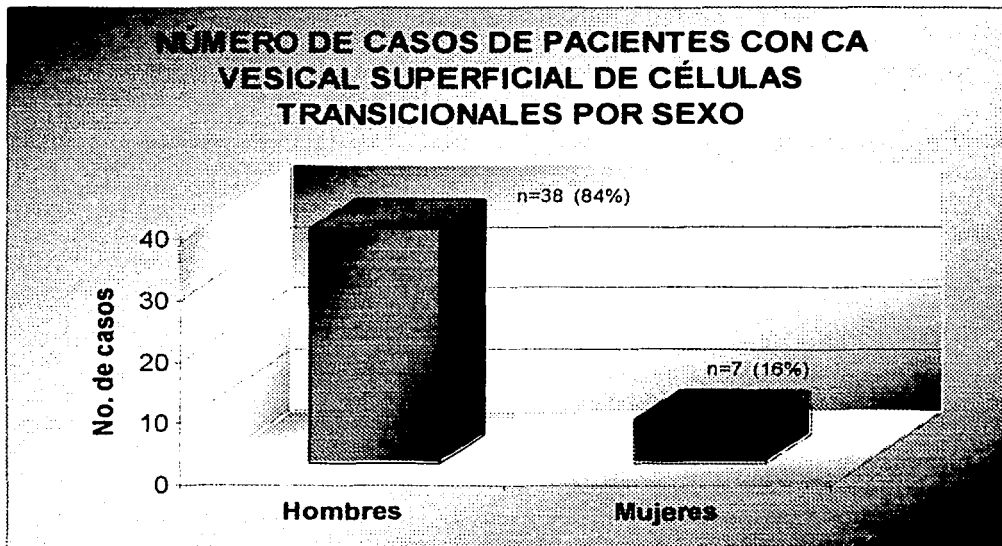
Grado mayor = 4 pacientes (30.76%).  
 Mismo grado = 3 pacientes (23.07%).  
 Grado menor = 6 pacientes (46.15%).

Los efectos adversos que se presentaron con la aplicación del BCG fueron clasificados por grupos de acuerdo a su frecuencia: (*Gráfica 7*).

Prostatitis = 13 pacientes (28.8%).  
 Epididimitis = 1 paciente (2.2%).  
 Urgencia miccional = 15 pacientes (33.3%).  
 Cistitis hemorrágica = 1 paciente (2.2%).  
 Infección sistémica = 0 pacientes (0%).

Sólo se suspendió la aplicación del BCG en 2 casos que corresponden al paciente con epididimitis y al paciente con cistitis hemorrágica, quienes fueron tratados según el esquema internacional recomendado y que al terminar el tratamiento y resolverse la complicación se restableció la inmunoterapia intravesical con BCG y se completó el esquema.

La recidiva de la enfermedad a 5 años en los pacientes estudiados en el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE fue de 28.88% contra 27% que reporta la literatura universal (*Gráfica 8*).



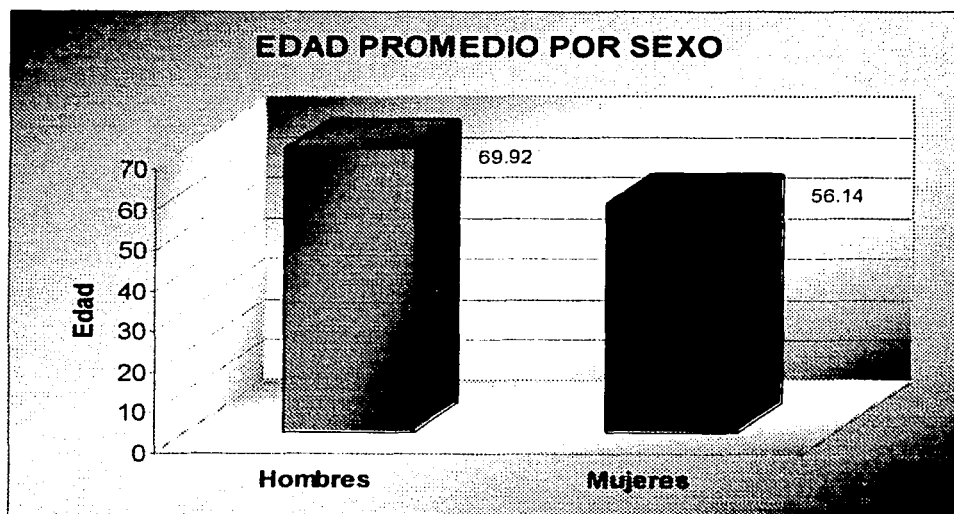
Gráfica 1. Se muestra el número de casos de pacientes con carcinoma superficial de células transicionales divididos por sexo y el porcentaje correspondiente a cada uno.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



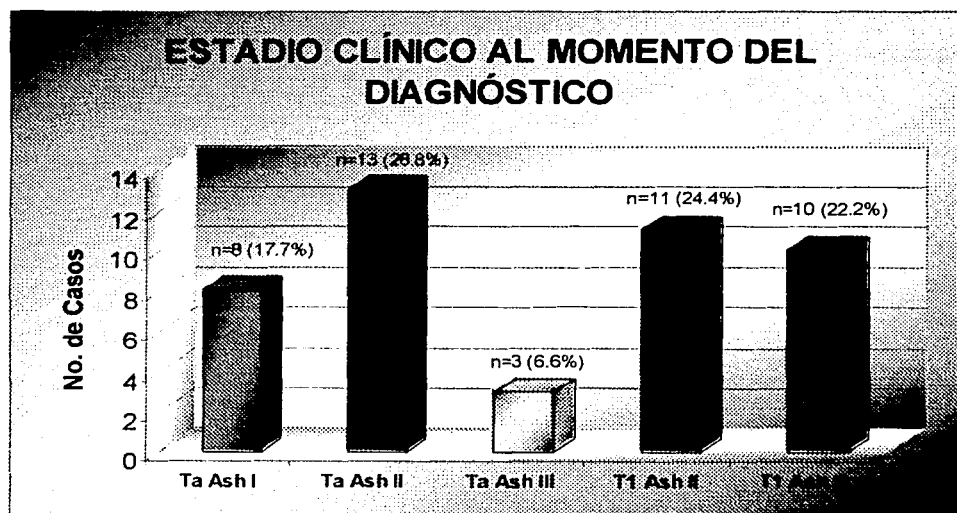
Gráfica 2. Muestra la edad promedio del número total de pacientes con carcinoma vesical superficial de células transicionales incluidos en este estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 3. Edad promedio por sexo de los casos estudiados.

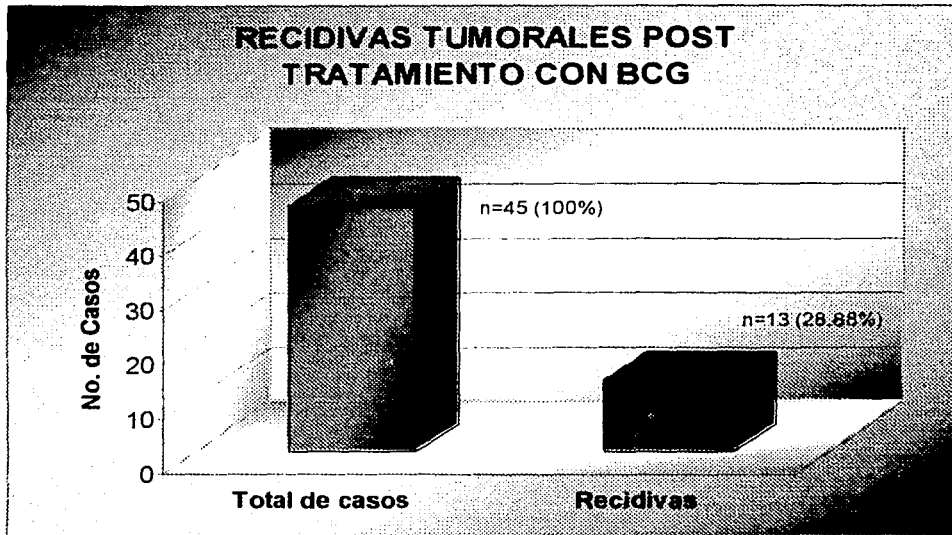
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 4. Número de pacientes y porcentaje correspondiente de acuerdo al estadio clínico al momento del diagnóstico.

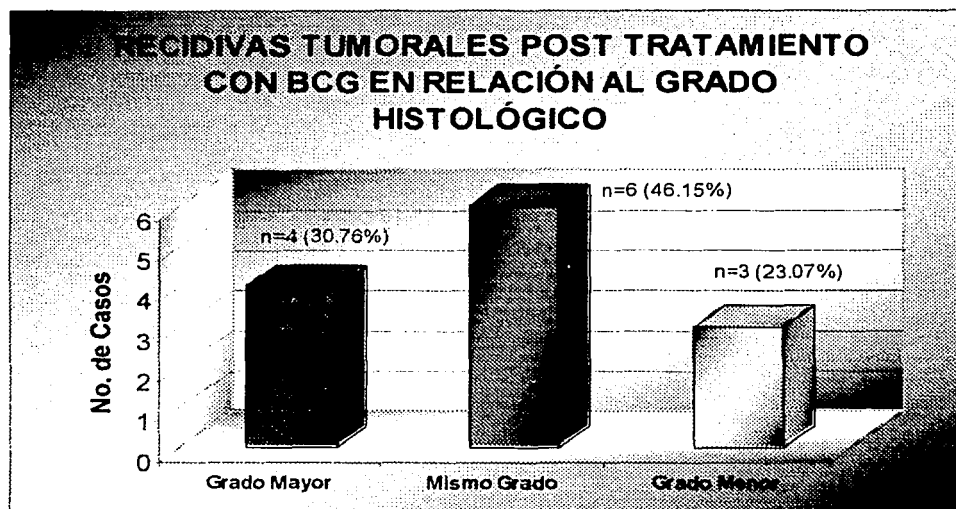
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



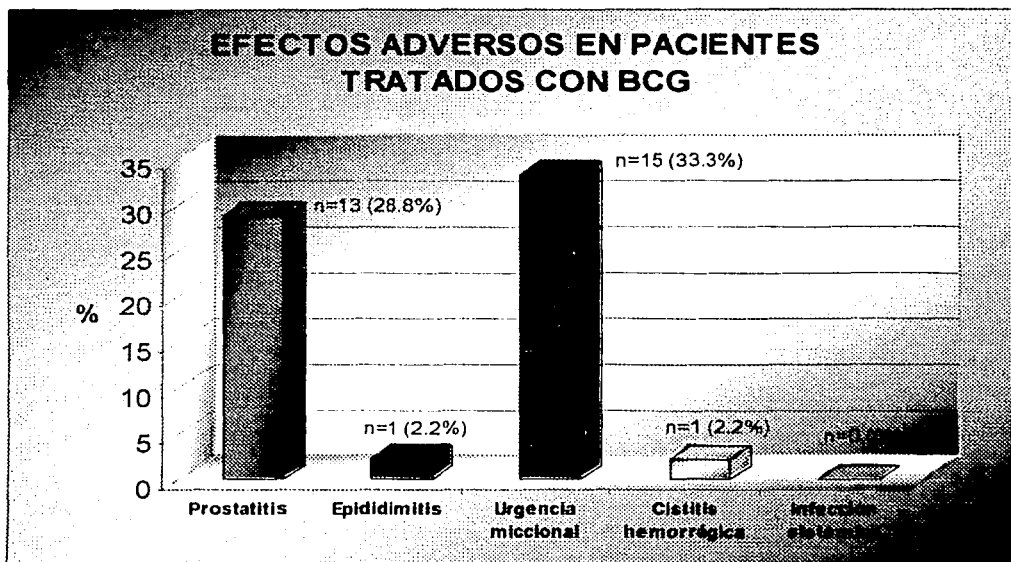


Gráfica 5. Recidivas de la enfermedad y su porcentaje posterior a la terapia con BCG, comparado con el número total de casos incluidos en el estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

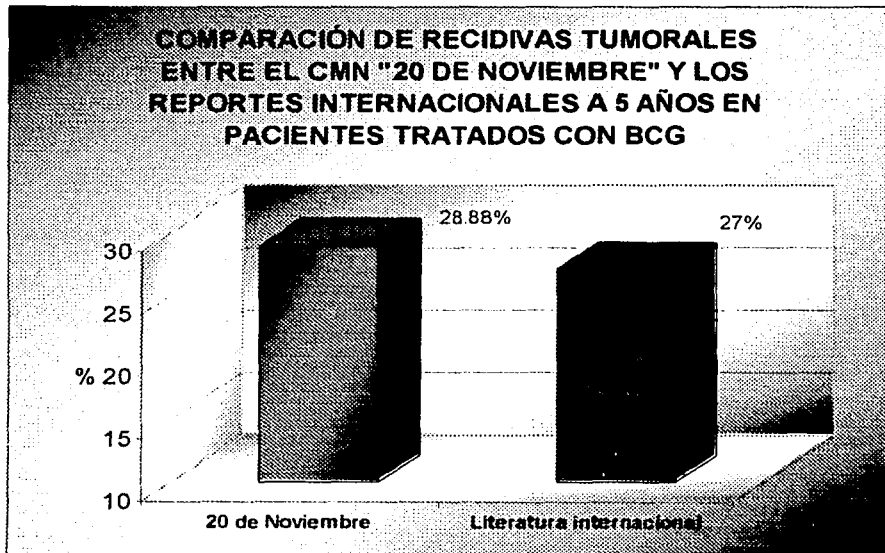


Gráfica 6. Recidivas tumorales post tratamiento con BCG, en relación con el estadio clínico de inicio. Se muestra el número de casos, porcentajes y el grado en que recurrieron.



Gráfica 7. Frecuencia de presentación de efectos adversos post tratamiento con BCG. Se grafica el número de casos que presentaron cada complicación y su porcentaje correspondiente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 8. Comparación del resultado final de recidivas tumorales a 5 años posterior al tratamiento con BCG de los pacientes estudiados del CMN "20 de Noviembre" contra los reportes internacionales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN.

En este estudio fueron incluidos 45 pacientes, 84% fueron varones y 16% mujeres, lo que manifiesta que en nuestra población estudiada es más frecuente el carcinoma vesical superficial de células transicionales en el sexo masculino que en el femenino. Esto puede explicarse además de otros factores, al predominio del grupo masculino sobre el femenino en el consumo del tabaco, factor directamente relacionado con el desarrollo del carcinoma vesical.

La edad promedio del total de casos fue de 67.78 años, cifra equivalente a lo reportado en la literatura universal de 65 años como pico de presentación de la enfermedad.

Todos los pacientes estudiados al momento del diagnóstico se encontraban en estadio clínico superficial del tumor, oscilando entre el grado I y el III de Ash, motivo por el cual se consideraron candidatos idóneos para el tratamiento con BCG, aunque ortodoxamente la literatura universal recomienda la aplicación del mismo solo para estadios superficiales con grado de Ash II y III, considerando no necesario el tratamiento para el paciente en estadio Ta Ash I. Sin embargo, en 8 pacientes de este estudio diagnosticados y estadificados en este renglón se les aplicó el esquema completo del BCG para ofrecerles mayor seguridad en el control del tumor y de la misma forma disminución en el índice de recidivas.

Las recidivas tumorales se presentaron en su mayoría en grado menor y en el mismo grado comparado con su clasificación al momento del diagnóstico de inicio, lo que manifiesta la eficacia del BCG en el control de la enfermedad y reducción de la recurrencia tumoral. El porcentaje de recidivas obtenido en nuestro grupo de estudio es casi idéntico al reportado en la literatura universal.

La morbilidad del BCG oscila dentro de una gran gama de efectos adversos, pero afortunadamente sólo se presentan efectos colaterales graves en menos del 5% de los pacientes.

En nuestro grupo de estudio los más frecuentes fueron la urgencia miccional y la prostatitis, controlados según las recomendaciones internacionales con buena respuesta permitiéndoles terminar con su esquema de inmunoterapia intravesical. Se interrumpió temporalmente la aplicación de la misma en un paciente con epididimitis y en otro con cistitis hemorrágica que al resolverse también terminaron el esquema. En ninguno de los casos estudiados fue necesario suspender definitivamente la aplicación del BCG, lo que nos hace caer en la cuenta que se trata de un medicamento de empleo delicado pero con buen grado de seguridad para los enfermos candidatos a su aplicación, y que a pesar de sus efectos adversos, no presenta perjuicio significativo en la calidad de vida de los pacientes.

## CONCLUSIÓN.

El uso del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en el tratamiento de los pacientes con carcinoma vesical superficial de células transicionales, ha demostrado ser el estándar de oro para la disminución de las recurrencias tumorales y en algunos casos el control de la enfermedad.

La introducción de este producto biológico ha enriquecido considerablemente las posibilidades terapéuticas para los pacientes con carcinoma vesical superficial, alargando la expectativa y la calidad de vida para aquellos que lo padecen.

Los efectos de este tipo de inmunoterapia intravesical se encuentran ligados a la farmacocinética de la misma y son en general fácilmente manejados. Los efectos sistémicos graves son raros. Esta terapéutica ofrece los mayores beneficios que cualquier otra para la patología tratada en este estudio.

La investigación internacional en este campo ha calificado exitosamente este tipo de inmunoterapia, contribuyendo a la aceptación y expansión de esta modalidad de tratamiento en el mundo entero, ofreciendo una alternativa segura y efectiva para los pacientes que padecen carcinoma superficial de vejiga de células transicionales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**BIBLIOGRAFIA.**

Campbell's Urology. Patrick C. Walsh, Alan B. Retik, Thomas A. Stamey, E. Darracott Vaughan Jr. Volúmen 2., Cap. 28; 1094:1136. Ed. Saunders. 6ª Edición 1992.

Smith's General Urology. Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch. Cap. 20; 353:367. Ed. Lange. 14a Edición 1995.

Intravesical Immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin., facts, figures and results. A. Bohle, D. Jocham. Ed. Urban & Fischer Munchen and Jena 2000.

Maintenance Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. Lamm DL, Blumestein BA, Crissman JD, et.al., J. Urology 163: 1124-1129, 2000.

Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guérin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, et.al., J. Urology 163: 1120-1123, 2000.

Recurrence and progression of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin. Brake M, Loertzer R, et.al., J. Urology 163:1697-1701, 2000.

Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer. Surg Annu 1990;22:363.

Cookson MS, Sarodsy M. Management of stage T1 bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. J Urol 1992;148:797.

Herr HW et.al., Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol 1991;145:40.

Hudson MA et.al., Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: A prospective randomized trial. J Urol 1987;138:295.

Camacho F. et.al., Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. Proc Am Soc Clin Oncol 1980; 21:359.

Gilbert HA et.al., The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. J Urol 1978;119:488.

Heney NM et.al., Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol 1983;130:1083.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Herr HW, Laudone VP, Withmore WF. An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. J Urol 1987;138:1363.

Herr HW, et.al., Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol 1989;141:22.

Lamm DL et.al., Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol Clin North Am 1992;19:565.

Soloway MS et.al., Diagnosis and management of superficial bladder cancer. Semin Surg Oncol 1989;5:247.

Torti FM et.al., Superficial bladder cancer: The primacy of grade in the development of invasive disease. J Clin Oncol 1987;5:125.

Wallace DM, et.al., The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. Br J Urol 1979;51:535.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**AUTORIZACIONES.**

Dr. Mauricio Di Silvio López.  
Subdirector de Enseñanza e Investigación.

Dr. Juan Daniel Xochipiltecatl Muñoz.  
Profesor titular de la Especialidad de Urología.

Dr. Ernesto A. Neave Sánchez.  
Profesor adjunto de la Especialidad de Urología.  
Asesor de tesis.

Dr. Pedro de León Ángeles.  
Asesor de tesis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA