



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

PROGRESION DE CANCER VESICAL SUPERFICIAL EN PACIENTES
TRATADOS CON RESECCION TRANSURETRAL DE VEJIGA E
INMUNOTERAPIA ADYUVANTE EN EL SERVICIO DE UROLOGIA
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
REVISION DE 5 AÑOS

No. 271.2011

POR

JUAN CARLOS DIAZ VEGA

PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO UROLOGO



ISSSTE

FEBRERO 2012



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**PROGRESIÓN DE CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL EN PACIENTES TRATADOS
CON RESECCIÓN TRANSURETRAL DE VEJIGA E INMUNOTERAPIA ADYUVANTE
EN EL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE". REVISIÓN DE 5 AÑOS**

No. 271.2011

POR

JUAN CARLOS DÍAZ VEGA

**PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO URÓLOGO**

FEBRERO 2012

**DRA. MARTA GEORGINA OCHOA MADRIGAL
COORDINADORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**DR. ALEJANDRO ALIAS MELGAR.
JEFE DEL SERVICIO DE
UROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**DR. JESUS ALEJANDRO MORALES COVARRUBIAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
UROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
TUTOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de vivir con plenitud,

A mis padres por su amor, apoyo incondicional y sacrificio para que yo pudiera llegar hasta este momento en el que se culmina mi vida de estudiante.

A mi padre por ser el mejor ejemplo de rectitud, constancia, responsabilidad y profesionalismo. A mi madre por ser la más amorosa de las mujeres y una estupenda cómplice de mis caprichos.

A mis hermanos Luis, Montse, Lalo y Fabi por su amor, apoyo y compañía en la residencia, en especial a Luis por presentarme al gran amor de mi vida.

A mi esposa por su apoyo, amor y comprensión durante esta aventura llamada residencia

A mi abuelita Teresita por enseñarme a cocinar...Donde quiera que estés no te olvidaré.

A mis tíos Pablo y Diana por apoyarme y ser ejemplo de vida

A mis maestros y amigos por guiarme en la residencia y compartir sus conocimientos y experiencia.

Al mejor equipo de enfermería del CMN "20 de noviembre" que me alimentó y me cuidó en mis guardias

GRACIAS...

INDICE

RESUMEN	6
CAPITULO 1	
<u>INTRODUCCION</u>	
1.0 ANTECEDENTES	7
CAPITULO 2	
<u>HIPÓTESIS y JUSTIFICACIÓN</u>	
2.1 HIPOTESIS	10
2.2 JUSTIFICACIÓN.....	10
CAPITULO 3	
<u>OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICO</u>	
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	11
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
CAPITULO 4	
<u>MATERIAL Y METODOS</u>	
4.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	12
4.2 TAMAÑO DE MUESTRA.....	12
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	13
4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	13
4.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	13
4.4 MEDICIONES CLÍNICAS.....	14

CAPITULO 5

CONSIDERACIONES ETICAS

5.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS..... 16
5.2 CONFLICTOS DE INTERÉS..... 17

CAPITULO 6

RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... 18
5.2 RESULTADO DE MEDICIONES CLÍNICAS 18

CAPITULO 6

DISCUSIONES

6.1 DISCUSION. 25

CAPITULO 7

BIBLIOGRAFÍA

7.1 BIBLIOGRAFÍA..... 27

RESUMEN

Progresión de cáncer vesical superficial en pacientes tratados con resección transuretral de vejiga e inmunoterapia adyuvante en el servicio de urología del centro médico nacional "20 de noviembre". Revisión de 5 años

ANTECEDENTES: El 75% de los casos nuevos de cáncer vesical diagnosticados son superficiales y existe un 50 a 80% de posibilidades de compromiso muscular durante los 5 años siguientes al diagnóstico. El principal factor de progresión es el grado tumoral. Desde la primera publicación de Morales en 1963, la eficacia en el uso de vacuna BCG intravesical para el tratamiento y profilaxis del cáncer superficial de vejiga ha sido demostrada por numerosos autores. El cáncer superficial de vejiga tiene como tratamiento inicial una remoción completa de todo el tejido visible, mediante la llamada resección transuretral (RTU). La mayoría de los pacientes tendrá recidiva con el tiempo, en un 30 % tendrá tumores invasores o con más penetración en su etapa más avanzada. Por este motivo se requiere una actitud vigilante con repetidas cistoscopias y resecciones trans uretrales cada 3-6 meses, por los primeros 5 años de seguimiento, además de Terapia intravesical con BCG como complemento.

METODO: Se realizó un estudio clínico, retrolectivo y descriptivo, en el cual se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de Cáncer Vesical Superficial, se revisaron expedientes de pacientes tratados con resección transuretral de vejiga e inmunoterapia intravesical con BCG buscando aquellos que tuvieron progresión de la enfermedad, diagnosticados en Enero del 2005 y seguidos hasta Enero 2010 en el CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE.

RESULTADOS: El número total de sujetos en el estudio fue de 50 pacientes, de los cuales 33 fueron hombres y 17 mujeres. Las edades fluctuaron de los 43 a los 90 años con media de 65 años. En cuanto a hábito tabáquico, se encontró que 14 (28%) pacientes fueron no fumadores y 36 (72%) eran fumadores, con un índice tabáquico que osciló en un rango de 0.25 a 120 paquetes/año, con una media de 10. $p < 0.0001$. El 100% de los tumores fueron de tipo histológico transicional y T1 en la clasificación de cáncer vesical TNM-2009. En base a la Escala de la OMS 1973, se encontró lo siguiente: Grado 1- 5/50 (10%) pacientes, Grado 2 - 26/50 (52%) pacientes, ($p=0.0001$), Grado 3 encontramos 17/50 (34%) pacientes, y en dos pacientes no se especificó el grado (4%).

Al total de nuestros pacientes se les aplicó BCG como inmunoterapia adyuvante, el paciente al que mayor número de dosis se le aplicaron fue de 21 y al que menos fue una dosis con media de 9 dosis. A pesar de esta terapia 21/50 (42%) pacientes presentaron recidiva tumoral. El que en el menor tiempo tardó en presentarla fue a los 3 meses y el que mayor tiempo tardó en presentarla fue 3 años después de la resección transuretral de vejiga con una mediana de un año.

De estos pacientes, 9/21 (43%) presentaron progresión de la enfermedad 1/9 a T2a (11.1%), 4/9 a T2b (44.4%), 3/9 solo se especificó como T2 (33.3%) y 1/9 a T3b (11.1%).

A los 12/21 pacientes (57%) que no presentaron progresión se les inició un nuevo esquema de BCG. En este subgrupo, el número máximo de dosis fue de 21 y el mínimo de 2 con una media de 8 dosis; en este grupo 6/12 pacientes (50%) presentaron recidiva en un intervalo de 1 a 3 años con una mediana de 2 años posterior a la segunda resección transuretral de vejiga.

Solo 2/6(33.3%) presentaron progresión a T2a. Se continuó con un nuevo esquema de BCG en los cuatro pacientes restantes de los cuales 3/4 (75%) presentaron nueva recidiva tumoral y dos de estos (66%) presentaron progresión tumoral.

En total se presentó progresión tumoral en 13/50 pacientes (26%), de los cuales destaca progresión a T2a y T2b en 5/50 (10%) cada uno.

CONCLUSIONES: La aplicación de la vacuna de BCG ha demostrado ser un tratamiento adyuvante eficaz en el control de los tumores de vejiga en esta etapa clínica. Lo que nosotros observamos en nuestro estudio es que muchas de las recidivas tumorales tienen que ver con el grado de histopatológico del tumor, el número de tumores y si son únicos o multifocales, al momento de la resección transuretral. Estos factores también se observan para la progresión.

En cuanto a los datos epidemiológicos, observamos que el carcinoma superficial de vejiga se presentó en una mayor proporción de pacientes masculinos con una edad promedio de 65 años y un índice tabáquico elevado, todo esto con valores estadísticamente significativos. Los datos reportados en el presente estudio en cuanto a estadística, recidiva, progresión y sobrevida coinciden con los reportados en la estadística a nivel internacional.

1.0 ANTECEDENTES

El 75% de los casos nuevos de cáncer vesical diagnosticados son superficiales y existe un 50 a 80% de posibilidades de compromiso muscular durante los 5 años siguientes al diagnóstico¹. El principal factor de progresión es el grado tumoral². Desde la primera publicación de Morales en 19763, la eficacia en el uso de vacuna BCG intravesical para el tratamiento y profilaxis del cáncer superficial de vejiga ha sido demostrada por numerosos autores.

En 1980, Lamm⁴ y Camacho⁵ publicaron los primeros estudios prospectivos aleatorizados que confirmaron el valor de las instilaciones BCG en reducir las recidivas. Las dosis utilizadas fueron de 120 mg, una vez por semana por seis veces.

Se demostró también por los trabajos de Brosman⁶ y Lamm⁷, la superioridad de BCG frente a thiothepa y adriamicina respectivamente. Martínez-Piñero⁸ no sólo demostró superioridad de la vacuna BCG en relación a la disminución de recidivas, sino también en relación a la disminución de la tasa de progresión o infiltración muscular.

La respuesta inmune-sistémica, se manifiesta por la secreción de linfocinas urinarias, así como por un importante incremento del número de poblaciones de los linfocitos.

Thalman, en un reciente trabajo publicado en 1997, confirma la presencia de Interleucina 8 (IL8), una de las primeras citoquinas expresadas en la orina tras la administración de BCG, y valora esta determinación, como posible factor pronóstico, en la probabilidad de recidiva y progresión de los tumores superficiales del tracto urinario.¹³ De un estudio, en el que incluye 20 pacientes, se deduce, que las probabilidades de recidiva y progresión tumoral, son mayores con diferencia estadísticamente significativa en los pacientes en los que la IL8 alcanza valores inferiores a 4.000 ngr, en la determinación practicada en las 6 primeras horas, subsiguientes a la administración de BCG.¹⁰

Con respecto a las dosis recomendadas no hay en la literatura nada concreto, y ellas son consideradas desde 1 mg, 2 mg, 27 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, etc.⁹.

El cáncer superficial de vejiga tiene como tratamiento inicial una remoción completa de todo el tejido visible, mediante la llamada resección trans-uretral (RTU). La mayoría de los pacientes tendrá recidiva con el tiempo, en un 30 % tendrá tumores invasores o con más penetración en su etapa más avanzada. Por este motivo se requiere una actitud vigilante con repetidas cistoscopias y RTUs cada 3-6 meses, por los primeros 5 años de seguimiento, además de Terapia intravesical como complemento.¹⁰

La mayoría de los pacientes con cáncer superficial de vejiga han recibido algún tipo de terapia intravesical adyuvante.¹¹ Se recomienda la utilización de inmunoterapia con Bacilo Calmette-Guerin (BCG), o quimioterapia con la mitomicina C.

La impresión es que diversos esquemas de quimio e inmunoterapia intravesical disminuyen la tasa de recaída, pero que la quimioterapia no altera sustancialmente la progresión natural de la enfermedad.¹¹

CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA:

Clasificación celular: Más del 90% de los carcinomas de la vejiga son carcinomas de células de transición derivadas del epitelio de la vejiga. Cerca del 6%-8% son carcinomas de células escamosas y 2% son adenocarcinomas. Hay un consenso creciente a que los tumores pueden ser de dos formas: uroteliales de bajo grado de malignidad, no infiltrantes y carcinoma urotelial de alto grado de malignidad. Estos últimos pueden ser papilares, nodulares o mixtos. El uraco puede permanecer parcial o totalmente permeable (uraco persistente).¹²

A veces se mantiene permeable el extremo umbilical o el extremo vesical, mientras la parte central está ocluida. Otras veces persiste la región central del uraco, dando lugar a

quistes revestidos por epitelio metaplásico o de transición. En estos quistes se desarrollan los adenocarcinomas. El grado patológico, el cual se basa en atipia celular, anomalías nucleares y el número de figuras mitóticas, es de gran importancia pronóstica. ^(12,13)

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son la exposición a anilinas (colorantes) y aminas aromáticas, los parásitos (*Schistosoma haematobium*), las infecciones urinarias repetidas y el tabaco.

El hecho de que los fumadores desarrollen cáncer de vejiga urinaria se debe probablemente a la eliminación de metabolitos contenidos en el tabaco.

La mayoría de los casos se presentan en pacientes mayores de 50 años, afectando más a la raza blanca que a la negra y tres veces más a los hombres que a las mujeres. ¹³

Dentro de los signos clínicos que presenta es la hematuria asintomático macro o microscópica siendo una manifestación inicial en el 75% de los casos. Cuando la lesión es invasiva se destacan la hematuria dolorosa y la infección, junto al dolor suprapúbico posmiccional. ¹³

La clasificación clínica del carcinoma de la vejiga se determina según la profundidad de invasión del tumor en la pared vesical. Esto se determina por medio de un examen cistoscópico, el cual incluye una biopsia y un examen bajo anestesia, para evaluar el tamaño y movilidad de masas palpables, el grado de induración de la pared vesical y la presencia de extensión extravesical o invasión de los órganos adyacentes. La clasificación clínica, inclusive cuando se utilizan rastreos por tomografía computarizada o de imágenes por resonancia magnética y otras modalidades de rastreo por imágenes, a menudo subestima el grado tumoral, particularmente en cánceres menos diferenciados y de mayor profundidad invasiva. ¹³

CAPITULO 2

HIPÓTESIS y JUSTIFICACIÓN

2.1 HIPÓTESIS

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La relevancia de este estudio radica en conocer el número de pacientes que tienen progresión del cáncer superficial de vejiga a pesar de ser tratados con resección transuretral de vejiga e inmunoterapia con BCG, ya que nuestro hospital funge como centro de referencia nacional.

Este estudio también será útil, ya que nos dará la pauta para proporcionar a nuestros pacientes mayor información sobre el pronóstico de su enfermedad.

CAPITULO 3

OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Conocer la cantidad de pacientes que fueron tratados con resección transuretral vesical e inmunoterapia con BCG y progresaron a cáncer superficial de vejiga, en el período comprendido del 2005 a Enero del 2010 en nuestro hospital.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer el porcentaje de pacientes que presentan progresión tumoral posterior al tratamiento con resección transuretral de vejiga e inmunoterapia intravesical con BCG.
- Conocer el número de pacientes que presentaron recidiva tumoral
- Describir el tipo de complicaciones presentadas posteriores a dicho tratamiento.
- Conocer datos epidemiológicos de los pacientes con progresión de la enfermedad

CAPITULO 4

MATERIAL Y METODOS

4.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO:

Se realizó un estudio clínico, retrolectivo y descriptivo en el cual se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de cáncer vesical superficial.

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con dicho diagnóstico tratados con resección transuretral de vejiga e inmunoterapia intravesical que tuvieron progresión de la enfermedad, diagnosticada en el Enero del 2005 y seguidos hasta Enero 2010 en el "CMN 20 de Noviembre".

Se revisaron expedientes, así como reportes de cistoscopia y Patología de dichos pacientes.

4.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Asumiendo que la recidiva de cáncer mencionada en antecedentes es del 30%, utilizando la fórmula de prevalencia $n = Z^2_{\alpha\beta} p^* q/d^2$, se requieren 236 pacientes para el estudio.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer vesical superficial diagnosticados en Enero del 2005 el CMN "20 de noviembre del ISSSTE"

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que se hayan diagnosticado en otro estadio que no sea el superficial de acuerdo a la clasificación TNM del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer.

4.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes en los que no se logre integrar un expediente completo.

4.4 MEDICIONES CLINICAS

- **Cáncer vesical Superficial:** Se define como un crecimiento anormal y desordenado de las células del tejido vesical, que afecta la mucosa o submucosa de la pared vesical sin invadir los planos musculares de la misma.
- **Inmunoterapia con BCG:**
- La BCG es una vacuna con gérmenes vivos atenuados cuyo mecanismo de acción no está claramente establecido, aunque la mayoría coincide que involucra una respuesta inflamatoria por parte del huésped con liberación de interleucinas y otras citocinas, necesitándose un sistema de células T intacto con apropiada respuesta inmunológica CD3, CD4 y CD8 o bien por cito toxicidad mediada por células NK o macrófagos.

El bacilo podría actuar produciendo daño directo a la célula neoplásica por penetración a la misma haciéndola sensible al sistema inmune.

- **Género:** Femenino/ masculino
- **Edad:** Expresada en años

CLASIFICACIÓN TNM 2009.

Tumor primario (T)

Ta: Carcinoma papilar no invasivo

Tis: Carcinoma in situ (por ejemplo, tumor plano)

T1: El tumor invade tejido conectivo subepitelial

T2: El tumor invade el músculo

pT2a: El tumor invade el músculo superficial (mitad interior)

pT2b: El tumor invade el músculo profundo (mitad exterior)

T3: El tumor invade tejido perivesical

pT3a: Microscópicamente

pT3b: Macroscópicamente (masa extravesical)

T4: El tumor invade cualquiera de los siguientes sitios: próstata, útero, vagina, pared pelviana o pared abdominal

T4a: El tumor invade la próstata, útero, vagina

T4b: El tumor invade la pared pelviana, pared abdominal

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en un solo ganglio linfático en pelvis menor (hipogástrica, obturatriz, íliaca externa o pre sacra)

N2: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos en pelvis menor (hipogástrica, obturatriz, íliaca externa o pre sacra)

N3: Metástasis en un ganglio linfático de la íliaca primitiva.

Metástasis a distancia (M)

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

CARACTERÍSTICAS DE GRADO. CLASIFICACIÓN 2004 DE LA OMS DE NEOPLASIAS UROTELIALES NO INVASIVAS:

- Hiperplasia (Lesión plana no papilar y sin atipia).
- Atipia Reactiva (Lesión plana con atipia)
- Displasia Urotelial
- Carcinoma urotelial in situ
- Papiloma Urotelial
- Papiloma Urotelial, tipo invertido
- Neoplasia Urotelial Papilar de bajo potencial malino (PUNLMP)
- Carcinoma Urotelial Papilar de bajo grado

Carcinoma Urotelial Papilar de alto grado

CAPITULO 5

CONSIDERACIONES ETICAS

5.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los sujetos participantes son adultos quienes conocen su diagnóstico y pronóstico y a su ingreso al hospital firman un documento de consentimiento informado donde se especifica las posibles complicaciones tanto quirúrgicas como terapéuticas.

Todo esto de acuerdo con la última versión de la declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas y los requisitos legales locales. Se sometió el protocolo al comité ético del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con aprobación escrita de acuerdo a la Ley General de Investigación en Salud.

Durante este estudio sólo recabamos datos de Expedientes clínicos, por lo que no fue necesario que los pacientes firmaran nuevamente un consentimiento informado para participar en dicho estudio.

5.2 CONFLICTOS DE INTERÉS:

El presente estudio tiene fines de investigación y enseñanza, no lucrativos. No recibimos apoyo de algún laboratorio o fabricante de los productos que utilizamos en el estudio.

CAPITULO 6

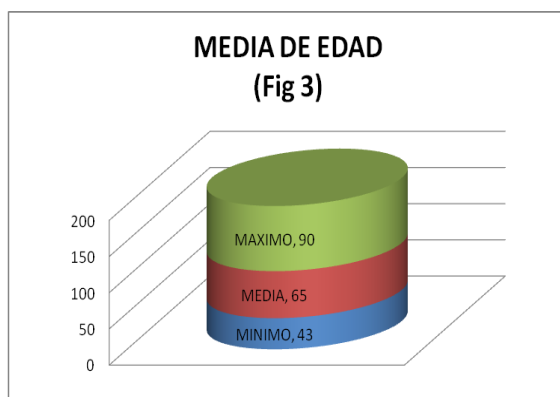
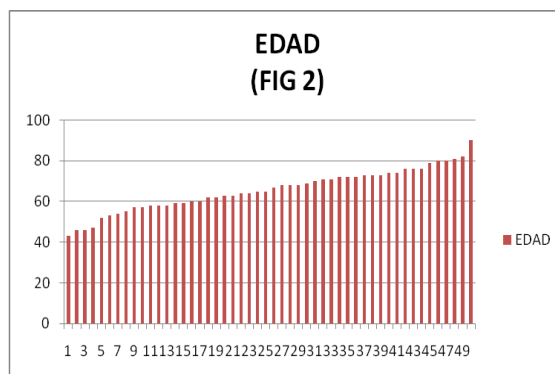
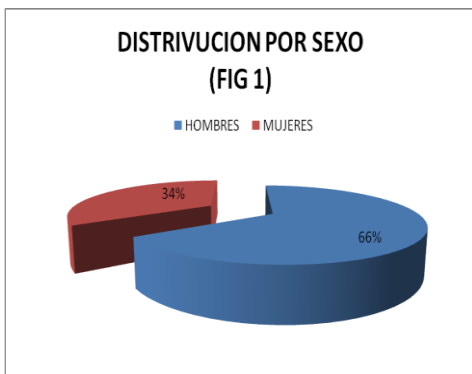
RESULTADOS

6.1 ANALISIS ESTADISTICO:

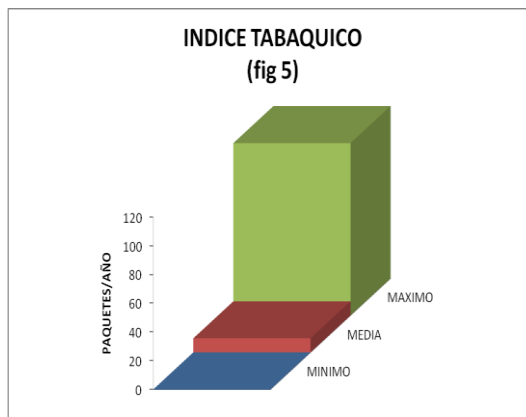
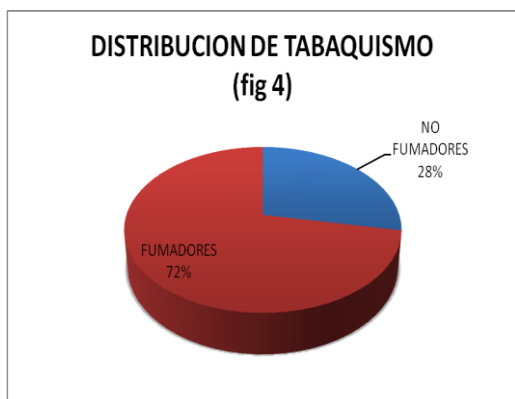
El registro de los datos y los análisis estadísticos fueron llevados a cabo con Microsoft Excel 2007 donde se calculó media, mediana y valor de P.

6.2 RESULTADO DE MEDICIONES CLINICAS

El número total de sujetos en el estudio fue de 50 pacientes, de los cuales 33/50 (66%) fueron hombres y 17/50 (34%) fueron mujeres (fig. 1), con una prevalencia estadísticamente significativa mayor para hombres que para mujeres $p < 0.001$. Las edades fluctuaron de los 43 a los 90 años con una media de 65 años (fig. 2, fig. 3).



En cuanto a hábito tabáquico, se encontró que 14/50 (28%) pacientes se declararon no fumadores y 36/50 (72%) pacientes eran fumadores (fig. 4), con un índice tabáquico que osciló en un rango de 0.25 a 120 paquetes/año, con una media de 10. $p < 0.0001$ (fig. 5).



En cuanto a comorbilidades, encontramos que 17/50 (34%) pacientes presentaron alteraciones cardiovasculares, 17/50 (34%) presentaron alteraciones endocrinológicas, 12/50 (24%) pacientes presentaron dos o más alteraciones, 4 /50 (8%) presentaron alteraciones del trato gastrointestinales y 3/50 (6%) presentaron patología del tracto respiratorio (fig. 6).

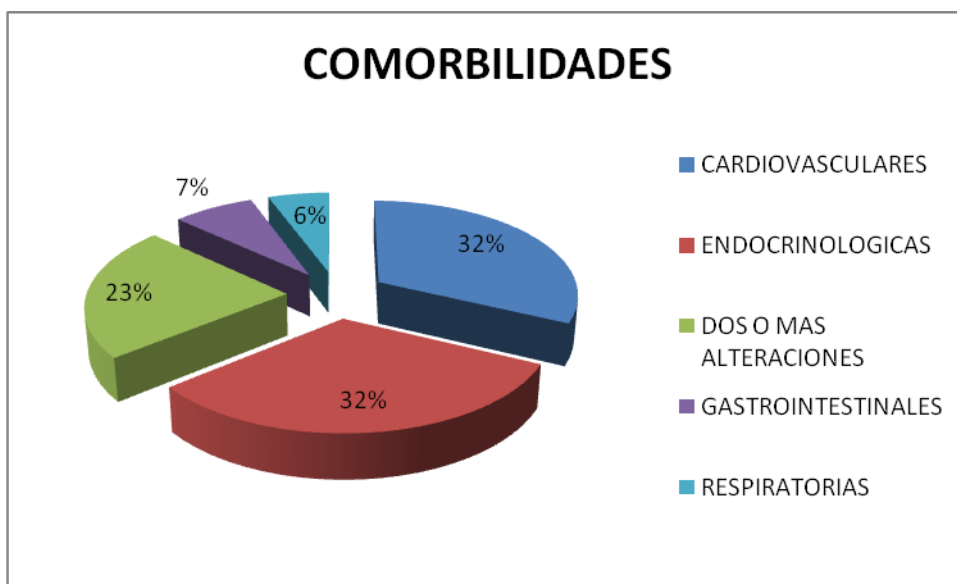
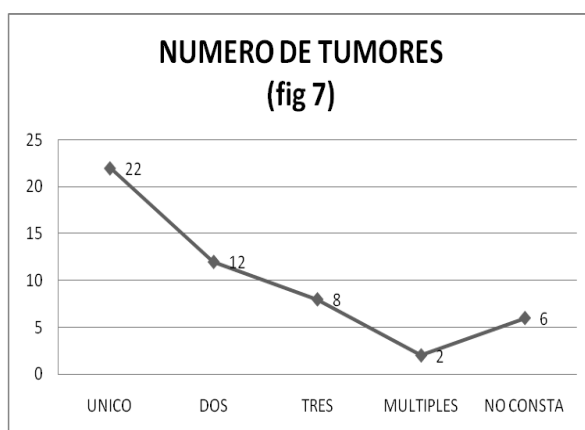


Fig.6

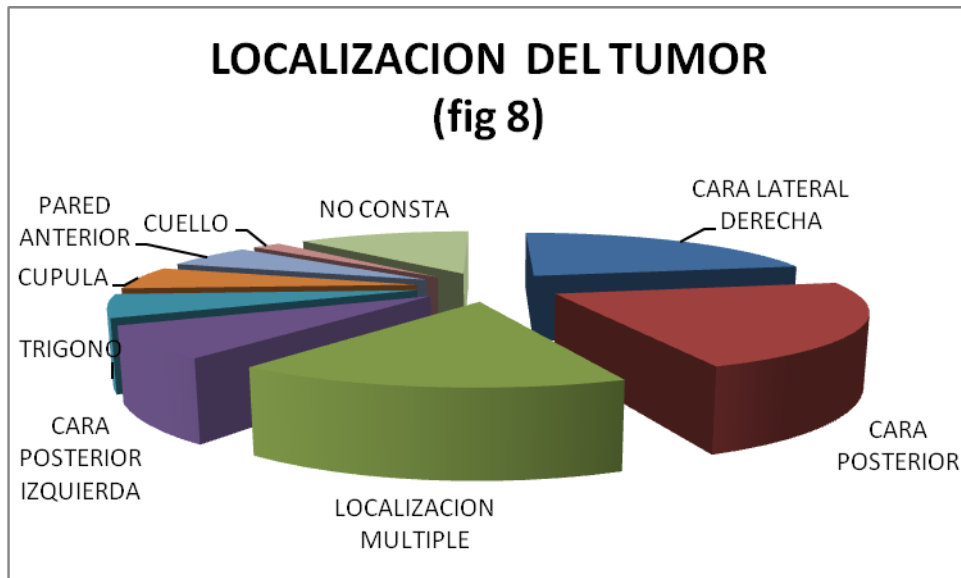
En el periodo estudiado del 2005 al 2010 se encontró que los años con mayor número de casos reportados fueron el 2006 y 2007 con 16 pacientes por año. El mes en que más se diagnosticaron los tumores fue en el mes de febrero.

Se encontró que 22 de los 50 pacientes estudiados presentaron tumor único, correspondiendo a un 44%, 12 pacientes presentaron dos tumores (24%), 8 pacientes presentaron tres tumores (16%), 2 presentaron múltiples tumores (4%) y en 6 no consta la cantidad de tumores en la resección (12%) (fig. 7).



Los sitios donde se presentó la mayoría de los tumores fue en la cara lateral derecha de la vejiga 11/50 (22%) y en la cara posterior 11/50 (22%), seguidos por 8/50 (16%) pacientes con tumores de localización múltiple. Solo 4/50 (8%) pacientes presentaron tumores en la cara lateral izquierda de la vejiga, en trígono 3/50 (6%), cúpula 3/50 (6%) y pared anterior de la vejiga 3/50 (6%).

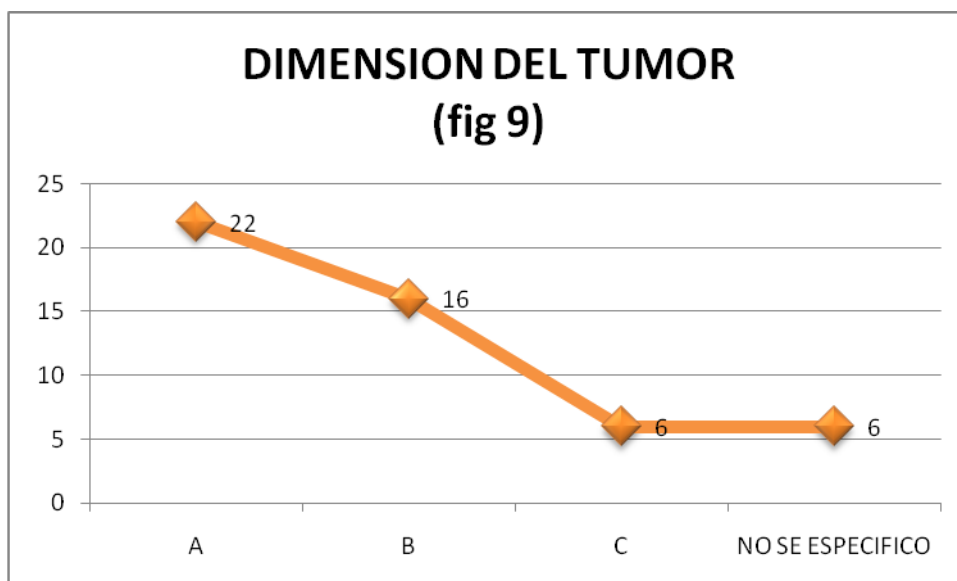
El sitio con menor presentación de tumores fue el cuello vesical, 1/50 (2%), y 6 pacientes no se reportaron. (fig8)



La medición de los tumores por cistoscopia se dividió en:

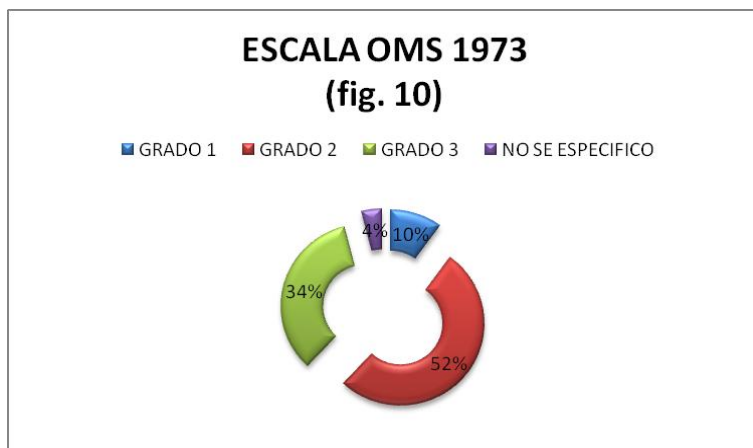
- A) menores de 1.5 cm
- B) 1.5 a 3 cm y
- C) mayores de 3 cm

Se encontró que 22/50 (44%) fueron tipo "A", 16/50 (32%) tipo "B", 6/50 (12%) son de tipo "C" y en 6(12%) pacientes no se especificó la dimensión (fig. 9).

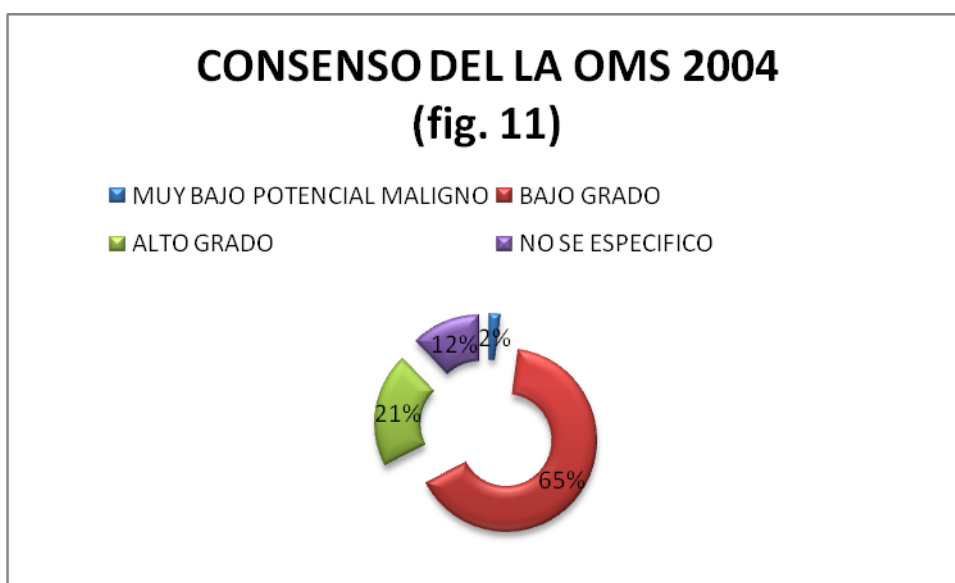


El 100% de los tumores fueron de tipo histológico transicional y T1 en la clasificación de cáncer vesical TNM-2009; a su vez se utilizaron las escalas y el consenso de la OMS 1973 y 2004 respectivamente, para medir el grado de malignidad tumoral.

En base a la Escala de la OMS 1973, se encontró lo siguiente: Grado 1- 5 /50 (10%) pacientes, *Grado 2* - 26/50 (52%) pacientes, ($p=0.0001$), *Grado 3* encontramos 17/50 (34%) pacientes, y en dos pacientes no se especificó el grado (4%) (fig. 10).

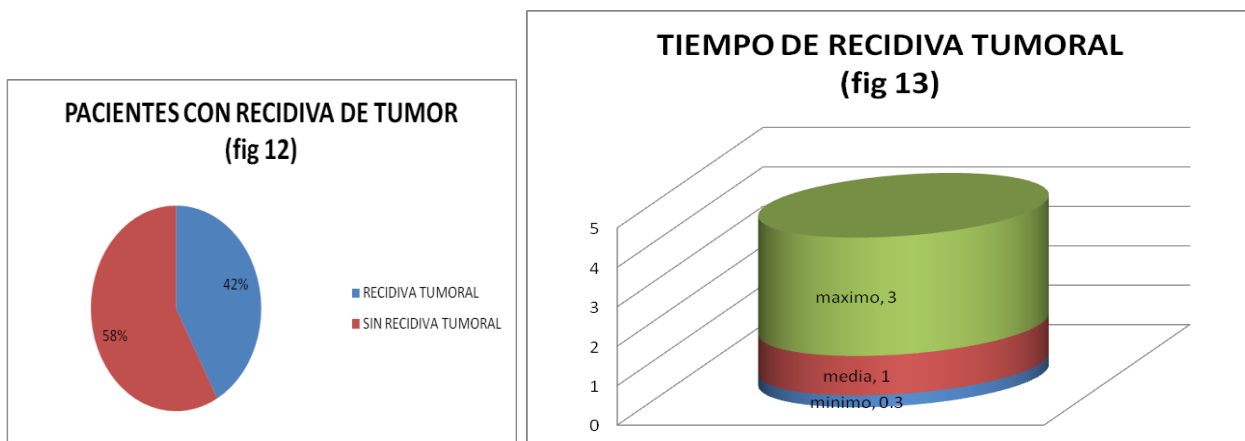


En base al Consenso de la OMS 2004 encontramos un caso de neoplasia urotelial papilar de muy bajo potencial maligno (2%), 32/50 (65%) muestras de bajo grado ($p = 0.00001$) y 10/50 (21%) de alto grado, y seis pacientes no fueron estadificados con esta escala (12%) (fig. 11).

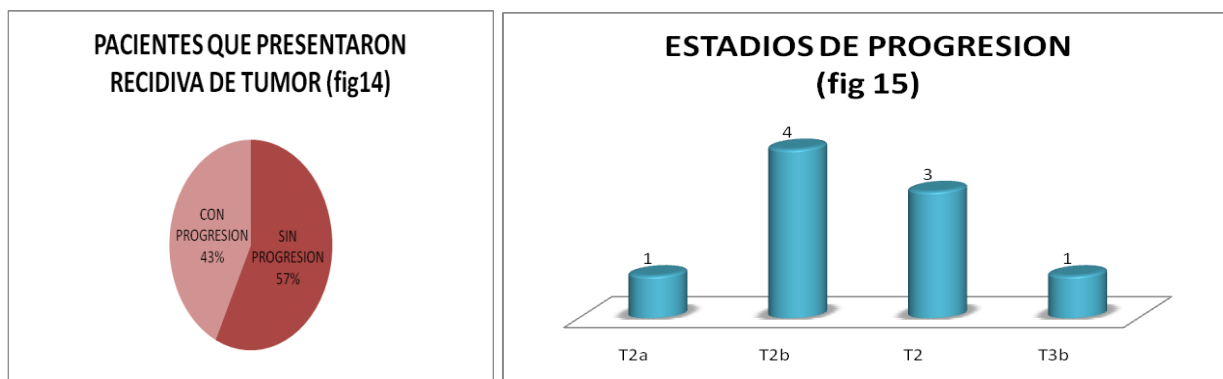


Al total de nuestros pacientes se les aplicó BCG como inmunoterapia adyuvante. El paciente al que mayor número de dosis se le aplicaron fue de 21 y al que menos fue de una dosis con una media de 9 dosis.

A pesar de esta terapia 21/50 (42%) pacientes presentaron recidiva tumoral (fig. 12). El que en el menor tiempo tardó en presentarla fue a los 3 meses y el que mayor tiempo tardó en presentarla fue 3 años después de la resección transuretral de vejiga con una mediana de un año. (fig13).

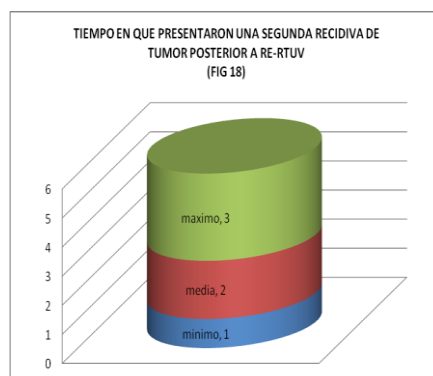
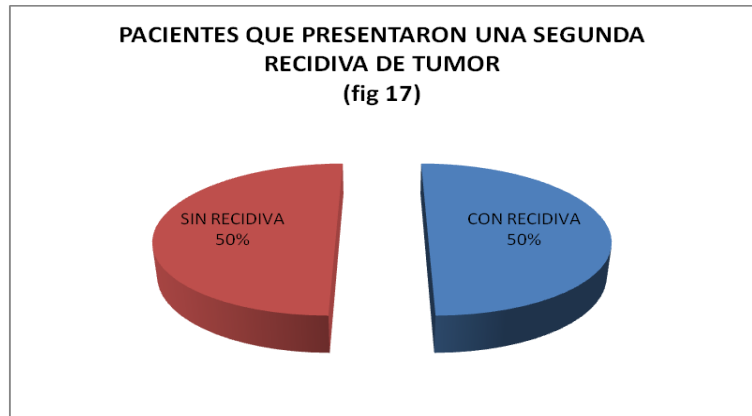
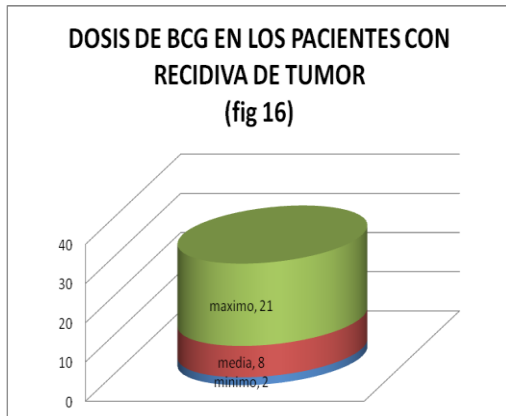


De estos pacientes, 9/21 (43%) (fig. 14) presentaron progresión de la enfermedad 1/9 a T2a (11.1%), 4/9 a T2b (44.4%), 3/9 solo se especificó como T2 (33.3%) y 1/9 a T3b (11.1%) (fig. 15).



A los 12/21 pacientes (57%) que no presentaron progresión se les inició un nuevo esquema de BCG. En este subgrupo, el número máximo de dosis fue de 21 y el mínimo de 2 con una media de 8 dosis (fig16); en este grupo 6/12 pacientes (50%) (fig. 17) presentaron recidiva en un intervalo de 1 a 3 años con una mediana de 2 años posterior a

la segunda resección transuretral de vejiga (fig. 18).



Solo 2/6 (33.3%) presentaron progresión a T2a. Se continuó con un nuevo esquema de BCG en los cuatro pacientes restantes de los cuales 3/4 (75%) presentaron nueva progresiva tumoral y dos de estos (66%) presentaron progresión tumoral.

En total se presentó progresión tumoral en 13/50 pacientes (26%), de los cuales 5/50 (10%) con progresión a T2a, 5/50 (10%) a T2b, 2/50 (4%) progresaron a T2 y 1/50 (2%) aT3b.

Durante el seguimiento a 5 años de los pacientes, se encontraron los siguientes datos de sobrevida: 35/50 (70%) pacientes se encuentran vivos y libres de enfermedad, 8/50 (16%) se encuentran vivos y con enfermedad, 3/50 (6%) finados por otras causas, 2/50 (4%) finados por cáncer vesical, 2/50(4%) finados por cáncer no urológico.

DISCUSIÓN:

Se considera que del 75-85% de los nuevos casos de carcinoma de vejiga son tumores superficiales que se caracterizan por su alta capacidad de recidiva (33-70%) y suelen requerir varios procesos de resección transuretral con o sin quimio o inmunoterapia adyuvante.

Sin embargo una minoría destacable de estos tumores superficiales (10-30%) progresa en estadio. Si se estudian los tumores superficiales en función de la supervivencia a los 5 años se observa que oscilan entre 40-93%.

El carcinoma superficial de vejiga es un padecimiento frecuente con un comportamiento biológico incierto. El tratamiento inicial de este tipo de tumores es la resección transuretral de los tumores visibles. La aplicación de la vacuna de BCG ha demostrado ser un tratamiento adyuvante eficaz en el control de los tumores de vejiga en esta etapa clínica. Con ella se han alcanzado niveles de respuesta completa.

El tiempo de recurrencia y la progresión de los tumores en esta etapa clínica son mejores respecto de la RTU sola.

La dosis de BCG de 120 mg ha demostrado ser la más efectiva en el tratamiento de los tumores de comportamiento agresivo.

Un régimen de inducción semanal por seis semanas, seguido por otro esquema de mantenimiento trisemanal por tres meses y luego cada seis meses por tres años, esto mantiene una respuesta inmunitaria antitumoral adecuada en el paciente que recibe la instilación de la vacuna.

Lo que nosotros observamos en nuestro estudio es que muchas de las recidivas tumorales tienen que ver con el grado de histopatológico del tumor, el número de tumores y si son únicos o multifocales, al momento de la resección transuretral. Estos factores también se observan para la progresión.

En cuanto a los datos epidemiológicos, observamos que el carcinoma superficial de vejiga se presentó en una mayor proporción de pacientes masculinos con una edad promedio de 65 años y un índice tabáquico elevado, todo esto con valores estadísticamente significativos y que coinciden con lo reportado en la literatura a nivel internacional.

El presente trabajo es un estudio piloto, meramente descriptivo, con un tamaño de muestra pequeño, por lo que no fue posible hacer un análisis estadístico completo en base al cálculo de la muestra.

Se tiene contemplado continuar el estudio hasta tener un mayor número de pacientes, con el fin de tener márgenes más estrechos y mayor confianza en las estimaciones.

BIBLIOGRAFÍA:

1. HERR H, BADALAMENT R, AMATO D, LANDOME V et al: Superficial bladder cancer treated with BCG, a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1999; **141**: 22-29.
- 2.- KAUBISH S, LUM B, REESE Y, FREIHA F, TORTI F: Stage T1 bladder cancer grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; **146**: 28-31.
- 4.- LAMM D, THOR D, HARRIS S, REYNA J et al: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 2010; **124**: 38- 41.
5. CAMACHO F, PINKY C, KERR D, WHITMORE W et al: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. *Proc Amer Cancer Res Amer Soc Clin Oncol* 1980; **21**: 359 (abstract C-160).
- 7.- LAMM D, CRAWFORD E, MORTIE J, SCARDINO P. et al: BCG vs adriamycin in the treatment of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol* 2007; **133**: 184.
- 8.-MARTÍNEZ-PIÑEIRO J, JIMÉNEZ J, MARTÍNEZPIÑEIRO Jr et al: BCG vs doxorubicin vs. thiothepa. A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990; **143**: 502-506.
9. RIVERA P, CAFFARENA E, FONERÓN A, DEL PINO M, UBILLA A et al: Microdosis de vacuna BCG como profilaxis en cáncer vesical etapa T1 *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 243-246
- 10.- A. BOHLE, D. JOCHAM, P. R. BOCK. : Intravesical bacillus calmette-guerin versus mitomycin c for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of Comparative studies on recurrence and toxicity. *The journal of urology* vol. 169, 90–95, january 2008
- 11.- F. MILLÁN-RODRÍGUEZ, G. CHÉCHILE-TONIOLO, J. SALVADOR-BAYARRI, J. PALOU AND J. VICENTE-RODRÍGUEZ: Multivariate analysis of the prognostic factors of Primary superficial bladder cancer. *The journal of urology* Vol. 163, 73–78, January 2000
- 12.- MARCO G. W. BOL, JAN P. A. BAAK, SUSANNE BUHR-WILDHAGEN, ARNOLD-JAN KRUSE, KJELL H. KJELLEVOLD, EMIEL A. M. JANSSEN, ODDVAR MESTAD: reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages ta, t1 urothelial carcinoma of the bladder; *The Journal of Urology* Vol. 169, 1291–1294, April 2003
- 13.- RICHARD J. SYLVESTER,* WILLEM OOSTERLINCK AND ADRIAN P. M. VAN DER MEIJDEN
A single immediate postoperative instillation of Chemotherapy decreases the risk of recurrence in Patients with stage ta t1 bladder cancer: a meta-analysis Of published results of randomized clinical trials
Vol. 171, 2186–2190, June 2004