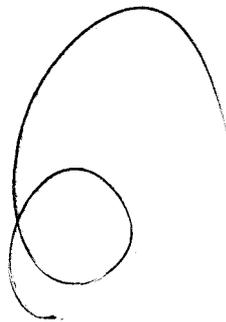

Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

T. D.
V/63

**Estudio comparativo de la quimio e
inmunoprofilaxis intravesical en los
tumores superficiales de vejiga**

Ernesto Vilches Cocoví



**Tesis presentada para optar
al grado de Doctor por la
Facultad de Medicina de la
Universidad de Sevilla.**

Sevilla, Julio 1995

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 242 número 94 del libro
correspondiente.

Sevilla, 20 III 1995

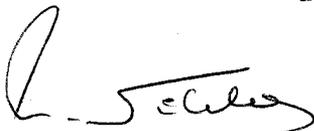
El Jefe del Negociado de Tesis,



**D. ROGELIO GARRIDO TERUEL, PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA
Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE
SEVILLA.**

CERTIFICO: Que el trabajo titulado "ESTUDIO COMPARATIVO DE LA
QUIMIO E INMUNOPROFILAXIS INTRAVESICAL EN LOS
TUMORES SUPERFICIALES DE LA VEJIGA", presentado por
D. ERNESTO VILCHES COCOVI para aspirar al grado de
Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones
exigidas a tal fin.

Lo que certifico a petición del interesado en Sevilla a diez
de Julio de mil novecientos noventa y cinco.



FDO. ERNESTO VILCHES COCOVI



FDO. Prof. R. Garrido Teruel

Agradecimientos:

Al Prof. D. Rogelio Garrido Teruel, director de la Tesis, por su constante estímulo y apoyo.

Al Dr. D. Pedro Campoy Martínez, sin cuya ayuda no hubiese sido posible la elaboración de esta Tesis

A mis padres, que me lo han dado todo.

A mi mujer y a mis hijos, que lo son todo.

INDICE

1. Introducción	1
1.1. Epidemiología del cáncer vesical	3
1.2. Etiología del cáncer vesical	6
1.3. Carcinogénesis	13
1.4. Genética molecular del cáncer vesical	15
1.5. Anatomía Patológica	23
1.5.1. Tumores epiteliales	23
1.5.2. Tumores no epiteliales	34
1.5.3. Tumores secundarios	36
1.6. Historia natural de los tumores vesicales	37
1.6.1. Tumores superficiales	37
1.6.2. Tumores infiltrantes	40
1.7. Resección endoscópica del cáncer vesical	43
1.7.1. Anestesia	43
1.7.2. Equipo endoscópico	43
1.7.3. Palpación bimanual	44
1.7.4. Resección transuretral	45
1.7.5. Mapeo del urotelio	45
1.8. La citología del tumor vesical	46
1.8.1. Evaluación citológica de la orina	47
1.9. Quimioterapia intravesical	49
1.9.1. Historia	50
1.9.2. Consideraciones locales	51
1.9.3. Thiotepa	52
1.9.4. Mitomicina	54
1.9.5. Adriamicina	56
1.9.6. Epirrubicina	57
1.9.7. Ethoglucid (Epodyl)	59

1.9.8. Mitoxantrone	60
1.10. Inmunoterapia intravesical	62
1.10.1. Historia	62
1.10.2. Mecanismo de acción	65
1.10.3. Perspectiva clínica	66
1.10.4. Estudio comparativo	69
1.10.5. Efectos adversos de la BCG	70
2. Hipótesis de trabajo	80
2.1. Interrogantes	82
2.2. Hipótesis conceptual y operativas	82
2.3. Objetivos concretos	83
3. Material	85
3.1. Diseño del estudio	86
4. Métodos	107
4.1. Resección transuretral	108
4.2. Analítica	110
4.3. Anatomía Patológica	117
4.4. Instilaciones vesicales	121
4.5. Cistoscopia	122
4.6. Análisis estadístico	123
5. Resultados	125

5.1. Grupo 1. Mitomicina C	126
5.2. Grupo 2. BCG	136
5.3. Comparación entre ambos grupos	146
6. Figuras	150
7. Discusión	174
7.1. Recidivas tumorales	175
7.2. Ecografía	181
7.3. Citología	182
7.4. Parámetros hematológicos	184
7.5. Clínica	185
7.6. Cultivo urinario	187
7.7. Baciloscopias y Lowenstein	187
7.8. Efectos secundarios	188
7.9. Estudio comparativo entre Mitomycin C y BCG	190
7.10. Comentarios finales	194
8. Conclusiones	197
9. Bibliografía	200

1. INTRODUCCION.

1. INTRODUCCIÓN.

En años recientes ha avanzado mucho nuestra comprensión acerca de la biología del cáncer de células transicionales. Esto ha llevado directamente a cambios en el abordaje del tratamiento. En varios aspectos, sin embargo, los tumores de células transicionales siguen siendo entidades mal definidas.

Nuestro conocimiento acerca de lo que determina o refleja el comportamiento tumoral final sigue siendo limitado: aún no sabemos por qué ocurren las diferentes formas del cáncer de células transicionales, si su desarrollo sigue las mismas vías o si sigue vías alternas pero interrelacionadas; no podemos predecir si un tumor permanecerá limitado a la región o si las células cancerosas darán origen a metástasis; más aún, ignoramos la cronología de estos acontecimientos dentro del curso general de la enfermedad.

Muchos de estos problemas relacionados con la selección del tratamiento más efectivo para las diversas formas de cáncer urotelial reflejan esta situación. No solamente las respuestas a tales preguntas son probablemente críticas para la determinación de los tratamientos más efectivos para cada una de estas neoplasias, sino que también es probable que solamente dentro de este contexto pueda estimarse la eficacia de tales tratamientos.

1.1. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER VESICAL.

En 1.895 REHN publicó 3 casos de cáncer vesical en trabajadores de la industria del tinte en Alemania (1). Desde entonces, varios productos químicos y agentes ambientales han sido identificados como causantes de cáncer del tracto urinario inferior.

En la vejiga urinaria el 98% de las ocasiones los tumores asientan en el epitelio de la mucosa, siendo por tanto carcinomas: de ellos, el 90% son uroteliales (llamados también transicionales), alrededor del 6% son epidermoides y el 2% son adenocarcinomas (2,3).

1.1.1. INCIDENCIA.

Supone aproximadamente el 2% de todos los tumores malignos, es el quinto tumor maligno más común de los varones occidentales, y el segundo en frecuencia dentro del sistema urinario.

La mayor incidencia corresponde a países industrializados y a áreas urbanas más que a rurales, debido a la gran influencia de los factores carcinógenos ocupacionales y ambientales en el desarrollo del cáncer vesical (4).

El Libro Blanco de la Oncología Española (5) calculó para España una incidencia durante 1.986 de 7.773 nuevos casos, lo que supondría 19,5 nuevos

casos por cada 100.000 habitantes/año. La tasa de mortalidad según datos del período 1.975-79 fue de 5,3 casos por cada 100.000 habitantes/año. En un país de nuestro entorno, Francia (6), el número de muertes por cáncer vesical es de 4 por cada 100.000 varones, y de 1,2 por cada 100.000 mujeres.

En U.S.A., la American Cancer Society calculó en 1.988 una incidencia de 16 nuevos casos por 100.000 varones al año, con un total de 46.400 nuevos casos y 10.400 muertes (7).

1.1.2. RAZA.

El cáncer vesical ocurre con el doble de frecuencia en la raza blanca que en la negra (16 frente a 8 por cada 100.000 habitantes), aunque la mortalidad sea mucho mayor en los negros, lo que conduce a una aproximación de los índices de mortalidad entre ambos (3,9 frente a 3,8 por 100.000 habitantes) (8).

1.1.3. SEXO.

En general hay una marcada preponderancia masculina en el cáncer vesical, y no sólo en carcinomas transicionales, sino también en carcinomas escamosos y adenocarcinomas (9).

El cáncer vesical es de 2 a 5 veces más frecuente en hombres que en

mujeres, una diferencia que no está completamente explicada por el hábito de fumar ó exposición ocupacional (10).

En España ha habido un cambio en la incidencia por sexos con el devenir de los años, puesto que CIFUENTES dio en 1.970 (11) una relación de 7,9:1, reflejo de la tardía incorporación de la mujer española a la exposición ocupacional y al hábito de fumar. Según diversos estudios prospectivos realizados recientemente por grupos españoles, la proporción ha oscilado entre 5,5:1 y 8,7:1 (12)

1.1.4. EDAD.

La incidencia del cáncer vesical aumenta con la edad y es particularmente elevado por encima de los 60 años. De hecho, el cáncer vesical por debajo de los 40 años, es raro. En los pacientes más jóvenes la mayoría de los tumores son de bajo grado, papilares, no invasivos, de células transicionales, lo que los diferencia de la distribución usual de los tumores en los pacientes mayores. Además, los pacientes jóvenes que desarrollan estos tumores tienen considerablemente menos tasa de recurrencia que los pacientes mayores con lesiones similares (13).

1.2. ETIOLOGIA.

El carcinoma vesical es, probablemente, el cáncer humano donde se han descrito más factores etiológicos y más grupos de riesgo. Actualmente se estima que entre el 18% y el 35% de los carcinomas de vejiga en varones son resultado de la exposición a carcinógenos ocupacionales y del hábito de fumar tabaco.

Para algunos de estos factores las pruebas son circunstanciales y a veces controvertidas; para otros, en particular para los carcinógenos ocupacionales, las pruebas son muy evidentes, implicando a industrias y oficios tan dispares como la de los tintes, pinturas, cuero, caucho, textiles, maquinaria pesada, conductores profesionales, peluqueros, torrefacto de café, cocineros, electricistas, administrativos postales y enfermeras.

1.2.1 CAUSAS LOCALES.

Es bien conocido que la irritación crónica producida por la presencia de catéteres y cálculos en asociación con infección urinaria, origina primero reacciones de la mucosa a cuerpo extraño, después metaplasia epidermoide y, finalmente cáncer epidermoide (14, 15).

La infección bacteriana conduce, por una parte, a la producción de nitrosaminas, consideradas como carcinógenos, y por otra (como es el caso del E. Coli y de las Pseudomonas) a la producción de beta-glucuronidasa, capaz de

hidrolizar carcinógenos conjugados inactivos y convertirlos en activos. Actualmente son los parapléjicos quienes constituyen el grupo de más riesgo, habiéndose calculado la posibilidad de padecer cáncer de vejiga en 16 ó 20 veces mayor que en individuos normales. La metaplasia epidermoide del urotelio es común en el 80% de los sujetos cateterizados por 10 años (16).

También existe una relación muy estrecha entre la bilharziasis (parasitación por el esquistosoma hematobium) y el cáncer vesical, que la mayor parte de las veces es epidermoide y tan sólo un 5% de tipo glandular. En Egipto, donde un 70% de los cánceres vesicales son epidermoides, la prevalencia de la bilharziasis es de un 45% de la población. La irritación crónica asociada con la deposición de los huevos del parásito en la pared vesical, junto a la reacción a cuerpo extraño y la fibrosis que bloquea los linfáticos permitiendo el acúmulo de metabolitos carcinógenos, así como la presencia de nitrosurea y niveles altos de beta-glucuronidasa son los factores promotores de este tipo de tumor (17).

La extrofia vesical, por la irritación mecánica y la exposición al medio ambiente que provoca, junto con infecciones urinarias, lleva a la mucosa vesical a una inflamación crónica con metaplasia glandular y, con menos frecuencia (7%) epidermoide, a los pocos días del nacimiento. Si no se corrige la situación, el riesgo de desarrollo de un adenocarcinoma pasados los 30-40 años de vida es 400 veces mayor que en la población normal (18).

1.2.2. CAUSAS GENERALES.

1.2.2.1. CAUSAS EXOGENAS.

Hay numerosos productos tóxicos que, una vez inhalados o ingeridos, son eliminados por el riñón disueltos en la orina, el estancamiento de ésta durante horas en la vejiga facilita su acción y promueve cambios en el urotelio por contacto directo conducentes a la degeneración maligna. Las aminas aromáticas son los agentes etiológicos más frecuentemente implicados: benzidina, alfa y beta naftilamina y el 4-amino-bifenil (19). En la industria del petróleo han sido implicados los hidrocarburos policíclicos y los derivados nitrados, en especial los nitropirenos.

Investigaciones epidemiológicas y experimentales han demostrado la relación existente entre el tiempo de exposición a estos agentes y el riesgo de padecer un cáncer vesical, habiéndose calculado que para trabajadores en industrias de colorantes el riesgo es de 1,7 veces mayor de lo normal para sujetos con menos de 10 años de exposición, 8,5 para sujetos con 10 a 29 años y de 10,5 para sujetos con más de 29 años de exposición. El riesgo relativo en general varía entre el 2,9 y el 6,95, con una latencia media para el desarrollo del tumor de 18 años (aunque se han descrito casos con dos años tan sólo de exposición a la benzidina) y un riesgo máximo a los 40 años (20).

La exposición al petróleo y sus derivados incrementa el riesgo en unas 2,5 veces. La población sujeta a este riesgo comprende, además de los trabajadores

de refinерías transporte y almacenamiento, a las personas expuestas a los humos de escape de los vehículos de motor de explosión, ricos en nitropirenos. Como factores adicionales presentes en estas personas están las modificaciones de la ingestión de líquidos y de la micción impuesta por su oficio, ya que conducen a una mayor concentración urinaria y mayor tiempo de contacto de los carcinógenos con la mucosa vesical.

Desde hace más de 20 años el hábito de fumar tabaco ha sido relacionado con el desarrollo del cáncer vesical en estudios epidemiológicos, siendo el riesgo doble de alto en fumadores que en no fumadores. Esta asociación es cierta tanto para la presentación de carcinomas de células transicionales, como para carcinoma epidermoide y adenocarcinoma. Un estudio realizado en 115 enfermos con cáncer vesical reveló que 38 (33%) eran no fumadores y 77 (67%) eran fumadores; entre éstos, fumaba más de 20 cigarrillos al día 51 sujetos (66%), fumaba entre 10 y 20 cigarrillos 20 sujetos (17,39%) y menos de 10 cigarrillos 6 sujetos (5,21%) (3, 21).

Los agentes más relacionados entre el humo del tabaco y el cáncer vesical son hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas y aldehidos no saturados. De entre las aminas aromáticas tienen especial incidencia la 4-amino-bifenil y la 0-toluidina (22). Los aldehidos no saturados están omnipresentes en el ambiente y, el más simple, la acroleína, está presente en niveles de aproximadamente 100 microgramos por cigarrillo. Estos componentes altamente reactivos son tóxicos, mutagénicos y, posiblemente, carcinógenos (23). Administrada sistemáticamente en ratas, la acroleína produce una hiperplasia

difusa en la vejiga (24).

El café ha sido incriminado en la génesis de algunos tumores vesicales, sobre todo en la industria del torrefactado, donde se producen humos tóxicos, pero su importancia parece mínima cuando es ingerido. En principio parece que el aumento de riesgo, entre 1,4 a 2,5 entre bebedores de café, se debe más al hábito de fumar que acompaña a los bebedores de café, que el mismo café. Un estudio realizado en la región de Mataró en 58 enfermos y 116 controles, no mostró incremento alguno de riesgo en bebedores de café, un riesgo de 2,3 veces mayor para fumadores, un riesgo ocupacional de 5,5 (industrias de tinte y textiles) y un efecto multiplicativo de la acción simultánea del tabaco y la ocupación de 11,7 (25).

Un factor que ha sido invocado como promotor de cáncer vesical es el uso de edulcorantes artificiales. La posible relación de la sacarina y el ciclamato y el cáncer vesical radica en la hiperplasia del urotelio que provocan estas sustancias en modelos experimentales con ratas. La administración de una única dosis iniciadora de metilnitrosurea (MNU) seguida de la administración de sacarina o ciclamatos, incrementa la producción de tumores vesicales de un 2 a un 50%, al tiempo que acorta el período de inducción de 2 años a 8 semanas. Sin embargo, en el ser humano y a las dosis que habitualmente se consumen estos edulcorantes, el riesgo es prácticamente inexistente, como han demostrado varios estudios y evidencia la prueba clínica de la inexistencia de una mayor frecuencia del cáncer vesical en diabéticos (26).

En lo que respecta al cáncer urotelial, un agente alquilante, la ciclofosfamida, y un analgésico, la fenacetina, están asociados a la génesis de tumores vesicales. La ciclofosfamida está implicada, sobre todo, en la inducción de tumores vesicales en niños que reciben una terapia intensiva por leucemia aguda, y en adultos tratados por enfermedad de Hodgkin; su mecanismo de acción parece radicar en el daño causado al DNA por su metabolito, la acroleína, ya referida más arriba como producto de la combustión del tabaco, que entraña, primero la producción de una cistitis hemorrágica y luego una ulterior proliferación anormal urotelial (27).

El papel cancerígeno de la fenacetina a nivel de la pelvis renal y cálices fue puesto de manifiesto en 1965 por primera vez en consumidores masivos de este analgésico al observar una relación estrecha entre la necrosis papilar por fenacetina y la formación de tumores de la vía excretora superior (28). Desde entonces, diversos estudios han podido relacionar también el consumo abusivo de la fenacetina y otro analgésico, el acetaminofeno, con el cáncer vesical. El riesgo en mujeres jóvenes que los consumen durante muchos años, se multiplica por 5 (29).

1.2.2.2. CAUSAS ENDOGENAS.

Experimentos en animales han sugerido que los metabolitos aromáticos derivados del triptófano endógeno son promotores de tumores, y que un exceso de triptófano en la dieta puede aumentar el riesgo de sufrir tumores vesicales. Por otro lado, también se ha demostrado que los pacientes con cáncer vesical

excretan cinco veces más ácido 3-hidroxi-antranílico y quinurenina que los individuos normales. Ambos compuestos son producto del metabolismo del triptófano, y ambos tienen actividad carcinogénica. La extirpación del tumor no normaliza la excreción de estos metabolitos y tal hallazgo parece sugerir la existencia de un disturbio metabólico capaz de generar a la larga un cáncer vesical, si bien por ser carcinógenos incompletos precisarían la ayuda de otros factores para ello (30). Basado en la acción correctora de la piridoxina sobre la anormal excreción de metabolitos de triptófano en pacientes con cáncer vesical, algunos propusieron su administración crónica para prevenir la recidiva de los tumores vesicales, sin que se haya demostrado su valor profiláctico.

La producción de nitrosaminas a partir de nitritos y aminas secundarias usada como conservantes de alimentos, puede ser otra posible fuente de carcinógenos endógenos. Dichas nitrosaminas se producirían en el medio ácido gástrico ó por síntesis bacteriana. De hecho, se conoce que la formación de nitrosaminas ocurre en cualquier punto en que los nitratos y nitritos se juntan con bacterias reductoras de nitrato, entre ellos, la E. Coli. De ahí que el intestino puede ser fuente endógena de nitrosaminas y que los compuestos azocontaminados de aguas residuales puedan ser convertidos en aminas aromáticas por sus bacterias ó incluso puedan ser activadas en el mismo tracto urinario (31).

1.3. CARCINOGENESIS.

Lo más llamativo del desarrollo de una neoplasia vesical es el largo período de tiempo que pasa entre el contacto inicial con el carcinógeno (químico, físico o biológico) y la aparición del tumor. Ya que actualmente hay pruebas en favor de la tesis de que una neoplasia resulta de la alteración de una sola célula, cuya descendencia va a desarrollar con el tiempo el tumor clínicamente evidente, el período de latencia que precede a esta fase puede ser simplemente debido al tiempo que precise un clono para crecer y alcanzar un tamaño detectable, tal y como propugnó FOULDS en su teoría de la progresión neoplásica (32), o, más probablemente, a que la historia natural de la carcinogénesis consta de múltiples etapas consumidoras de largos períodos de tiempo. Tales etapas serían las de iniciación, promoción y progresión (33).

La iniciación se define como el proceso que ocurre intracelularmente como resultado de la acción, fortuita o no, de un agente químico, físico o biológico, que altera de una forma irreversible la estructura hereditaria de la célula, dando lugar a una célula que tiene el potencial para formar un clono de células neoplásicas. Es un proceso irreversible y con memoria.

En el proceso de promoción, la sustancia promotora estimula selectivamente a la célula iniciada, fijando los cambios ocurridos en el DNA durante la iniciación y favoreciendo su proliferación. La promoción es reversible en tanto no ha desarrollado verdaderamente el tumor y requiere un prolongado tiempo de exposición continuada al agente promotor, lo que explica la existencia del

período de latencia y el efecto acumulativo de los carcinógenos en la génesis del tumor vesical. Por otro lado, la promoción puede ser modulada por factores ambientales como la dieta, edad, sexo y equilibrio hormonal.

Hay algunos carcinógenos capaces de iniciación, promoción y progresión del cáncer, por lo que son denominados carcinógenos completos, y otros que sólo son capaces de la iniciación pura, siendo denominados carcinógenos incompletos. Los agentes iniciadores son más eficaces en ciertas etapas del ciclo celular, por lo general al principio de la síntesis del DNA, y también parece que hacen falta exposiciones repetidas del urotelio a los agentes iniciadores para el desarrollo clínico de un cáncer (33).

La diversidad de agentes promotores es muy grande y cada uno muestra cierta especificidad tisular. Así, el humo del tabaco es promotor del cáncer broncogénico y vesical, el asbesto del cáncer bronquial y del mesotelioma, las bebidas alcohólicas del cáncer oral, esofágico y hepático.

La reversibilidad del estado de promoción del tumor posibilita ciertas formas de prevención de la formación de neoplasias, mediante regulación dietética, cambios de hábito, protección frente a tóxicos y el uso de agentes que parecen inhibir las neoplasias en este estado de promoción, como son los derivados de las vitaminas A, C y E.

El estado de progresión se caracteriza por la presencia de cambios cariotípicos mensurables o morfológicamente apreciables en la estructura del



genoma celular (33). Las alteraciones detectables en esta etapa son reflejo de la inestabilidad cariotípica, que a su vez conduce a cambios característicos de las neoplasias malignas, como son la morfología celular poco diferenciada, el aumento del índice de crecimiento, la invasión y la metastatización.

1.4. GENETICA MOLECULAR DEL CANCER VESICAL.

Por lo que se conoce hoy día, es obvio que las etapas de iniciación y progresión implican cambios en la estructura del genoma de la célula. La iniciación resulta, posiblemente de cambios en la metilación del ADN y de múltiples mutaciones de punto que ocasionan inestabilidad genética, en tanto que la progresión resulta de anormalidades genéticas mayores, incluyendo traslocación, amplificación, inestabilidad cariotípica y deleciones cromosómicas.

Las técnicas de biología molecular desarrolladas a partir de 1.970 han permitido profundizar en el conocimiento del genoma humano, de tal forma que actualmente se sabe, que el origen de un cáncer está determinado a nivel molecular por la interacción de tres grupos mayores de genes: los oncogenes, los genes supresores de tumores (o antioncogenes) y los genes moduladores.

1.4.1. ONCOGENES.

Las células poseen una clase de genes involucrados en la regulación del crecimiento normal y en su diferenciación, que son denominados proto-oncogenes. Su misión es la codificación de proteínas reguladoras tales como los factores de crecimiento, factores de transcripción nuclear, reguladores de la síntesis del ADN y transductores de señales que llevan una señal desde la superficie de la célula a su interior.

Cuando estos proto-oncogenes se alteran (o activan) tienen la capacidad potencial de subvertir los mecanismos normales del crecimiento, maduración y multiplicación celular, dando origen a la formación de neoplasias.

Los proto-oncogenes alterados son denominados oncogenes (detectables también en virus productores de tumores), de los cuales había descritos a finales de 1.991 más de 60, implicados en una variedad de tumores humanos; actúan de forma dominante y basta la presencia de una alteración en un solo alelo para que sea tumorogénica.

La transformación de un proto-oncogene en oncogene tiene lugar de diversas maneras:

- Por mutaciones puntuales de una secuencia (cambio de una sola o varias bases de nucleótidos en el ADN): El modelo más típico es la familia de genes ras (34), de los que hay caracterizados tres oncogenes, el K, H y N hasta la fecha.

El oncogene H-ras, identificado por vez primera en un cáncer vesical, es detectable hasta en un 40% de los tumores primarios y parece demostrado que la mutación en posición 12 y 61 del proto-oncogene ras es particularmente fuerte para inducir su potencial oncogénico. Existen pruebas de que la exposición a carcinógenos puede inducir mutaciones puntuales en los proto-oncogenes ras, hecho que, unido al frecuente hallazgo de genes ras activados tanto en tumores de origen clonal del ser humano como de animales, apoya el papel de estos genes en la transformación neoplásica.

- Por amplificación (producción de demasiadas copias de un gene, aun cuando la secuencia del ADN sea normal) siendo modelos de este mecanismo el oncogene N-myc del neuroblastoma y el C-erb-B2 (o NEU) del cáncer de mama, que también es expresado, si bien en pequeña proporción por el cáncer vesical.

- Por translocación (un gene es movido o trasladado a otro punto diferente del mismo, o de otro, cromosoma) o reordenación (una porción de gene es trasladada y se fusiona con una secuencia genética diferente, en una nueva situación). El modelo de estos mecanismos es el gen resultante de la fusión de los proto-oncogenes bcr-abl de la leucemia mieloide crónica y el proto-oncogene c-myc traslocado del cromosoma 8 al 14 en el linfoma de Burkitt.

1.4.2. GENES SUPRESORES.

Uno de los más importantes hitos de la biología tumoral fue la

demostración de que las células cancerosas humanas contenían secuencias de ADN (oncogenes) que una vez introducidas en células normales originaban su transformación neoplásica.

Otro hito no menos importante fue descubrir que la fusión de células cancerosas y normales con la intención de crear una nueva célula híbrida, no producía una célula cancerosa, hecho que indicaba la presencia de algo en la célula normal que suprimía la expresión del fenotipo tumoral. El estudio de estos factores supresores mostró que todas las células normales poseen genes productores de factores negativos o frenadores del crecimiento y proliferación celular, que las células cancerosas no poseen.

El estudio de los cánceres familiares humanos descubrió que la inactivación de los genes supresores es necesaria para la carcinogénesis (35), y que los mecanismos más frecuentes eran la mutación o delección de un gene en cromosomas específicos. Al contrario que los oncogenes, funcionan de manera recesiva y como siempre hay dos copias de un gene o alelo en cada célula (una heredada de la madre y otra del padre) se requeriría la inactivación de ambas copias para dar rienda suelta al crecimiento neoplásico.

Según la hipótesis de las dos agresiones de KNUDSON (36), una primera agresión inactivaría uno de los dos alelos, sin que por ello se desarrollase un cáncer hasta que una nueva agresión sobre el segundo alelo normal, eliminaría la expresión del gene, y, por tanto, su función supresora. Cuando la primera agresión ocurre tempranamente, durante la biogénesis, afectaría a muchas

células de diversas estructuras y el sujeto nacería con un alelo mutante o sin él, y con otro alelo normal. Bastaría en la vida adulta una sola agresión sobre este alelo para que se desarrollara un tumor. El caso más conocido es el de los cánceres renales familiares y la enfermedad de von Hippel-Lindau, cuyos pacientes presentan la delección del gen supresor en el cromosoma 3, locus 3p.

Los dos genes supresores de tumor más conocidos son el del retinoblastoma (RB) y el p53 implicado en gran número de neoplasias. Ambos son fosfoproteínas nucleares capaces de frenar la división celular, impidiendo a las células en fase G1 del ciclo entrar en la fase S.

La pérdida de expresión o inactivación del gene RB-1 es relativamente frecuente en el cáncer vesical y en el de próstata; la delección del p53 en el brazo corto del cromosoma 17 a nivel p13 juega un importante papel en la oncogénesis de diversos tumores, entre ellos el vesical, pero además este gene supresor puede actuar como oncogene cuando sufre mutaciones puntuales. Las proteínas codificadas por ambos genes p53 y RB son inactivadas por proteínas de virus oncogénicos DNA, hecho que aporta luz a la oncogénesis por virus tumorales DNA.

Aparte de éstos se han identificado otros genes supresores como el WT para el tumor de Wilms, los DCC y FAP en el carcinoma de colon, el NF en la neurofibromatosis y el MEN en los tumores del síndrome de las neoplasias endocrinas múltiples.

Uno de los más recientes descubrimientos en la familia de los genes supresores es el nm23, el primero de los genes capaces de suprimir el potencial metastásico de las células transformadas tumorales.

1.4.3. GENES MODULADORES.

No inducen por sí mismos transformaciones, pero modifican la capacidad de difusión de las células neoplásicas en el organismo, por ejemplo, influenciando la expresión de los antígenos mayores de histocompatibilidad, o controlando la expresión de enzimas proteolíticas.

A través de estos mecanismos las células malignas van adquiriendo cada vez mayor capacidad de crecimiento, mediada en parte por receptores de superficie. Entre ellos está el factor epidérmico de crecimiento (EGF), potente factor mitógeno, detectable en la orina y cuya expresión aumenta en tumores con gran capacidad de invasión.

Otros factores son los denominados factores de crecimiento autocrinos, que producidos por las células tumorales, son capaces de una regulación propia (autocrina) del crecimiento celular; entre éstos están los factores transformadores del crecimiento (TGF-alfa y TGF-beta) que además de su efecto proliferativo están involucrados en la regulación de la actividad proteolítica de los cánceres y su interacción con la matriz extracelular, necesaria para el proceso de invasión tumoral.

Como ejemplo está la producción de colagenasa tipo IV, enzima proteolítica que degrada los componentes de la membrana basal en el tejido conectivo, cuya expresión está aumentada en cánceres metastásicos. Otros ejemplos son los factores angiogénicos, para procurar la formación de vasos que nutren el tumor en crecimiento, y el factor de motilidad autocrina, que favorece la motilidad celular y, en consecuencia, la invasión y metastatización en cánceres de vejiga.

En resumen, la hipótesis más aceptada actualmente para explicar la carcinogénesis postula que el proceso de transformación neoplásica resulta de alteraciones concatenadas a nivel del genoma, con cambios en la ordenación de la secuencia del ADN y errores en el aparato genómico, conducentes a inestabilidad genética y producción de células varias con capacidad de crecimiento y proliferación incontrolada.

Actualmente se considera que los tumores proceden de una sola célula normal que se transforma en neoplásica con lo que escapa a la fisiología propia en su crecimiento y reproducción. Esta primera célula neoplásica transmite su condición a los clones celulares sucesivos al tener un contenido genético idéntico.

Así pues, se acepta el denominado origen clonal de los tumores, con todas las células neoplásicas idénticas a la célula tumoral origen. Ello es cierto sólo en el período inicial del tumor, dado que posteriormente se produce una gran inestabilidad genética con sucesivas mutaciones, con patrones mitóticos distintos, apareciendo cepas celulares tumorales con propiedades muy

diferenciadas, con capacidad de angiogénesis, con posibilidad de metastatizar, y con una resistencia propia a la quimioterapia.

Como es sabido, el mínimo de tumor detectable es el correspondiente al volumen de 1 centímetro cúbico, o sea, 1000 millones de células. En el momento del diagnóstico clínico, es decir, cuando teóricamente puede realizarse cirugía curativa en un tumor localizado, el tumor ha sufrido ya 40 doblajes con 10.000 millones de células.

Durante este tiempo el tumor ha experimentado una gran selección clonal, con lo que se debe ser muy cauteloso en interpretar los cambios cromosómicos de un determinado tumor, y no tratar de extrapolar los resultados del posible origen del tumor a través del cariotipo de una célula tumoral, si bien es cierto que cuando todos los cariotipos de distintas células presentan la misma anomalía es razonable pensar que esta alteración cromosómica pueda ser importante en el origen del proceso neoplásico.

Es decir, la proliferación celular incontrolada (cáncer) se debe a una alteración genética en uno o varios puntos, con modificación de la función de aquellos genes que intervienen en la proliferación o diferenciación celular. El crecimiento invasor de un tumor o la producción de metástasis se debe a mutaciones genéticas adicionales posteriores.

1.5. ANATOMIA PATOLOGICA.

Por encima del 90% de los tumores malignos de la vejiga son de origen epitelial y tan sólo un 2% son de otros orígenes.

1.5.1. TUMORES EPITELIALES.

El urotelio es el epitelio particular del aparato urinario, también llamado epitelio de células transicionales. Se compone de 3 a 6 capas de células diferenciadas desde la profundidad hasta la superficie. Las células basales conectan directamente con la membrana basal o lámina propia que separa dichas células del tejido subyacente o corion. Es importante el reconocimiento de la membrana basal, puesto que su penetración por el tumor indica el potencial invasor del mismo. En general, el comportamiento del tumor en relación con la membrana basal, las diversas capas musculares de la vejiga y los vasos sanguíneos y linfáticos serán decisivos para establecer el pronóstico y el tratamiento en cada caso.

1.5.1.1. MALIGNIDAD O BENIGNIDAD.

Para ser calificado como maligno un tumor vesical debe presentar un cierto número de caracteres anaplásicos, definidos por el Panel de Investigadores de los Tumores de Vejiga de la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) en 1.973 (37), adoptada también por la Unión Internacional Contra el

Cancer (UICC): "Aumento de la celularidad, multiplicidad nuclear, perturbación de la polaridad, ausencias o defectos de la diferenciación desde la base hasta la superficie, polimorfismo. Tamaño irregular de las células, modificaciones del tamaño y del patrón de la cromatina nuclear, figuras anormales de mitosis y células gigantes". Los tumores que reúnen varios de estos caracteres pueden ser diagnosticados como carcinomas. Hay, además una serie de tumores conocidos como papilomas, con una serie de características histológicas que permiten clasificarlos como benignos, aunque no existe acuerdo absoluto al respecto. El panel de la OMS no incluyó al papiloma de células transicionales entre los tumores benignos, porque pueden recidivar e incluso progresar de grado, convirtiéndose así en invasivos. Sin embargo otros autores sí admiten su benignidad, siempre y cuando el diagnóstico se base en criterios muy estrictos: tumor papilar constituido por un estroma fibromuscular, recubierto por un epitelio no distinguible del de una vejiga normal, de no más de seis capas de grosor, con células delicadas, paralelas unas a otras, perpendiculares a la membrana basal, que está intacta. Las mitosis son muy raras o están ausentes; de haberlas, se sitúan en la región basal. Los núcleos son uniformes y muestran una distribución normal de la cromatina. Además, debe tratarse de una lesión presentada por primera vez (no recidivada).

Según este concepto, pocas veces puede hacerse el diagnóstico de papiloma, de ahí que su incidencia sea de alrededor del 3%.

Como variante del papiloma vesical se describe el papiloma invertido, tumor de células uroteliales con las características del papiloma, pero con un

patrón de crecimiento endofítico, por lo que su aspecto externo es más polipoide que papilar. Debe ser distinguido de los nidos de von Brunn y del carcinoma infiltrante.

Pertenecen a la miscelánea el papiloma de células escamosas y el papiloma veloso de tipo cólico parecido al adenoma veloso intestinal, ya que su presentación es extremadamente rara.

1.5.1.2. PATRON DE CRECIMIENTO.

Existen cuatro patrones:

1.5.1.2.1. PAPILAR, cuando el tumor crece de forma exofítica hacia la luz vesical. Es la forma más frecuente de presentación (70%). En general, buen pronóstico.

1.5.1.2.2. SESIL, SOLIDO O NODULAR, que constituye el 10% de los carcinomas. Mal pronóstico.

1.5.1.2.3. MIXTO, mostrando caracteres papilares y sólidos a la vez. Constituyen el 20% de los carcinomas vesicales.

1.5.1.2.4. NO PAPILAR, NO INFILTRANTE, limitado a la mucosa, es designado como carcinoma intraepitelial o carcinoma in situ (Cis), con características peculiares.

1.5.1.3. FOCALIDAD.

Cerca del 30% de los tumores papilares son multicéntricos desde el principio, afectando además a otros puntos del aparato urinario superior (3% en cálices y pelvis, 8 a 35% en uréteres) y a la uretra prostática (8 a 18%) (21). Cuando existe asociación de tumores papilares o sólidos con el carcinoma in situ, la incidencia de afectación de la uretra prostática y ductus prostáticos alcanza el 48-68% de los casos, resultando esta asociación particularmente siniestra en cuanto a potencialidad maligna. con mortalidad de cerca del 36% de los pacientes.

1.5.1.4. TIPO CELULAR.

Importante su especificación, porque ciertos tipos (como los de células escamosas y glandulares) no son sensibles a la radioterapia ni a la quimioterapia. Se reconocen los siguientes:

1.5.1.4.1. CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES O UROTELIALES: el más frecuente. Alrededor del 90% de los carcinomas vesicales son uroteliales bien diferenciados o medianamente diferenciados. Son papilares o mixtos en general y aunque pueden infiltrar la muscular (30% de los casos) la mayoría son superficiales. En un 2% de los casos se acompañan de displasia de la mucosa alejada del tumor, y en 16% de carcinoma in situ (38).

1.5.1.4.2. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS: ha de presentar

un aspecto uniforme en toda su extensión, islotes irregulares de células escamosas con grados diversos de queratinización y puentes intercelulares en un estroma con abundante tejido fibroso. En algunas zonas de Africa (Egipto sobre todo) donde la infestación por *Schistosoma Hematobium* es la etiología más común, alcanza una frecuencia superior al 70%. En Occidente se observa frecuentemente en divertículos o en asociación con cálculos o infecciones crónicas. Su agresividad incluso inicial es muy elevada.

1.5.1.4.3. CARCINOMA DE CELULAS GLANDULARES O ADENOCARCINOMA: constituye un 2% de los cánceres vesicales, existiendo diversas variantes: el adenocarcinoma glandular típico de apariencia entérica, coloide, papilar, células en anillo de sello, de células claras y un patrón mixto, siendo éste último el más frecuente (50%), así como el glandular (25%).

El adenocarcinoma vesical primario es un tumor poco frecuente que representa entre el 0,5 y 1% de todos los tumores vesicales malignos, siendo más frecuente en pacientes con extrofia vesical (85%) y en países donde la esquistosomiasis es endémica (39). Como el urotelio no tiene glándulas, se admite que tiene que existir previamente una metaplasia glandular para que se genere un tumor de este tipo, sin que ello signifique que la metaplasia glandular sea una lesión premaligna.

Se caracteriza por células cuboideas distribuidas en glándulas, papilas o estructuras mixtas y diversos grados de diferenciación. El antígeno carcinoembrionario está elevado y puede ser demostrado en las células.

El adenocarcinoma uracal deriva de los restos del uraco y por ello el origen es intramural y sólo secundariamente interesa la mucosa, se localiza en la cúpula o cara anterior de la vejiga y crece hacia el espacio de Retzius, pared abdominal y ombligo. Por lo general es de tipo glandular, mucinoso, aunque ocasionalmente el tumor del uraco puede ser transicional o mixto.

El adenocarcinoma de células en anillo de sello es un tipo peculiar de crecimiento, caracterizado por la infiltración difusa de toda la pared de la vejiga, asemejándose a la linitis plástica del estómago.

El adenocarcinoma de células claras, formado por células que muestran un citoplasma vacuolado, núcleo redondo u oval con cromatina fina y mínimo pleomorfismo. Debe diferenciarse de las metástasis del carcinoma renal y ovárico de los tumores de células claras propagados del cérvix y vagina.

1.5.1.4.4. CARCINOMA INDIFERENCIADO: las células son tan indiferenciadas que no puede decirse que sean transicionales ni escamosas ni glandulares, por lo que se considera que no es encuadrable entre los uroteliales; el término indiferenciado es usado en el sentido histológico de tejido primitivo y no como sinónimo de anaplasia.

Las células pueden ser fusiformes o gigantes y el tumor recibe la denominación de carcinoma fusocelular o sarcomatoide y de células gigantes: en ocasiones (19% de los carcinomas indiferenciados) segrega gonadotrofina coriónica humana (HCG) como expresión de la desdiferenciación de un

carcinoma urotelial y puede conducir al diagnóstico erróneo de coriocarcinoma.

1.5.1.4.5. CARCINOSARCOMAS: son tumores mixtos, mesodérmicos, diferentes de los carcinomas sarcomatoides, en los que además de características epiteliales hay elementos mesenquimales genuinamente neoplásicos, con presencia incluso de músculo estriado, cartílago o hueso. Son tumores extremadamente infrecuentes, con una malignidad extrema.

1.5.1.4.6. CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS: son carcinomas de pequeñas células neuroendocrinas (carcinomas de células en avena, oat cell). Es característico su ultraestructura con gránulos neurosecretores citoplásmicos y en la positividad a la cromogranina y otros marcadores neuroendocrinos en el estudio inmunohistoquímico. Son muy agresivos desde el punto de vista evolutivo y están diseminados al ser diagnosticados, prestándose al diagnóstico diferencial con metástasis secundarias a un carcinoma pulmonar y también con otros de células pequeñas como el linfoma y el rhabdomyosarcoma embrionario vesical.

1.5.1.5. GRADO.

BRODERS formuló en 1.922 un sistema de gradación basado en el porcentaje de células uroteliales indiferenciadas (grado I: 0-25%; grado II: 25-50%; grado III: 75%; grado IV: >75%) (40). **Jewet y Strong** en 1.946 examinaron material de 107 autopsias analizando la relación de la profundidad de penetración (estadio) con la extensión local y metástasis, concluyendo que 1)

en el estadio A (infiltración submucosa) la enfermedad no se asociaba con diseminación; 2) en el estadio B (infiltración muscular) se asociaba con diseminación en el 13% de los casos (2 de 15 pacientes) y 3) en el estadio C (infiltración perivesical) había diseminación en el 74% de los casos (64 de 89 pacientes) (41).

En 1.952 JEWET redefinió su inicial estadiaje basado en 80 pacientes a quienes se les extirpó completamente el tumor. La muscular vesical fue dividida en superficial (estadio B1) y profunda (estadio B2) (42), basándose en que la primera comportaba una supervivencia del 80% (4 de 5 pacientes) y en la segunda sólo un 8% (1 de 14 pacientes).

El mismo año MARSHALL coincidió con JEWET en la equivalencia de los datos clínicos con los hallazgos anatomopatológicos en una serie de 104 pacientes a los que se les había practicado cistectomía radical (43). Su estudio modificó la clasificación de JEWET y STRONG en el sentido de introducir el estadio 0 para aquellos tumores que no infiltran la lámina propia o membrana basal, y el estadio D para los casos con diseminación a distancia, ya fuera linfática (D1) o hemática (D2).

Sin embargo, un estudio clínico ulterior de su serie comprobó que en los estadios intermedios de la clasificación (B1, B2, C) había un error de infraestadiaje clínico del 40%, lo que le llevó a incluir la gradación I a IV en su clasificación, comunicando que el grado tumoral estaba directamente relacionado con la profundidad de la invasión (44).

Esta clasificación por estadios no fue aceptada por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), que desde 1.950 propuso el sistema de clasificación clinico-patológico, basado en categorías que reflejan el estado del tumor primario (T), nódulos linfáticos (N) y metástasis (M). Dicho sistema ha sido refinado en varias ocasiones hasta llegar a su actual redacción que data de 1.987 (45). Además de unas categorías TNM clínicas (determinables por estudios diagnósticos clínicos y biopsicos), esta clasificación admite las correspondientes categorías patológicas, determinables por el estudio patológico del material quirúrgico o necrópsico.

ptis: carcinoma in situ: "tumor plano".

pTa: carcinoma papilar no invasivo.

pT1: el tumor invade el tejido conectivo subepitelial.

pT2: el tumor invade el músculo superficial (mitad interna).

pT3: el tumor invade el músculo profundo (pT3a) o la grasa perivesical (pT3b).

pN0: no existe metástasis alguna en los ganglios linfáticos regionales (por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes).

pN1: metástasis en un único ganglio de 2 cm.

pN2: metástasis en un único ganglio mayor de 2 cm. pero menor de 5 cm. ó múltiples ganglios no mayores de 5 cm.

pN3: metástasis en un ganglio, mayor de 5 cm.

Las metástasis en ganglios yuxtarrregionales que la clasificación de 1.978 catalogaba como pN4, en la nueva clasificación se categorizan simplemente

como metástasis linfáticas (M+)

1.5.1.6. EXTENSION Y MODALIDAD DE LA INVASION.

La permeación vascular y/o linfática de la pared vesical va asociada con diseminación de la enfermedad (46). Esto ocurre en el 50% de los tumores que han invadido el músculo superficial y en el 100% de los que lo han hecho en el músculo profundo.

La invasión venosa y perineural es muy frecuente encontrándose en un 30 a 40% de los carcinomas poco diferenciados (3), siendo estas formas de invasión local las que facilitan las siembras tumorales a distancia, es decir, la diseminación linfática y hemática.

La diseminación a ganglios linfáticos es la forma más precoz y frecuente de extensión extravesical de un carcinoma urotelial infiltrante. La afectación de los ganglios regionales (cadena obturadora e ilíaca externa e interna) ocurre en el 30% de los casos (47).

La diseminación hemática es, por lo general, más tardía que la linfática, asociada a la existencia de tumores invasores anaplásicos infiltrantes, pero pueden ocurrir también en tumores superficiales mal diferenciados, merced a la invasión de la rica red capilar de la submucosa.

Las localizaciones metastásicas preferidas son las pulmonares (27-40%),

seguidas por las hepáticas (3-13%) y el esqueleto. Las metástasis en el SNC van aumentando en frecuencia en pacientes tratados con quimioterapia sistémica, que si bien es eficaz contra las localizaciones viscerales, no lo es a nivel del SNC, por la acción de filtro de las cubiertas meníngeas

1.5.1.7. ESTADO DE LA MUCOSA APARENTEMENTE SANA.

Melicow en 1.952 (48) llamó la atención acerca de la presencia de células malignas muy anaplásicas en lugares remotos del tumor visible, situación que bautizó con el nombre de carcinoma intraepitelial, aunque posteriormente se extendiera la denominación de carcinoma in situ (Cis) o carcinoma plano (flat).

Desde entonces se ha ido descubriendo el enorme valor pronóstico que encierra la existencia de lesiones preneoplásicas insospechadas o de Cis en la mucosa aparentemente sana adyacente a los tumores exofíticos (49) y ha hecho surgir el concepto de afectación difusa del urotelio (field phenomenon) el cual postula que un carcinoma de urotelio es el resultado de un cambio biológico difuso que afecta a gran parte o a todo el urotelio que tapiza el sistema urinario y que es posible la coexistencia de varias fases del proceso.

La práctica de biopsias múltiples de áreas sospechosas y áreas aparentemente sanas ha puesto en evidencia un espectro de alteraciones de la mucosa con progresión desde la hiperplasia y displasia o atipia al carcinoma in situ (50).

La hiperplasia se caracteriza por un aumento del número de capas celulares sin presencia de atipias y no es considerada como lesión preneoplásica (51). La displasia o atipia sí es una lesión preneoplásica que se caracteriza por irregularidades en la estratificación y en la morfología individual de las células, que puede ir desde cambios suaves a cambios medios, equivalentes a los de un tumor de grado 2; el carcinoma in situ se caracteriza por la sustitución del urotelio normal por células epiteliales que muestran características morfológicas de malignidad extrema, grado 3, sin ruptura de la membrana basal ni formación de excrecencias papilares.

La displasia es hallazgo frecuente en vejigas tumorales (entre el 24 y el 80%) (52), pero no se detecta nunca en vejigas normales. El 20-30% progresa hacia tumores infiltrantes.

El Cis es hallado entre el 10 al 60% de los pacientes con tumores superficiales de vejiga, existiendo una relación directa entre el grado del tumor y la frecuencia con la que se presenta; casi siempre es multifocal, extendiéndose a la uretra en un tercio de ellos y al uréter terminal en un 10%. Las posibilidades de recidiva oscilan entre el 60 a 80% y las que se desarrolle un tumor invasor se cifra en 30 a 80% (53).

1.5.2. TUMORES NO EPITELIALES.

Sólo el 2% de los tumores vesicales primarios no son de origen epitelial sino

mesenquimal.

No todos estos tumores son malignos, como ocurre con el leiomioma, tumor benigno constituido por tejido muscular liso que, dentro de su rareza, es más frecuente en mujeres. Toma como punto de partida el cuello vesical creciendo lentamente hasta originar síntomas obstructivos que llevan a su extirpación o resección transuretral (3).

El feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas que surge donde quiera que haya células cromafines. Su localización natural es la médula suprarrenal, pero hay un 15% de localizaciones ectópicas, entre ellas la pared vesical, aunque infrecuente, y tan sólo un 10% son malignos. Se caracterizan por crisis de taquicardia, hipertensión y sudoración durante o poco después de la micción, cuando la vejiga se ha dejado distender mucho y la presión endovesical es alta.

Entre los tumores malignos la incidencia de los sarcomas es de alrededor del 15% de todos los tumores no epiteliales; en el adulto el tipo más frecuente es el leiomiosarcoma originado en las células musculares lisas de la pared que suelen localizarse en el trígono y en las paredes laterales.

El rhabdomyosarcoma, tumor originado en las células mesenquimales que dan origen al músculo estriado, se presenta sobre todo en niños (90%), en los que representa el tercer tumor sólido más común, después de los del SNC y neuroblastoma. Su localización más frecuente es en la próstata, área trigonal

de la vejiga y cara anterior de vagina. El tipo embrionario es el más frecuente. Crece con gran rapidez, con un aspecto macroscópico en racimo de uvas (botrioide), invadiendo tanto por contigüidad como por extensión linfática y hematógica (53,54).

El melanoma vesical es prácticamente siempre metastásico.

El linfoma primario de vejiga es también muy raro, y para ser considerado como tal es preciso que no haya ninguna otra localización y que no aparezca otra en los dos años siguientes al vesical. Sólo hay descritos 50 casos, con predominio en la mujer.

1.5.3. TUMORES SECUNDARIOS.

Los tumores por infiltración contigua representan alrededor del 7% de los tumores vesicales, repartiéndose esta incidencia casi a partes iguales entre los propagados desde la próstata, rectosigma y cérvix uterino, con un 25% cada uno y con menos frecuencia (10%) a partir de un linfoma retroperitoneal.

Las metástasis vesicales sólo representan un 1,5% de los tumores vesicales, siendo los primarios más frecuentes los de estómago, mama, melanoma y riñón.

1.6. HISTORIA NATURAL DE LOS TUMORES UROTELIALES.

El cáncer urotelial de la vejiga es una enfermedad heterogénea, con una gran variabilidad en su comportamiento clínico. En la mayoría de los pacientes el cáncer vesical no sigue una evolución ordenada desde la atipia epitelial hasta la invasión muscular y metástasis.

Dentro de la heterogeneidad se reconocen dos categorías de tumores:

- Tumores papilares superficiales y lesiones planas como el Cis, y
- Tumores infiltrantes del músculo.

1.6.1. TUMORES SUPERFICIALES.

Cerca del 80% de los pacientes con tumor vesical muestra inicialmente un tumor superficial. Por lo general se trata de tumores papilares confinados a la mucosa, que el 70% de la veces no llegan a rebasar en profundidad la membrana basal (Ta), aunque un 30% de ellos llegan a afectar el tejido conectivo submucoso (T1).

Su evolución es impredecible y con el transcurso del tiempo entre el 50 al 88% de los pacientes presentan recidivas (56). Aunque la gran mayoría de ellos mantienen el mismo grado de malignidad y la misma categoría que el tumor

inicial, alrededor del 10 al 30% de los pacientes con recidiva presentan tumores invasores.

La recidiva de un determinado tumor depende de diversos factores que se han conseguido definir con bastante exactitud (12, 57). El factor más importante es la multiplicidad inicial: mientras un tumor solitario recidiva un 30% de las veces, uno múltiple tiene un 70% de posibilidades de recidivar. Otros factores predictivos de recidiva son la categoría inicial (Ta versus T1), el grado de malignidad (G1 versus G2, versus G3), tamaño del tumor (> de 3 cms.), historia previa de recidivas anteriores (multiplicidad en el tiempo), fracaso de terapia profiláctica, y la presencia de displasia o Cis en la mucosa aparentemente sana.

La probabilidad de progresión (invasión muscular) de un tumor superficial papilar es por término medio de un 12% en 5 años, pero oscila entre un 4 a 6% para los tumores Ta, una media del 29% para los T1 en general, un 40% para los tumores T1G3 y un 60 a 80% para aquellos que tienen asociado un Cis multifocal (58).

Una particularidad de los tumores T1 de alto grado es que son capaces de metastatizar a distancia en el 10% de los pacientes, aun en ausencia de progresión local (59).

El carcinoma in situ (Cis) a pesar de ser un tumor superficial, es una entidad biológicamente distinta, con una historia natural todavía pobremente

definida. Por su asociación frecuente con la progresión, cuando no es tratado, a carcinoma infiltrante en el 80% de los casos, se ha sugerido que el Cis es la lesión progenitora de los tumores superficiales de alto grado de malignidad y de los tumores invasores (59). Sin embargo, hay otra forma de presentación del Cis en las que la progresión ocurre raramente (10-11%), e incluso, puede haber remisiones espontáneas (47).

En conjunto parece que habría al menos dos formas distintas de Cis, una carecería de capacidad de infiltrar y la otra tendría la capacidad de crecer bidireccionalmente, hacia la luz y en profundidad, invadiendo lámina propia, el conectivo submucoso y el músculo. Las células de este último tipo de Cis poseerían, a través del proceso de transformación neoplásica, la capacidad enzimática necesaria para la penetración en la pared vesical.

El grupo de Y. FRADET, del Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad Laval de Quebec (Canadá) ha podido evidenciar mediante anticuerpos monoclonales la existencia de antígenos expresados primariamente en forma distinta por los tumores vesicales superficiales y el Cis (53).

En concreto, los papilares expresan los antígenos M344 y 19A211 conjuntamente un 60% de las veces y cada uno aisladamente un 15%. En cambio el Cis expresa ambos antígenos un 22% de las veces, el M344 aisladamente un 28% y el 19A211 aisladamente un 50%

También han observado al estudiar la relación entre ploidia, expresión de

antígeno T138 y evolución, que la expresión de este antígeno es predictiva de invasión y metástasis en cuatro quintas partes de los enfermos, que la mortalidad a dos años fue nula en tumores diploides sin expresión del antígeno T138, fue del 20% para los aneuploides sin expresión del antígeno y del 63% para los aneuploides con expresión del mismo.

En definitiva, el término de cáncer superficial engloba en realidad dos formas distintas de enfermedad en las que el riesgo de recidiva y el riesgo de progresión son totalmente diferentes, estando determinada su capacidad para ello por una diferente activación de la cascada oncogénica. La activación de un solo oncogene conllevaría a la proliferación celular sin capacidad de infiltración; la activación de un segundo oncogene tendría como resultado la generación de células más atípicas con capacidad invasora, amplificación, crecimiento incontrolado y, finalmente, progresión.

1.6.2. TUMORES INFILTRANTES.

Un 20% de los cánceres vesicales son inicialmente invasores, con patrón de crecimiento sólido en casi todas las ocasiones; tan sólo un 15-20% de ellos tienen historia previa de tumor superficial. Suele tratarse de carcinomas con alto grado de malignidad celular (G-III) muy anaplásicos o de carcinomas indiferenciados y/o escamosos. Son tumores muy agresivos que conducen a la muerte en un período de dos años si no son tratados. Aún así, más del 50% de los pacientes mueren de metástasis y un 10 a 15% de recidiva locorregional (47).

El problema básico radica en la cortedad de su etapa pre-invasiva, lo que condiciona que al llegar a la fase clínica ya hayan infiltrado el músculo en profundidad en el 27 al 60% de los pacientes, que hayan alcanzado la grasa de pericisto en el 25% y que hayan hecho metástasis detectables en el 14%.

La diferencia en su historia natural con respecto a la de los tumores superficiales sugiere una vía de desarrollo distinta, aunque el aspecto temporal del proceso sea desconocido.

Lo cierto es que los pacientes con cáncer invasor de inicio tienen una historia sintomática muy corta y que la progresión y la metastatización tienen lugar muy tempranamente en su evolución.

Para explicar ésto, una primera hipótesis supone la existencia de un proceso secuencial muy rápido desde tumor superficial a invasor, basada en la coexistencia frecuente de Cis en pacientes con cánceres invasores (52). Otra hipótesis postula que la mayoría de los tumores infiltrantes siguen una vía de desarrollo diferente, con invasión rápida de la muscular y tardía hacia la luz vesical, de manera que el componente exofítico, que es el origen de la sintomatología clínica, ocurre tardíamente.

La causa última de estas diferencias reside posiblemente en el tipo de oncogene o grupo de oncogenes activados como se hizo notar con anterioridad al hablar de los tumores superficiales, que dan lugar a cambios en la cohesión intercelular, en la rapidez de la división celular, en la capacidad de producción

de proteasas, que permiten la degradación de los componentes de la lámina basal y del tejido conectivo subyacente, y en la motilidad celular, cuyo incremento facilita la posibilidad de invasión vascular.

Todas estas capacidades son producto de alteraciones del genoma celular detectables actualmente. Así, el aumento del grado de malignidad de las células tumorales se acompaña de anomalías cromosómicas numerosas, aparición de contenidos aneuploides de ADN, deleciones del cromosoma 17P o pérdidas alélicas del gene supresor p53 en dicho cromosoma, mutaciones del gene H-ras y del p53, expresión aumentada del receptor o del Rb-1, EGF, expresión de factores de crecimiento autocrino, tales como los factores transformadores del crecimiento TGF-alfa y TGF-beta, involucrados no sólo en la proliferación, sino también en la regulación de la actividad proteolítica para facilitar el movimiento celular, a través, por ejemplo, de la producción de colagenasa tipo IV que degrada la membrana basal y cuya expresión está aumentada en los cánceres metastásicos; expresión también aumentada del factor de motilidad autocrina, que influye igualmente en la capacidad de invasión y metastatización y del factor angiogénico que provee vasos sanguíneos para el tumor; expresión de antígenos asociados a proliferación, tales como el Ki67 nuclear o el T43 de superficie (53).



1.7. RESECCION ENDOSCOPICA DEL CANCER VESICAL.

Todo tumor vesical diagnosticado debe ser tratado en primer lugar endoscópicamente, lo que aportará el conocimiento histológico completo de la neoformación y del resto del urotelio vesical. Los modernos equipos endoscópicos proporcionan al urólogo la visión completa del aparato urinario inferior, y, si es preciso, del aparato urinario superior.

1.7.1. ANESTESIA.

Como paso siguiente al diagnóstico de carcinoma vesical, la evaluación endoscópica y la resección propiamente dicha requieren una adecuada anestesia del suelo pélvico, pared abdominal y relajación vesical.

Como método electivo se prefiere la anestesia raquídea ó epidural, que asegura la relajación vesical completa durante toda la resección, salvo que circunstancias especiales aconsejen la anestesia general.

1.7.2. EQUIPO ENDOSCOPICO.

El resectoscopio de flujo continuo tipo Iglesias es el más utilizado por sus prestaciones, permitiendo tener una mano libre que se puede aplicar para ejercer presión suprapúbica a fin de acercar la cúpula vesical al instrumento o

bien mediante tacto rectal o vaginal acercar el suelo o fondo vesical al extremo del resector para neoformaciones difícilmente accesibles.

El líquido de irrigación en una resección transuretral de un tumor vesical más comúnmente empleado es el agua estéril, entre otros motivos por su acción citolítica sobre las células desprendidas, teniendo además una absorción mínima.

Las asas diatérmicas de 90 grados son las más normalmente usadas en toda la resección, pudiendo usarse al final de la misma el asa de bola para proceder a la coagulación del lecho tumoral.

Al instrumental endoscópico se pueden acoplar distintas fuentes de luz, así como videocámaras de todo tipo, que trasladan las imágenes de la resección a un monitor para que el resto del personal de quirófano sienta tomar parte del procedimiento, lo que no aísla al urólogo del resto del equipo.

1.7.3. PALPACION BIMANUAL.

El examen bimanual es una parte de la intervención importante en los pacientes con carcinomas vesicales. En el paciente masculino el urólogo introduce un dedo en el recto mientras que la otra mano se coloca por encima del pubis a fin de localizar alguna masa entre ambas manos. En la mujer la palpación bimanual se realiza con dos dedos en la vagina y la otra mano por

encima del pubis.

1.7.4. RESECCION TRANSURETRAL.

La resección transuretral de un tumor vesical debe ser un procedimiento quirúrgico ordenado. Debe comenzar por un extremo de la neoplasia e ir progresando gradualmente hacia el otro extremo, comenzando superficialmente para, paulatinamente, ir profundizando. Una vez reseçada la porción exofítica del carcinoma, es importante reseçar el lecho tumoral hasta visualizar fibras musculares, a fin de que el patólogo pueda disponer del material suficiente para conocer la profundidad de la lesión (60).

Una vez reseçada la totalidad del carcinoma se extraen los trozos del mismo por lavado o por aspiración con evacuador de Ellik.

1.7.5. MAPEO DEL UROTELIO.

Debido a que pueden existir zonas de carcinoma de alto grado que podrían no ser visualizadas, resulta imperativo tomar muestras biópsicas del resto de la vejiga. Esto se lleva a cabo con pinzas frías, tomando muestras de ambas caras laterales, trígono, fondo y cúpula vesical, introduciéndolos en frascos separados y etiquetados para identificar su procedencia.

Como también existe urotelio en la próstata, la toma de biopsia sería insuficiente con pinzas frías, por lo que se recomienda realizarla con el asa del resector en el suelo de la uretra prostática, a fin de obtener mayor cantidad de material para estudio histológico (50).

1.8. LA CITOLOGIA DEL TUMOR VESICAL.

La citología urológica ha sido reconocida desde hace tiempo como un medio para aumentar la detección del carcinoma de células transicionales.

Las lesiones planas, el carcinoma in situ y las lesiones invasivas corren el riesgo de permanecer ignoradas ante la incapacidad de ser vistas mediante la cistoscopia. Sin embargo, la interpretación citológica de la orina puede ser problemática. Cambios celulares, atipia reactiva y alteraciones terapéuticas contribuyen a esta dificultad.

La clave de la interpretación de los hallazgos citológicos radica en la correcta recogida y manejo de la muestra de orina. Dado que la orina no es un medio óptimo para la exfoliación celular (acidez, descenso de la osmolalidad) y potencialmente contaminable por las bacterias, se recomienda la ingestión de un vaso de agua cada 30 minutos durante 3 horas después de la primera micción de la mañana, para mejorar la celularidad y el volumen (61).

La muestra debe ser conservada en frigorífico para prevenir la degeneración y contaminación bacteriana, procediéndose a su estudio después de unas cuantas horas. Si el estudio se quiere posponer, se fija la muestra con un volumen igual de etanol al 50%, lo que la preservará varios días (62).

Las preparaciones se toman de un sedimento centrifugado, o posteriormente a la citocentrifugación, siguiendo el método de tinción de Papanicolau, que es el que proporciona más datos citológicos, pero el de Bertalanffy, con naranja de acridina es mucho más rápido para el screening de grupos de población de riesgo, tales como trabajadores de industrias peligrosas y pacientes en seguimiento por tumores recidivantes (63).

1.8.1. EVALUACION CITOLOGICA DE LA ORINA.

Es importante conocer en primer lugar las ventajas y limitaciones de la citología urinaria. La correlación entre las observaciones citológicas e histológicas es mayor cuando se basa en la atipia citológica. El reconocimiento de un carcinoma de bajo grado, requiere la observación de células malignas en sus formas más sutiles. Las preparaciones citológicas son más sensibles para descubrir las lesiones de más alto grado (64).

Los criterios para la identificación de células malignas son similares a los de cualquier citología exfoliativa. Estas características incluyen aumento celular y tamaño nuclear, aumento de la relación núcleo-citoplasma, posición excéntrica

del núcleo, pleomorfismo e irregularidad nuclear, hipercromasia, nucléolos prominentes, vacuolización citoplásmica, figuras mitóticas y pérdida de la cohesión nuclear (65). La gradación citológica está basada en el grado de esos cambios.

Como regla, la celularidad no debe ser usada como único criterio para la malignidad de bajo grado (66).

Los cálculos, el trauma postquirúrgico, la ulceración y otros procesos inflamatorios pueden dar lugar a cambios citológicos que pueden llevar a la confusión. Sin embargo, la relativa uniformidad de las células dentro de grupos, la aparición del núcleo en el centro de la célula y los suaves contornos nucleares, indican la naturaleza reactiva de estos hallazgos (61).

La citología urinaria es hoy día un instrumento de trabajo de valor inestimable en la práctica urológica, y debe ser realizada incluso en pacientes con endoscopia aparentemente normal. Su utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los carcinomas uroteliales está perfectamente definida, considerándose que su fiabilidad depende directamente del grado de anaplasia celular: los tumores de alto grado de malignidad, mal diferenciados, descaman células con caracteres claros de malignidad en el 90% de las ocasiones; lo contrario ocurre con los tumores bien diferenciados, de bajo grado, que descaman células muy similares a las del urotelio normal y, por tanto, indistinguibles. Esto quiere decir que el estudio citológico será capaz de reconocer siempre los más malignos, los G-III y el Cis, pero fallará en detectar los G-I,

que por el contrario son siempre reconocibles por endoscopia.

En conjunto, el valor de la citología urinaria en lo que se refiere a la especificidad es de alrededor del 95% (63) y su fiabilidad en el Cis es tan grande que en los casos que haya una discrepancia entre una citología positiva y una endoscopia negativa, es obligatorio realizar biopsias múltiples aleatorias de la mucosa vesical y de la uretra prostática. Si, a pesar de las biopsias, se sigue escapando el tumor, la evaluación se deberá repetir más veces, incluyendo el tracto urinario superior.

1.9. QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL.

La quimioterapia intravesical ha sido reivindicada para los pacientes con alto riesgo de recurrencia o progresión tumoral.

La multifocalidad en el espacio y el tiempo, así como la implantación de células tumorales puede contribuir a la recurrencia de los tumores vesicales; de ahí que un tratamiento adicional puede ser un suplemento apropiado a la resección endoscópica en pacientes seleccionados.

La terapia intravesical ofrece la ventaja de la instilación de un agente que bañará y afectará a la totalidad del urotelio vesical, la inhibición del crecimiento de lesiones preneoplásicas, así como erradicar las células tumorales

viables que puedan permanecer en contacto con el urotelio tras la resección. La relativa impermeabilidad de la pared vesical inhibirá la reabsorción del agente.

Por lo general, la quimioterapia intravesical se usa como profilaxis de recidiva una vez que todos los tumores visibles han sido erradicados.

El agente quimioterápico ideal sería aquél que tuviera probada actividad contra el carcinoma de células transicionales, que no interviniera en el ciclo celular, que tuviera mínima absorción sistémica y toxicidad local y que fuera barato. Desgraciadamente, ninguno de los quimioterápicos intravesicales en uso cumple todos estos criterios.

1.9.1. HISTORIA.

La quimioterapia intravesical está en vigor desde los albores de 1900 cuando HERRING comunicó el uso del nitrato de plata (67). Desde entonces una gran variedad de agentes han sido estudiados, incluyendo soluciones radiactivas, así como dactinomicina, ciclofosfamida, bleomicina y cisplatino. Estos agentes han sido abandonados a causa de su falta de eficacia ó altos niveles de toxicidad.

1.9.2. CONSIDERACIONES LOCALES.

En la evaluación de la eficacia de los agentes terapéuticos ocupan lugar preferente los factores que influyen en la absorción de las drogas a través de la mucosa vesical. Los más importantes de éstos son:

- El peso molecular del agente instilado.
- El pH de la solución.
- La concentración de la droga.
- Las alteraciones en la superficie del urotelio.
- La duración de la exposición del urotelio al agente quimioterápico.

La pared vesical es una membrana poco permeable (68). Estudios experimentales han mostrado que la mucosa permite la absorción de compuestos químicos como la urea, sodio y cloruros por la vía de la difusión pasiva (69). Los compuestos con peso molecular menor de 200 tienden a ser absorbidos por difusión pasiva, mientras que los de peso molecular mayor de 200 tienden a permanecer en la luz vesical.

El efecto del pH en la absorción de los agentes intravesicales no ha sido extensamente estudiado. ELKBORG estudió el efecto del pH en la absorción de

la doxorubicina y encontró que dicha absorción puede minimizarse manteniendo el pH por debajo de 8 mediante la utilización de un tampón fosfato (70).

El gradiente de concentración entre el plasma y la solución es un factor potencialmente importante para los agentes de bajo peso molecular que pueden ser absorbidos a través de la mucosa vesical.

Todo lo que destruya la integridad de la mucosa vesical, como inflamaciones, instrumentación, electrocoagulación o infección aumentará la absorción de la droga, por lo que aumentará su toxicidad.

La mayoría de las drogas son utilizadas empíricamente durante 1 hora de permanencia intravesical. Teóricamente, a más largo tiempo de retención, mayor potencial de absorción.

1.9.3. THIOTEPA.

El primero y más ampliamente usado agente quimioterápico intravesical es un alquilante polifuncional químicamente relacionado con la mostaza nitrogenada. La trietilenofosforamida, conocida como thiotepa, es un agente alquilante que, con enlaces cruzados entre DNA, RNA, ácidos nucleicos y proteínas, causa la inhibición de ácido nucleico.

El protocolo usual de instilación consiste en 30 a 60 mg de thiotepa disueltos en 60 ml de agua destilada semanalmente durante 6 semanas, seguido de instilaciones mensuales. Generalmente el tratamiento se continúa durante más de 1 año. El tiempo de contacto se establece entre 1 y 2 horas con la mucosa vesical.

El thiotepa ha sido usado como agente terapéutico así como agente profiláctico. Cuando se usa como terapia definitiva, aproximadamente 1/3 de los pacientes responden completamente, 1/3 tiene respuesta parcial y 1/3 no tiene respuesta (71).

Desde un punto de vista profiláctico, el thiotepa se usa tras la resección transuretral (R.T.U.). En un estudio con un grupo control, el thiotepa produjo un significativo porcentaje de pacientes libres de tumor comparado con los sujetos control: 66% versus 40% a los 12 meses y 54% versus 28% a los 20 meses (72).

El principal efecto secundario del thiotepa es la mielosupresión debido a la absorción consecuente a su relativamente bajo peso molecular de 189. Las alteraciones en la integridad del urotelio pueden jugar un papel importante en la absorción. En los estudios iniciales del uso del thiotepa JONES y SWINNEY encontraron que aproximadamente 1/3 de la dosis administrada fue absorbida (73).

La toxicidad de la droga absorbida se manifiesta por leucopenia y

trombocitopenia en más del 25% de los pacientes (74). Toxicidad adicional como cistitis química es asimismo frecuente, siendo más rara la contractura o retracción vesical. Debido a la posibilidad de mielosupresión es preceptiva la monitorización hematológica de la serie blanca y plaquetas.

1.9.4. MITOMICINA.

La Mitomicina es un antibiótico antitumoral derivado del *Streptomyces Caespitosus*. Se activa intracelularmente por medio de la reducción enzimática del grupo quinona y la pérdida de un grupo metóxilo, lo que da como resultado la producción de un agente alquilante bifuncional o trifuncional.

Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis del DNA. Es un citostático efectivo en una extensa variedad de tumores sólidos. Cuando se administra por vía endovenosa la principal toxicidad es la mielodepresión (75). Cuando se administra por vía endovesical el riesgo de depresión medular es nulo (76).

El peso molecular de la Mitomicina es de 329, sustancialmente más elevado que el del thiotepa, que es de 189, radicando aquí, posiblemente, la causa de su nula absorción y sea el motivo por el que en ciertas ocasiones aparezca leucopenia y trombocitopenia cuando se utiliza el thiotepa.

De todas formas, a la instilación de Mitomicina pueden seguir síntomas

irritativos locales. El rash cutáneo aparece en el 15% de los pacientes, afectando predominantemente en las palmas de las manos (77), que suelen ceder con antihistamínicos orales y corticoides locales. Por esta razón se aconseja lavarse las manos, genitales y periné tras su administración y micción evacuadora posterior.

La Mitomicina ha sido usada como terapia definitiva en tumores vesicales, con tasas de respuesta objetiva desde el 50 al 90%. Los resultados iniciales de MISHINA (78) documentaron un 44% de respuestas completas y 32% de respuestas parciales.

La Mitomicina parece tener actividad en pacientes en los que ha fracasado el thiotepa. En la serie de DEFURIA ocho de cada nueve pacientes respondieron a la terapia con Mitomicina tras el fracaso del thiotepa (79).

El mantenimiento de la terapia con Mitomicina se utiliza generalmente para prevenir la recidiva. En un estudio de SOLOWAY de pacientes con respuesta completa inicial al Mitomycin C, la mayoría permanecieron en remisión completa si completaron el programa de un año de mantenimiento mensual. Cinco de ocho pacientes desarrollaron recidiva tumoral superficial después de tratamiento discontinuo (80).

Mitomycin C se utiliza en dosis de 20 a 60 mg generalmente con ocho instilaciones semanales y una mensual durante 10 meses. A pesar de que existe una clara relación entre dosis/respuesta, la mayoría de los autores indican que

40 mg por instilación es una dosis efectiva.

La instilación se mantiene en el interior de la vejiga durante 1-2 horas. La irritación vesical ocurre en el 15% aproximadamente de los pacientes, lo que puede obligar a la suspensión del tratamiento.

1.9.5. ADRIAMICINA.

La Adriamicina o Doxorrubicina es un antibiótico antraciclínico obtenido a partir del Streptomyces Varcaesius. Su mecanismo de acción radica en la intercalación entre los pares de nucleósidos en la hélice del DNA. La formación de superóxidos puede concluir con un efecto tóxico directo sobre la membrana celular.

Interfiere la función celular ligando a su base parejas de DNA. La mayor experiencia con esta droga en cáncer vesical ha tenido lugar en Europa y Japón.

En la mayoría de los estudios, la Adriamicina se usó como profilaxis tras la resección transuretral, en dosis variables desde 30 a 90 mg con frecuencia semanal ó cada 3 semanas, con 1-2 horas de permanencia en la vejiga.

NIJIMA comunicó una tasa de respuesta de aproximadamente 74% con dosis de 60 mg (81). EDSMYR usó 80 mg mensualmente en 58 pacientes con un 70% de respuestas completas y un 9% de respuestas parciales, evaluadas

mediante cistoscopia (82).

GARNICK usó Adriamicina como profilaxis en 45 pacientes tras la resección endoscópica. Las dosis variaron desde 60 a 90 mg en 50 ml, con un tiempo de permanencia vesical de 1 hora. 53% de los pacientes estuvieron libres de tumor, con un seguimiento medio de 18 meses (83).

KURTH comparó Adriamicina, Epodyl y ninguna droga tras la resección transuretral. Hubo un descenso estadísticamente significativo en la tasa de recurrencia en los dos grupos que recibieron un agente intravesical comparado con los controles (9,17 versus 2,91) (84).

La toxicidad sistémica de la Adriamicina es menor que la del thiotepa a causa de su alto peso molecular, 580, y por lo tanto, menor absorción. Los efectos colaterales más comunes son locales, incluyendo un 30% de urgencia miccional y un 25% de irritación vesical (85).

1.9.6. EPIRRUBICINA.

La Epirubicina (4'-epidoxorubicin) es una relativamente nueva antraciclina derivada de la doxorrubicina. Sus efectos antitumorales son similares a los de la doxorrubicina, interfiriendo en la replicación y transcripción del DNA, y por tanto, inhibiendo la síntesis proteica. Su eficacia frente a varios tumores es similar a la doxorrubicina cuando se usa por vía endovenosa, produciendo

diversos efectos adversos colaterales, tanto cardíacos como hematológicos (86).

MATSUMURA (87) usó epirrubicina como agente intravesical en 35 pacientes con tumor superficial de vejiga a dosis entre 50 y 80 mg en 30 ml de suero fisiológico. La instilación fue realizada una vez diaria durante 3 días consecutivos seguidos de 4 días de descanso y nueva serie de 3 instilaciones. La instilación fue retenida en vejiga durante dos horas. El 26% (9/35) de los pacientes presentaron polaquiuria y disuria, pero no efectos adversos, que se presentaron frecuentemente a dosis más altas.

CUMMING (88) realizó un estudio en fase II incluyendo a 37 pacientes que recibieron 50 mg de epirrubicina en 50 ml de suero fisiológico con un tiempo de retención de 1 hora. Las instilaciones fueron realizadas semanalmente durante 8 semanas. Se produjeron 16 episodios de cistitis bacteriana y 14 de cistitis química.

El mismo autor continuó esta comunicación con un estudio en fase II evaluando a 40 pacientes usando una dosis menor de epirrubicina (30 mg en 50 ml de suero fisiológico) en 8 instilaciones semanales (86). A esta concentración, 2,5% de los pacientes (1/40) tuvieron cistitis química. Sin embargo, 13 pacientes (32,5%) experimentaron cistitis bacteriana, requiriendo 6 de ellos la suspensión del tratamiento al menos durante 1 semana.

Más recientemente OOSTERLINCK (90), en un estudio en fase III reunió 204 pacientes que recibieron 80 mg de epirrubicina en 50 ml de suero salino

inmediatamente después de la resección transuretral del tumor vesical. La cistitis química ocurrió en 14 pacientes (6,8%) con 2 pacientes (0,9%) que experimentaron reacciones alérgicas.

Lo notable de este estudio es que con alta concentración de epirrubicina (80 mg en 50 ml de suero fisiológico) hubo una baja incidencia de cistitis química en comparación con los estudios previos. Sin embargo, los dos episodios de reacciones alérgicas pueden ser atribuidos tanto a la alta concentración de la droga como al hecho de que el agente fuera instilado inmediatamente después de la resección transuretral.

Los efectos adversos asociados con la epirrubicina parecen ser muy similares a los de su pariente la doxorubicina. Son usualmente locales, manifestados por disuria y polaquiuria con urgencia miccional.

1.9.7. ETHOGLUCID (EPODYL).

En 1.971 RIDDLE Y WALLACE (91) comunicaron su experiencia inicial tratando 56 pacientes con ethoglucid o Epodyl (trietilen glicol diglicidil éter), un diepóxido inhibidor tumoral.

El Epodyl ha sido ensayado casi exclusivamente en Europa. Poco se conoce acerca de su mecanismo de acción, aunque se sabe que el agente se absorbe poco a través de la mucosa vesical a causa de su alto peso molecular, 262.

RIDDLE y WALLACE realizaron un estudio piloto instilando una solución de 100 ml de Epodyl al 1% diariamente durante dos semanas, no comunicando efectos sistémicos y "ocasionalmente efectos locales de frecuencia y estranguria". En un estudio posterior, **RIDDLE (92)** evaluó a 64 pacientes tratados con solución intravesical de Epodyl al 1% ó 2% durante 3 años, no encontrando efectos sistémicos ni locales.

ROBINSON (93) revisó 51 pacientes tratados con 100 ml de solución de Epodyl al 1% instilada semanalmente durante 12 semanas. Si las lesiones respondieron, se continuaron las instilaciones a intervalos mensuales. Los efectos locales fueron muy elevados (30/51, 59%). En 10 pacientes se produjo una retracción vesical, 2 de las cuales requirieron cistectomía. Además, hubo depresión medular en 2 pacientes e incontinencia de esfuerzo en una enferma.

Los datos indican que el Epodyl usado al 1% en instilación vesical como quimioterápico es relativamente bien tolerado. La incidencia de efectos locales adversos como frecuencia, urgencia y disuria van desde el 3% al 59%, siendo la toxicidad sistémica rara.

1.9.8. MITOXANTRONE.

Un estudio reciente de **STEWART (94)** evaluó el uso de un nuevo agente antineoplásico, Mitoxantrone. Inició el estudio basado en la relación dosis/respuesta del agente contra las células cancerosas vesicales en cultivo de

tejidos. Todos los pacientes habían fracasado previamente con instilaciones vesicales de doxorubicina, BCG ó Mitomycin C.

Las dosis fueron desde 5 a 10,5 mg en 30 ml de suero salino retenido durante dos horas en el interior de la vejiga semanalmente durante seis semanas.

Se midieron las concentraciones de la droga en plasma en 18 de 22 pacientes. Sólo 2 de los 19 pacientes tratados con 9 mg experimentaron disuria y polaquiuria. De estos dos pacientes uno tuvo síntomas moderados, mientras que el otro tuvo clínica marcada, llegando a la contractura vesical.

A dosis de 10 a 10,5 mg cuatro de ocho pacientes sufrieron síntomas severos; 3 enfermos tuvieron moderada irritación vesical y 1 tuvo toxicidad severa con evidencia cistoscópica de necrosis urotelial.

El autor sospechó que las reacciones severas en los dos pacientes fueron atribuidas a la instilación continua del agente a pesar de padecer síntomas irritativos, recomendando suspenderlo mientras persistan dichos síntomas.

En suma, Mitoxantrone intravesical es bien tolerado generalmente, aunque ocasionalmente origina toxicidad severa. El grado de toxicidad parece ser comparable a la causada por otros agentes intravesicales. Sin embargo, la reciente incorporación de Mitoxantrone a la batería de agentes quimioterápicos intravesicales, hace que su estudio comparativo con el resto de agentes tenga

que hacerse con una perspectiva de futuro.

1.10. INMUNOTERAPIA INTRAVESICAL.

1.10.1. HISTORIA.

Como respuesta a los estudios sobre el papel de la inmunidad en la resistencia a la infección bacteriana, se viene utilizando con éxito la inmunoterapia inespecífica con productos bacterianos (95).

Las primeras comunicaciones sobre vacuna del cáncer crearon sólo mediano interés en un tiempo en el que la investigación médica estaba casi por entero dedicada a la microbiología de las enfermedades infecciosas.

En la última década del siglo pasado, ALBERT CALMETTE y CAMILLE GUERIN estudiaban el desarrollo de una vacuna contra la tuberculosis que por aquellos años hacía estragos en todo el mundo.

Estaban trabajando con una cepa virulenta de *Mycobacterium bovis*. Para facilitar la homogenización del cultivo, añadieron bilis bovina con el resultado inesperado de la atenuación de la virulencia del *Mycobacterium*. Precisamente, hace 70 años fue usada por primera vez con éxito la vacuna del Bacilo de

Calmette y Guerin (BCG) en la prevención de la tuberculosis (96).

En 1.929 PEARL había comunicado el posible efecto antineoplásico de la infección tuberculosa, iniciando la relación entre los efectos inmunomoduladores de la micobacteria y el cáncer.

Desgraciadamente el siguiente año, a través de un laboratorio desconocido, un gran número de niños alemanes fueron vacunados oralmente con una preparación de BCG que contenía una cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis*, falleciendo más de 70 niños, lo que fue conocido con el nombre de "desastre de LÜEBECK".

Hubieron de pasar 30 años para retomar interés en la vacuna como posible agente antineoplásico. MATHE (97) comunicó alentadores resultados con el uso de BCG como terapia adyuvante para la leucemia linfoblástica aguda.

Esta comunicación creó un enorme interés en la vacuna, proliferando numerosos trabajos. Lamentablemente, la mayoría de estos ensayos no prestaron mucha atención a la información por experimentación animal. La investigación básica aclaró conceptos para el uso apropiado de los modificadores inmunes en cáncer vesical.

Los estudios en primer lugar de COE y FELDMAN (98) demostraron la capacidad de la vejiga de provocar una vigorosa y retardada reacción de hipersensibilidad, para que más tarde ZBAR (99) estableciera los criterios para

la terapia con éxito de BCG.

La información de estos dos trabajos fue básica para que MORALES (100) comenzara sus investigaciones en el estudio de la administración intracavitaria de BCG en la profilaxis de la recurrencia del tumor vesical superficial.

El protocolo original para la prevención de la recurrencias del cáncer vesical con BCG intracavitaria fue desarrollado en 1.972, publicándose los primeros resultados 4 años más tarde.

Fue seleccionada la vacuna manufacturada por el Instituto Armand Frapier de Montreal. La dosis de 120 mg fue escogida arbitrariamente, mientras que la administración semanal durante seis semanas pareció la más adecuada para provocar una correcta respuesta inmune. Se añadió, además, la vía subcutánea, no sólo para evaluar la hipersensibilidad cutánea tardía al comienzo del tratamiento, sino también para asegurar la inmunización efectiva.

Tras la entusiasta experiencia inicial, el Instituto Nacional del Cáncer (USA) financió dos ensayos controlados los cuales confirmaron la efectividad de la BCG en la prevención de las recurrencias del carcinoma de células transicionales de la vejiga (101,102).

1.10.2. MECANISMO DE ACCION.

Una amplia literatura se ha encargado de observar los mecanismos de acción de la vacuna *in vitro*, en animales y en humanos. Como ejemplo baste decir que la inmunización con BCG acrecienta la actividad de las células asesinas naturales (NK) (103), pudiendo ser mediado este efecto por la inducción de una variedad de linfoquinas que son detectables en plasma y orina.

El tumor MBT-2 (un carcinoma transicional de los roedores) es resistente a bajas dosis de la vacuna (104), mientras que a altas dosis son capaces de inducir la regresión de tumores establecidos (105).

A pesar del creciente interés en los efectos terapéuticos de la vacuna, su mecanismo de acción en el cáncer vesical no está del todo bien dilucidado. RATLIFF (106) se ha referido certeramente al mecanismo iniciador (no asociado directamente con la actividad celular tumoral) y al mecanismo efector (mediador directo en la citotoxicidad).

Entre los mecanismos iniciadores, la fibronectina juega un papel fundamental en la adhesión de la bacteria a la pared vesical; este paso inicial ocurre inmediatamente antes de la absorción de la BCG, lo que es seguido por la expresión de la hipersensibilidad retardada (107).

La interiorización de la BCG parece ser uno de los pasos iniciadores

crucial, demostrándose lo que ocurre *in vitro* (108). Esto tiene lugar inmediatamente después de la adhesión del microorganismo a las células uroteliales.

Una especie de cápsula constituida por un exopolisacárido que recubre la bacteria, representa el medio primario de interacción entre la BCG y la mucosa vesical (109), habiéndose especulado que los efectos inmunológicos son mediados por esta superficie celular bacteriana (110). Desgraciadamente, esta glicoproteína es excesivamente inestable y, además, difícil de extraer para su estudio.

En cuanto a los mecanismos efectores, quizá el efecto más relevante de la BCG sea la capacidad para provocar la producción de una variedad de productos con reconocida actividad antineoplásica. De entre ellos, las linfoquinas activan numerosas poblaciones celulares capaces además de iniciar una vigorosa respuesta antitumoral.

1.10.3. PERSPECTIVA CLINICA.

La variedad de fabricantes de la vacuna en varios países puede crear confusión sobre la dosis a emplear, puesto que mientras ARMAND FRAPIER (Canadá) recomienda una dosis de 120 mg de BCG, al igual que ORGANON (USA), CONNAUGHT (Canadá) recomienda 81 mg, mientras que el INSTITUTO PASTEUR (Francia) propone una dosis de 150 mg.

Sin embargo, en dos décadas de tratamiento con BCG, poco ha cambiado en relación con la dosis, frecuencia, y duración de la administración de la vacuna. La única modificación ha sido la supresión de la vía intradérmica, ya que no parece contribuir a la efectividad de la BCG (111), siendo ésto corroborado por las investigaciones de LAMM (112).

Aunque no ha sido establecida una pauta óptima de tratamiento, es necesaria una fase de inducción para el desarrollo de una respuesta inflamatoria e inmunológica dentro del epitelio vesical y de la lámina propia. La mayoría de los pacientes adquieren esta respuesta con una instilación semanal durante seis semanas.

Existen datos que sugieren ventajas para los pacientes que reciben más de seis instilaciones. El problema reside en cuán frecuentemente y por cuánto tiempo debe ser administrada la BCG, razón por la cual se han sugerido diversos protocolos para la profilaxis de continuación:

- 1.- No terapia adicional.
- 2.- Tres instilaciones semanales adicionales.
- 3.- Seis instilaciones adicionales.
- 4.- Una instilación mensual durante 1 ó 2 años.
- 5.- Una a tres instilaciones cada 3 a 6 meses durante 1 ó 2 años.

Un protocolo recomienda seis instilaciones semanales más una instilación semanal durante 1 año (113). Otra opción es seis instilaciones sin ninguna



terapia adicional, y una tercera posibilidad es el uso de seis instilaciones, un período de descanso de varias semanas, y un segundo ciclo de seis instilaciones sin terapia adicional (114,115).

HAAF encontró que un sustancial número de pacientes que no habían tenido respuesta inicial a un primer ciclo de seis semanas de BCG, respondieron a un segundo ciclo (116).

En otro estudio fueron randomizados 150 pacientes que recibieron un solo ciclo de 6 semanas de BCG ó 6 semanas más un ciclo adicional de 3 semanas a los 3 meses (117). A los 3 meses, el número de pacientes que tuvieron respuesta completa fue esencialmente el mismo en ambos grupos. Sin embargo, a los 6 meses, un 25% adicional de los pacientes del grupo de mantenimiento tuvo una respuesta completa.

LAMM comunicó los resultados del Southwest Oncology Group (USA), comparando tasas de recurrencia en pacientes que recibieron un solo ciclo de 6 semanas con aquéllos que continuaron con terapia de mantenimiento a los 3 meses, 6 meses, y cada 6 meses durante 3 años. Los datos indicaron que el mantenimiento de la terapia reducía significativamente la recurrencia, mejorando la supervivencia (118).

Con cualquier protocolo que se establezca, los pacientes deben ser controlados con cistoscopia y citología cada 3 meses durante el primer año, cada seis meses durante 3 años, y anualmente después. Si se presentara cualquier

recurrencia, tras la resección tumoral se debe dar un ciclo corto de BCG (de cuatro a seis instilaciones) (119).

1.10.4. ESTUDIO COMPARATIVO.

Los ensayos controlados randomizados han demostrado que la adyuvancia con BCG es superior a la cirugía sola en la prevención de la recurrencia tumoral (120,121).

Asimismo, la BCG parece ser superior a otros agentes quimioterápicos como thiotepa y doxorubicina (122). MARTINEZ PIÑEIRO encontró en un amplio estudio comparando BCG, Adriamicina y Thiotepa, que la vacuna fue significativamente superior a los otros dos agentes (123).

El Southwest Oncology Group (USA) estudió 262 pacientes que tuvieron rápida recurrencia de carcinoma de células transicionales, comparando quimioterapia con doxorubicina (68 pacientes) con inmunoterapia con BCG (63 pacientes) (124). El tiempo medio de recurrencia fue de 10,4 meses en el grupo de la doxorubicina, comparado con 22,5 meses en el grupo de la BCG. Asimismo, el 37% de los enfermos tratados con BCG estaban libres de enfermedad a los 5 años comparado con 17% de los del grupo de la doxorubicina.

En un estudio comparando el tiempo de recurrencia en 48 pacientes

tratados con BCG versus 46 que recibieron quimioterapia con Mytomycin C, casi el 80% del grupo de la BCG estuvieron libres de tumor después de 1 año, comparado con aproximadamente el 40% del grupo de Mytomycin C (125).

DEBRUYNE (126) no encontró diferencias en la tasa de respuesta comparando Mytomycin C y BCG. Tras un período de seguimiento de 12 meses, el 71% de los 160 pacientes tratados con Mytomycin C no tenía evidencia de recurrencia, mientras que el 67% de los pacientes tratados con BCG tuvieron una respuesta similar.

Otro estudio fue llevado a cabo por la Dutch Southwest Cooperative Urological Group, comparando prospectivamente BCG y Mytomycin C, incluyendo 245 pacientes con un seguimiento de al menos 12 meses (127). No hubo diferencia estadística en la tasa de respuesta ni en las respuestas adversas locales o sistémicas.

1.10.5. EFECTOS ADVERSOS DE LA BCG.

Los efectos adversos y las complicaciones potenciales con el uso de la BCG han sido admitidos en numerosas publicaciones (102,110). es evidente que el cuidado en la administración de la vacuna previene los más serios accidentes. Sin duda se puede afirmar que no se debe administrar BCG tras una cateterización vesical traumática ó ante una severa hematuria, puesto que el paso accidental de la BCG al árbol vascular puede inducir serias e, incluso, fatales

complicaciones (128).

La BCG tiene un mecanismo de acción distinto que los agentes quimioterápicos, siendo por tanto diferentes los síntomas asociados con su administración.

La disuria y la frecuencia miccional son comunes con la terapia intravesical, siendo consecuencia de la estimulación inmune y de la reacción inflamatoria inherente al mecanismo de acción de la BCG.

La quimioterapia citotóxica actúa directamente sobre las células tumorales, pudiendo lesionar o matar asimismo a las células uroteliales normales. La BCG no tiene una toxicidad directa sobre las células malignas o benignas, pero estimula una respuesta inmune que conduce a la destrucción tumoral.

La instilación de quimioterapia intravesical produce con frecuencia síntomas inmediatos de irritación vesical, mientras que la BCG típicamente produce síntomas de disuria y frecuencia a partir de la tercera instilación.

1.10.5.1. EFECTOS ADVERSOS MENORES.

La cistitis es la reacción más frecuentemente observada en la instilación con BCG. La estimulación inmune y la infiltración local de linfocitos y otras células inmunes en la pared vesical se asocian frecuentemente con la disuria y la frecuencia miccional.

Mientras LAMM (129) observa estos síntomas en el 90% de los pacientes, DEBRUYNE (130) lo hace tan sólo en el 5% de los pacientes estudiados. La cistitis ocurre típicamente tras la tercera instilación con BCG, pudiendo aumentar su severidad con las siguientes instilaciones. Los síntomas suelen acompañarse de elevación moderada de la temperatura y malestar generalizado.

La hematuria puede ser concomitante con la cistitis y está presente en 1/3 de los pacientes tratados con BCG. Puede ser comprometida, pues a mayor cantidad de la misma aumenta el riesgo de absorción de la BCG, con la consiguiente toxicidad sistémica. En caso de persistencia, es prudente esperar que desaparezca para reanudar las instilaciones. Lo mismo se aconseja en caso de prolongación de los síntomas de irritación vesical.

Si los pacientes persisten con las manifestaciones de los síntomas durante más de 48-72 horas, se aconseja el tratamiento con 300 mg de isoniazida al día. El tratamiento se continúa mientras están presentes los síntomas, pero se reanuda un día después de la siguiente instilación con BCG, continuándolo durante 3 días más.

La isoniazida no se debe dar profilácticamente a todos los pacientes debido a su hepatotoxicidad. DE BOER (131) demostró que la isoniazida reduce tanto la respuesta inmune como el efecto antitumoral de la BCG en animales tratados con instilaciones vesicales.

1.10.5.2. EFECTOS ADVERSOS MAYORES.

Afortunadamente las reacciones adversas significativas son poco comunes. Más del 95% de los pacientes toleran bien el tratamiento con BCG.

1.10.5.2.1. FIEBRE.

La fiebre por encima de 38°-38,5°C se observa en el 3% de los pacientes. Es una fiebre que se resuelve en uno ó dos días con antipiréticos en la mayoría de las ocasiones.

Debido a que no se puede distinguir una fiebre banal con la que se desarrolla en el curso de una anafilaxia o una sepsis por BCG, se recomienda en caso de no ceder al tratamiento habitual del síndrome febril, tratar con 300 mg de isoniazida y 600 mg de rifampicina al día.

Cuando el síndrome febril ha cedido, se puede reanudar el tratamiento endovesical con BCG reduciendo la dosis a la mitad y tratando con isoniazida al menos un día antes de la instilación (132).

1.10.5.2.2. PROSTATITIS GRANULOMATOSA.

La infección de la próstata por el Mycobacterium llamada prostatitis granulomatosa, ocurre en el 3% de los pacientes tratados con BCG (129), pero en aquéllos que se practicó una biopsia prostática en el curso del tratamiento

intravesical con BCG, la incidencia aumenta hasta el 40% (133).

La mayoría de los casos son asintomáticos, pero pueden presentar síntomas de prostatitis aguda e, incluso, retención urinaria. Los pacientes sintomáticos requieren tratamiento con rifampicina e isoniazida durante 3 meses, pero aquéllos con prostatitis granulomatosa asintomática confirmada por biopsia, generalmente no requieren tratamiento.

El diagnóstico se sospecha por una induración prostática al tacto rectal, lo que hace a los pacientes candidatos a una biopsia prostática para despistar la presencia de un carcinoma, tanto más cuanto que las cifras del antígeno específico prostático (PSA), están elevadas en la prostatitis granulomatosa.

Previamente a la biopsia, el paciente debe ser tratado con isoniazida en las formas establecidas. De todas formas, tanto la induración prostática como la elevación de las cifras de PSA se corrigen con el tratamiento anti-TBC.

1.10.5.2.3. SEPSIS POR BCG.

La sepsis, la más seria complicación de la inmunoterapia con BCG, ha sido observada en el 0,4% en un estudio multicéntrico coordinado por LAMM et al con 2.602 pacientes randomizados (129), habiendo sobrevenido la muerte en 10 enfermos.

La dosis administrada de BCG intravesical es potencialmente letal si se

administra por vía intravenosa. Aunque dosis intravenosa de 1.000 mg han sido toleradas por monos (134), existe una considerable experiencia clínica en pacientes cancerosos en los que la administración intralesional ó intravesical de BCG puede provocar una sepsis fulminante e irreversible.

Han sido comunicados 35 fallecimientos entre más de 1.500 millones de vacunaciones para la profilaxis de la TBC en todo el mundo hasta 1.974 (135). Cerca del 90% de esas muertes ocurrieron en niños, y casi todos ellos tenían un defecto en la inmunidad celular.

En datos comparativos, mientras que sólo ocurrió una muerte entre 50 millones de pacientes inoculados con BCG para la profilaxis de la TBC, la tasa de mortalidad ascendió considerablemente cuando se administró BCG para el tratamiento del cáncer (1 fallecimiento entre 12.500 pacientes).

La característica más común asociada con la sepsis BCG es la absorción intravascular del microorganismo, hecho que ha sido identificado en más de 2/3 de los pacientes.

La cateterización traumática con sangrado o la administración de BCG en el transcurso de una cistitis provocan la absorción de la misma a través de un pared inflamada o un vaso abierto.

Así como se considera que la administración de un quimioterápico intravesical tras la resección transuretral del tumor vesical, puede aumentar la

efectividad del agente, con la BCG no sólo no es más efectiva, sino claramente tóxica. Por ello se recomienda esperar al menos 1 semana tras la resección transuretral para comenzar con el tratamiento intravesical con BCG (136).

El diagnóstico de sepsis por BCG no es difícil. Los enfermos, aunque no invariablemente, presentan fiebre alta, escalofríos e hipotensión. Pueden presentar, además, confusión mental, coagulación intravascular diseminada, depresión respiratoria, ictericia y leucopenia.

El cuadro clínico puede asemejarse en todo a una sepsis por Gram negativos. Los hemocultivos y los urocultivos son negativos, por lo que se impone un tratamiento ante la básica sospecha de sepsis por BCG.

Es apropiado el cubrir a los pacientes contra la sepsis por Gram negativos con antibióticos como las ampicilinas, aminoglucósidos y cefalosporinas de segunda y tercera generación, pero lo realmente adecuado y efectivo es tratar con rifampicina 600 mg/día e isoniazida 300 mg/día.

En el modelo animal la sepsis por BCG de fatales consecuencias parece ser claramente una reacción de hipersensibilidad, lográndose la óptima tasa de supervivencia (80%) con rifampicina, isoniazida y prednisolona (136).

1.10.5.2.4. REACCIONES ALERGICAS.

La artritis o la artralgia migratoria (0,5%) y el rash cutáneo (0,3%) se

consideran como reacciones alérgicas a la BCG (137).

Estas reacciones son tan raras que no ha sido desarrollado un protocolo de tratamiento, siendo controlados con isoniazida y la adición de un antihistamínico.

1.10.5.2.5. ABSCESOS.

La infección por BCG puede progresar y conducir a la formación de abscesos. La localización más frecuente de abscesos es el epidídimo, que en ocasiones ha precisado la orquiectomía.

El absceso renal ha sido comunicado en 2 enfermos con reflujo vesico-ureteral. Aunque el reflujo per se no ha sido considerado como una contraindicación para la terapia con BCG, estos pacientes tienen un riesgo acrecentado de infección sistémica, obstrucción ureteral y absceso renal.

La formación de abscesos puede ser observada como consecuencia de la administración percutánea ó intramuscular de la BCG.

Los abscesos subcutáneos responden a la evacuación quirúrgica más isoniazida, mientras que los abscesos profundos precisan además la rifampicina (132).

1.10.5.2.6. RETRACCION VESICAL.

Conociendo la propensión de la TBC genitourinaria a producir retracción vesical, es sorprendente que en el estudio multicéntrico coordinado por LAMM et al (129) sólo haya ocurrido en 6 pacientes (0,2%).

La mayoría de ellos habían seguido un tratamiento de mantenimiento con BCG y no habían tomado isoniazida profilácticamente.

La ausencia de retracción vesical en la experiencia de investigadores que habían usado isoniazida profilácticamente en aquellos pacientes que presentaron síntomas irritativos vesicales, sugiere que el uso de dicha droga reduce la incidencia de esta complicación.

1.10.5.3. COMPLICACIONES RARAS.

Algunas reacciones adversas asociadas con la BCG ocurren muy infrecuentemente. Es preciso hacer notar que muchas de ellas han sido comunicadas como publicaciones personales ó notas clínicas, razón por la cual su incidencia no puede ser estimada razonablemente.

1.10.5.3.1. COROIDITIS Y OTRAS ALTERACIONES OCULARES.

De entre los 610 pacientes tratados con BCG intravesical en los protocolos

del Southwest Oncology Group, solo 1 desarrolló coroiditis.

La complicación ocular más frecuente en los niños con la vacunación BCG es la conjuntivitis flictenular, seguida de la papilitis benigna, episcleritis, iridociclitis, coroiditis y periflebitis de la retina (135).

1.10.5.3.2. ADENOMA NEFROGENICO.

La asociación de adenoma nefrogénico o metaplasia adenomatosa de la vejiga ha sido observada tanto con inflamación crónica vesical como con carcinoma de células transicionales.

Tras inmunoterapia con BCG han sido publicados 2 casos, apareciendo como responsable la inflamación inducida por la BCG intravesical (138).

1.10.5.3.3. ANEURISMA MICOTICO.

La diseminación sistémica de la BCG puede desencadenar la aparición de un aneurisma micótico fundamentalmente en la aorta abdominal y en las arterias ilíacas. Tales aneurismas se han relacionado con tratamientos intralesionales de la BCG (139).

2. HIPOTESIS DE TRABAJO.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO.

Nos planteamos determinar la evolución de los carcinomas de células transicionales de vejiga de grado II y estadio A (pT1), a través de un estudio comparativo, aleatorio, controlado, paralelo y prospectivo, entre dos fármacos, Mitomicina C y BCG en instilaciones endovesicales tras la cirugía transuretral de exéresis del tumor.

La variabilidad en la elección del agente profiláctico a administrar, las diferencias observadas en cuanto a tolerancia, pauta de administración y coste, así como la disparidad de resultados obtenidos por los diferentes autores justifican sobradamente la puesta en marcha de esta línea de investigación.

El carcinoma urotelial superficial de la vejiga reúne todos los requisitos que debe cumplir cualquier enfermedad que sea el objetivo de un ensayo clínico: presenta una alta incidencia y prevalencia en la población general, especialmente en nuestra comunidad, tiene un coste social elevado, el nivel de evidencias científicas que sostiene su actual tratamiento no es el idóneo y representa una causa de mortalidad no desdeñable.

Por todo ello, y porque pensamos que con un tratamiento profiláctico bien dirigido podrían evitarse una buena parte de las recidivas que hoy intervenimos, hemos realizado el presente proyecto.

2.1 INTERROGANTES.

- ¿Presentan los pacientes intervenidos de carcinoma de células transicionales de vejiga grado II estadio A (pT1), tratados posteriormente con BCG intravesical una frecuencia menor de recidivas que los tratados con Mitomicina?.

- ¿Tienen los pacientes intervenidos y tratados con BCG una menor tendencia a hacerse infiltrantes que los tratados con Mitomicina?.

- ¿Tienen los tratados con BCG menor tendencia a aumentar el grado que los tratados con Mitomicina?.

- ¿Qué cambios hematológicos producen estos agentes farmacológicos?.

- ¿Qué tipo de tratamiento es mejor tolerado por el paciente?.

2.2 HIPOTESIS CONCEPTUAL Y OPERATIVAS.

- Los pacientes intervenidos mediante resección transuretral de un tumor de vejiga grado II y estadio A (pT1), tratados posteriormente con instilaciones endovesicales de BCG presentan un período libre de tumor similar a los tratados con Mitomicina.

- Los pacientes tratados con instilaciones endovesicales de BCG que fueron intervenidos de un tumor de células transicionales grado II estadio A (pT1), presentan un período libre de tumor no superior al 16% de los tratados con Mitomicina.

- En las recidivas presentadas en los sujetos tratados con Mitomicina no se observa un aumento de grado ó estadio con una frecuencia superior al 10% de los tratados con BCG.

- Los pacientes tratados con BCG presentan una tasa de abandono no superior al 10% de los tratados con Mitomicina.

- Los pacientes tratados con BCG presentan una frecuencia de efectos secundarios no superior al 10% de la de los tratados con Mitomicina.

2.3. OBJETIVOS CONCRETOS.

- Calcular y comparar los períodos libres de tumor en los pacientes con carcinoma vesical de células transicionales de grado II y estadio A (pT1) sometidos a tratamiento con resección transuretral y quimioprofilaxis endovesical con Mitomicina ó inmunoterapia endovesical con BCG.

- Determinar y comparar las frecuencias de aumento de grado y estadio en las recidivas de los enfermos tratados con ambos fármacos.

- Comparar las tasas de abandono y de efectos secundarios que presentan los pacientes durante los dos tratamientos.

3. MATERIAL.

3. MATERIAL.

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

3.1.1. POBLACION Y AMBITO.

Este estudio se desarrolla entre la población del Area Sur de Sevilla, 352.000 habitantes, que hayan padecido un tumor vesical tratado mediante resección transuretral en el Hospital Universitario N^a Sra. de Valme, cuya anatomía patológica fuera de grado II y estadio A (pT1).

En dicho Hospital se realizan un total de 208 resecciones transuretrales al año, de las que 127 corresponden a carcinoma vesical. De ellas, un total de 52 son de estadio infiltrativo pT1 (grado II estadio A).

Se define población diana como aquélla que haya acudido a este Centro desde el 1 de Enero de 1.991 hasta el 31 de Diciembre de 1.992, que pertenezca al Area Sur de Sevilla, con tumor vesical superficial, tratado mediante resección transuretral, con anatomía patológica de grado II estadio A (pT1). Esto representa una población de 104 sujetos.

3.1.2. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio aleatorio, controlado, paralelo y prospectivo. Una vez incluido el paciente en el estudio, se incorpora a un grupo y comienza una observación prospectiva por espacio de 2 años.

3.1.3. VARIABLES.

3.1.3.1. VARIABLES CONDICIONANTES PREVIAS.

Son la edad y el sexo de los pacientes, así como el tamaño, número, localización y aspecto del tumor una vez extirpado antes de su inclusión en el estudio.

3.1.3.2. VARIABLES DEL PROCESO.

Son el tipo de tratamiento que cada paciente reciba.

3.1.3.3. VARIABLES DE RESULTADO.

Son el período libre de tumor, la frecuencia de efectos secundarios, la tasa de abandonos, la frecuencia de aumento de grado y estadio, la localización, número, aspecto y tamaño de las recidivas, el recuento de leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas y los cultivos de orina.

3.1.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TIPO DE MUESTREO.

Dado que un 22% de los que reciben tratamiento con Mitomicina recidivarán en los próximos 2 años, para demostrar una diferencia del 16% en el período libre de tumor en 2 años entre los grupos tratados con Mitomicina C y BCG, con un error alfa del 0.05% y una potencia estadística del 79%, se requiere una muestra de 40 pacientes por cada grupo.

Este tamaño será suplementado con una proporción de seguridad del 10%.

Los pacientes se incluyen en dos grupos mediante un muestreo aleatorio simple sin reemplazo. Al ser la población finita, la probabilidad de que salga un elemento dependerá de los que fueron separados anteriormente para formar parte de la muestra y dejaron por lo tanto de formar parte de los seleccionables.

3.1.5. OBTENCION DE DATOS.

Previo a su inclusión en el estudio, a todos los sujetos se les realizó urografía excretora, ecografía, analítica de sangre que comprende hemograma, estudio de coagulación, bioquímica con función renal y hepática, analítica de orina con sedimento y urocultivo. Asimismo se practicó cistoscopia a todos los pacientes.

A los tres meses se practicó hemograma, cultivo de orina, citología urinaria y cistoscopia. Sólo al grupo de la BCG se practicó baciloscopia y cultivo de Micobacterias en medio de Lowenstein.

A los seis meses se practicó hemograma, cultivo de orina, citología urinaria, ecografía y cistoscopia. Sólo al grupo de la BCG se practicó baciloscopia y cultivo de Lowenstein.

A los nueve meses fueron obtenidos hemograma, cultivo de orina, citología urinaria y cistoscopia. Igual que en anteriores controles se procedió con los pacientes instilados con BCG.

A los doce meses, hemograma, cultivo de orina, citología urinaria, ecografía y cistoscopia. Nueva baciloscopia y Lowenstein a los enfermos del grupo de la BCG.

A los dieciocho meses, hemograma, cultivo de orina, citología urinaria, ecografía y cistoscopia. De igual forma que en anteriores controles se procedió con los pacientes tratados con BCG.

Por último, a los veinticuatro meses, se practicó hemograma, cultivo de orina, citología urinaria, ecografía y cistoscopia. Baciloscopia y Lowenstein en los enfermos tratados con BCG.

3.1.6. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

El modelo para la recogida de datos fue el siguiente:

APELLIDOS: NOMBRE: Hª N°:
EDAD: SEXO H: M: FICHA N°: GRUPO:

CISTOSCOPIA INICIAL

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION

TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:

ASPECTO

SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CISTOSCOPIA 3 MESES

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 0: 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION

NO: TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:

ASPECTO

SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CISTOSCOPIA 6 MESES

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 0: 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION

NO: TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:

ASPECTO

SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CISTOSCOPIA 9 MESES

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 0: 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION

NO: TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:

ASPECTO

SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CISTOSCOPIA 12 MESES

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 0: 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION

NO: TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:

ASPECTO

SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CISTOSCOPIA 18 MESES

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 0: 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION

NO: TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:

ASPECTO

SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CISTOSCOPIA 24 MESES

TAMAÑO < 1 CM: 1 CM: 2 CM: 3 CM: > 3 CM:

NUMERO 0: 1: 2: 3: MULTIPLE:

LOCALIZACION**NO: TRIGONO: DCHA: IZDA: POST: ANT: CUELLO:****ASPECTO****SUPERFICIAL:****INFILTRANTE:****CITOLOGIA 3 MESES****POSITIVA:****NEGATIVA:****CITOLOGIA 6 MESES****POSITIVA:****NEGATIVA:****CITOLOGIA 9 MESES****POSITIVA:****NEGATIVA:****CITOLOGIA 12 MESES****POSITIVA:****NEGATIVA:****CITOLOGIA 18 MESES****POSITIVA:****NEGATIVA:****CITOLOGIA 24 MESES****POSITIVA:****NEGATIVA:****ECOGRAFIA BASAL****TUMOR SI:****NO:****SUPERFICIAL: INFILTRANTE:**

ECOGRAFIA 6 MESES

TUMOR SI: NO:
SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

ECOGRAFIA 12 MESES

TUMOR SI: NO:
SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

ECOGRAFIA 18 MESES

TUMOR SI: NO:
SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

ECOGRAFIA 24 MESES

TUMOR SI: NO:
SUPERFICIAL: INFILTRANTE:

CLINICA BASAL

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

CLINICA 3 MESES

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

CLINICA 6 MESES

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

CLINICA 9 MESES

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

CLINICA 12 MESES

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

CLINICA 18 MESES

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

CLINICA 24 MESES

HEMATURIA SI: NO:
SIND. MICCIONAL SI: NO:

HEMOGRAMA BASAL

LEUCOCITOS: HEMATIES: HB: HTO: PLAQUETAS:
NEUTROFILOS: LINFOCITOS: MONOCITOS:
EOSINOFILOS: BASOFILOS:

HEMOGRAMA 3 MESES

LEUCOCITOS: HEMATIES: HB: HTO: PLAQUETAS:
NEUTROFILOS: LINFOCITOS: MONOCITOS:
EOSINOFILOS: BASOFILOS:

HEMOGRAMA 6 MESES

LEUCOCITOS: HEMATIES: HB: HTO: PLAQUETAS:
NEUTROFILOS: LINFOCITOS: MONOCITOS:
EOSINOFILOS: BASOFILOS:

HEMOGRAMA 12 MESES

LEUCOCITOS: HEMATIES: HB: HTO: PLAQUETAS:
NEUTROFILOS: LINFOCITOS: MONOCITOS:
EOSINOFILOS: BASOFILOS:

HEMOGRAMA 18 MESES

LEUCOCITOS: HEMATIES: HB: HTO: PLAQUETAS:
NEUTROFILOS: LINFOCITOS: MONOCITOS:
EOSINOFILOS: BASOFILOS:

HEMOGRAMA 24 MESES

LEUCOCITOS: HEMATIES: HB: HTO: PLAQUETAS:
NEUTROFILOS: LINFOCITOS: MONOCITOS:
EOSINOFILOS: BASOFILOS:

CULTIVO 3 MESES

POSITIVO: NEGATIVO:
E. COLI: PROTEUS: PSEUDOMONA: KLEBSIELLA:
ENTEROCOCO: OTROS:

CULTIVO 6 MESES**POSITIVO: NEGATIVO:****E. COLI: PROTEUS: PSEUDOMONA: KLEBSIELLA:****ENTEROCOCO: OTROS:****CULTIVO 9 MESES****POSITIVO: NEGATIVO:****E. COLI: PROTEUS: PSEUDOMONA: KLEBSIELLA:****ENTEROCOCO: OTROS:****CULTIVO 12 MESES****POSITIVO: NEGATIVO:****E. COLI: PROTEUS: PSEUDOMONA: KLEBSIELLA:****ENTEROCOCO: OTROS:****CULTIVO 18 MESES****POSITIVO: NEGATIVO:****E. COLI: PROTEUS: PSEUDOMONA: KLEBSIELLA:****ENTEROCOCO: OTROS:**

CULTIVO 24 MESES

POSITIVO: NEGATIVO:

E. COLI: PROTEUS: PSEUDOMONA: KLEBSIELLA:

ENTEROCOCO: OTROS:

BACILOSCOPIA 3 MESES

POSITIVA: NEGATIVA:

LOWENSTEIN POSITIVO: NEGATIVO:

BACILOSCOPIA 6 MESES

POSITIVA: NEGATIVA:

LOWENSTEIN POSITIVO: NEGATIVO:

BACILOSCOPIA 9 MESES

POSITIVA: NEGATIVA:

LOWENSTEIN POSITIVO: NEGATIVO:

BACILOSCOPIA 12 MESES

POSITIVA: NEGATIVA:

LOWENSTEIN POSITIVO: NEGATIVO:



BACILOSCOPIA 18 MESES**POSITIVA: NEGATIVA:****LOWENSTEIN POSITIVO: NEGATIVO:****BACILOSCOPIA 24 MESES****POSITIVA: NEGATIVA:****LOWENSTEIN POSITIVO: NEGATIVO:****RESECCION TRANSURETRAL****COMPLETA: INCOMPLETA:****1 TIEMPO: 2 TIEMPOS:****CUMPLIMIENTO INSTILACION****COMPLETO: INCOMPLETO:****ABANDONO NO: 1 MES: 2 MESES: 3 MESES:****6 MESES: 12 MESES:****EFFECTOS SECUNDARIOS 1º MES****NO: LOCALES:****GENERALES FIEBRE: RASH: OTROS:**

EFFECTOS SECUNDARIOS 2º MES

NO: LOCALES:
GENERALES FIEBRE: RASH: OTROS:

EFFECTOS SECUNDARIOS 3º MES

NO: LOCALES:
GENERALES FIEBRE: RASH: OTROS:

RECIDIVA 3 MESES

NO: 1ª: GRADO: ESTADIO:

RECIDIVA 6 MESES

NO: 1ª: 2ª: GRADO: ESTADIO:

RECIDIVA 9 MESES

NO: 1ª 2ª: 3ª: GRADO: ESTADIO:

RECIDIVA 12 MESES

NO 1ª: 2ª: 3ª: 4ª: GRADO: ESTADIO:

RECIDIVA 18 MESES

NO: 1ª: 2ª: 3ª: 4ª: 5ª: GRADO: ESTADIO:

RECIDIVA 24 MESES

NO: 1ª: 2ª: 3ª: 4ª: 5ª: 6ª: GRADO: ESTADIO:

3.1.7. CRITERIOS DE SELECCION.

Para su inclusión en el estudio se han establecido los siguientes criterios de selección a los pacientes de ambos grupos:

- Pacientes de ambos sexos no mayores de 80 años.**
- Pertenecientes al área de Sevilla.**
- Pacientes intervenidos mediante R.T.U. de Carcinoma de células transicionales, grado citológico II y con estadio infiltrativo T1 (G-II/A). Unicos ó múltiples, primarios ó recidivados.**
- Conformidad por escrito de los pacientes.**

3.1.8. CRITERIOS DE EXCLUSION.

De igual forma se han establecido los siguientes criterios de exclusión a los pacientes de ambos grupos:

- Hemograma y/o recuento de plaquetas alterado.**
 - Insuficiencia renal, valorada con determinaciones de urea y creatinina**
-

en sangre superiores a 0,50 mg/dl y 1,5 mg/dl respectivamente.

- Presencia de reflujo vesico-ureteral, valorado con cistografía y placa miccional.

- Coexistencia de Ca. in situ en la Biopsia Múltiple Normatizada (BMN).

- Concomitancia de tumor urotelial en el aparato urinario superior, valorado con urografía intravenosa.

- Tratamiento radioterápico vesical previo.

- Patología grave concomitante.

3.1.9. GRUPOS.

3.1.9.1. GRUPO 1. MITOMICINA C.

Este grupo lo componen 44 individuos afectados de tumor vesical pT1 (G-II/A) que fueron intervenidos mediante R.T.U.

Integran este grupo 44 pacientes, 2 mujeres (4.54%) y 42 varones (95.45%), con una media de edad de 62.69 años y un rango de 28 y 75 años. Antes del diagnóstico, todos los pacientes presentaban hematuria (100%) y 7

casos tenían un síndrome miccional (15.90%). La ecografía abdominal detectó la presencia de tumor vesical en 42 enfermos (95.45%), en dos, la ecografía fue negativa (4.54%). De los casos en los que la ecografía fue positiva, el radiólogo precisó el aspecto superficial en 40 enfermos (95.23%), e informó como de aspecto infiltrante en dos casos (4.76%).

Tras el examen cistoscópico previo a la intervención quirúrgica, se detectaron un total de 88 implantes tumorales, de los que 9 eran menores de un centímetro (10.22%), 24 eran de un centímetro (27.27%), 28 tenían un tamaño aproximado de dos centímetros (31.81%), 10 neoplasias eran de tres centímetros (11.36%) y 17 eran mayores de tres centímetros (19.31%).

En el grupo, 22 pacientes tenían un tumor único (50%), 11 enfermos tenían dos implantes tumorales (25%), 3 enfermos tenían tres tumores vesicales simultáneos (6.81%), 6 pacientes presentaban cuatro implantes (13.63%), un paciente cinco implantes (2.27%) y un paciente seis implantes (2.27%). La localización fue en 12 casos trigonal (13.63%), en 24 casos en cara lateral izquierda (27.27%), en 22 casos en la cara lateral derecha (25%), 13 implantes se localizaron en la cara posterior (14.77%), 7 tumores asentaban en la cara anterior (7.95%) y 10 tumores en el cuello vesical (11.36%).

El aspecto tras la cistoscopia fue superficial en 42 pacientes (95.45%) e infiltrante en dos enfermos (4.54%). Todos los pacientes fueron intervenidos de resección transuretral, lográndose la exéresis tumoral completa en un solo tiempo quirúrgico en los 44 casos (100%).

Tras la cirugía y previa randomización por cumplir todos los criterios de inclusión fueron incorporados al grupo 1 e instilados con mitomicina endovesical tal como se describe en el apartado de métodos.

3.1.9.2. GRUPO 2. BCG.

Componen este grupo 44 individuos, afectos de tumor vesical pT1 (G-II/A), que fueron intervenidos mediante R.T.U.

De los 44 pacientes, 4 son mujeres (9.09%) y 40 hombres (90.90%), con una media de edad de 63.47 años y un rango de 30 y 76 años. Todos los pacientes presentaban antes del diagnóstico hematuria (100%) coincidiendo con síndrome miccional en 6 pacientes (13.63%). La ecografía abdominal comprobó la presencia de tumor vesical en 41 pacientes (93.18%), no detectándolo en 3 pacientes (6.81%). Cuando la ecografía fue positiva, se informó como superficial en 39 pacientes (88.63%), y como infiltrante en 5 pacientes (11.36%).

Tras la cistoscopia previa a la RTU, se detectaron un total de 109 implantes tumorales, de los que 19 eran menores de un centímetro (17.43%), 27 eran de un centímetro (24.77%), 29 tenían un tamaño aproximado de dos centímetros (26.60%), 24 tumores eran de tres centímetros (22.01%), presentando 10 un tamaño mayor de tres centímetros (9.17%).

16 pacientes tenían un tumor único (36.36%), 11 enfermos tenían dos

implantes tumorales (25%), 4 pacientes tenían tres tumores vesicales simultáneos (9.09%), 11 tuvieron cuatro implantes (25%), mientras que 2 enfermos llegaron a los cinco implantes tumorales (4.54%).

La localización fue trigonal en 19 casos (17.43%), en 25 casos en cara lateral derecha (22.93%), 27 casos en cara lateral izquierda, 17 implantes en cara posterior (15.59%), 12 tumores asentaban en la cara anterior (11%) y 9 implantes lo hicieron en el cuello vesical (8.25%).

En la cistoscopia inicial el aspecto fue superficial en 39 pacientes (88.63%) e infiltrante en 5 enfermos (11.36%). Todo el grupo de pacientes fue sometido a resección transuretral, lográndose la exéresis tumoral en un solo tiempo quirúrgico en 40 casos (90.90%), haciéndolo en dos tiempos debido a su volumen tumoral en 4 pacientes (9.09%).

Una vez resecados los tumores y previa randomización por cumplir todos los criterios de inclusión fueron incorporados al grupo 2 e instilados con BCG intravesical como se describe en el apartado de métodos.

4. METODOS

4. METODOS.

4.1. RESECCION TRANSURETRAL.

Todos los pacientes del estudio, con carcinoma vesical de células transicionales estadio pT1 (G-II/A), fueron tratados mediante resección transuretral (R.T.U.).

4.1.1. INSTRUMENTAL.

En todas las resecciones transuretrales se utilizó resectoscopio STORZ ó WOLF, de lavado continuo, tipo IGLESIAS, calibre 25 Ch.

La óptica utilizada fue la HOPKINS II de 30°.

Para la resección y coagulación se utilizó aparato generador de corriente ERB para corte y coagulación.

Asas de corte y coagulación de tungsteno de 90°.

Como líquido de irrigación se empleó el agua estéril por su capacidad citolítica sobre las células tumorales desprendidas durante la resección transuretral.

Bomba de lavado continuo de irrigación-aspiración a fin de mantener presión constante en el interior de la vejiga durante la RTU.

Evacuador de ELLIK para la aspiración de fragmentos de resección.

Adaptación a la óptica del resectoscopio de una cámara de video para la transmisión de imágenes a un monitor de color.

4.1.2. TECNICA.

Una vez llena la vejiga con el agua de irrigación se procede a la resección propiamente dicha. En caso de tumores múltiples se comienza con los más pequeños, terminando por los de mayor tamaño, a fin de no enturbiar el medio y que pudieran pasar desapercibidos.

Se comienza la resección por la porción exofítica, para llegar de forma progresiva y ordenada a la base de implantación. Se extraen dichos fragmentos.

Posteriormente se procede a la profundización con corriente de corte en la base tumoral hasta identificar fibras musculares, extrayendo dichos fragmentos y remitiéndolos a Anatomía Patológica en frasco aparte de la porción exofítica.

Hemostasia de lecho tumoral y sus bordes con corriente de coagulación.

A continuación se lleva a cabo la Biopsia Múltiple Normatizada (BMN) con pinzas frías, tomada en cara lateral derecha, cara lateral izquierda, trigono, fondo vesical, cara anterior y uretra prostática, ésta última tomada con el asa del resector, remitiendo cada toma en frasco individualizado a Anatomía Patológica, a fin de despistar la presencia de Ca. in situ.

Colocación de sonda FOLEY-DUFOUR calibre 20 Ch de 3 vías con lavado continuo de suero fisiológico.

4.2. ANALITICA.

4.2.1. HEMATOLOGIA.

Para la realización del hemograma se utiliza el HEMALOG-8, que es un sistema totalmente automatizado de obtener un perfil hematológico. Una vez introducida en él la muestra de sangre, el instrumento nos da los resultados impresos de un modo secuencial y automático, en los términos convenientes de concentración, sobre un impreso previamente dividido en tres partes, sin contacto manual alguno, el perfil hematológico CBC (Counting Blood Cells), es decir, recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas, valor hematocrito y hemoglobina.

El recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas se efectúa en tres cámaras separadas con diafragmas de filtro para cada una de las tres funciones de

recuento. El principio de recuento empleado es el de iluminación de campo oscuro inverso de pequeño ángulo de un volumen de visión del flujo celular estrechamente definido. Un disco de campo oscuro evita que la luz llegue al detector, excepto cuando un hematíe, leucocito ó plaqueta dispersa parte del rayo luminoso de tal modo que éste pase a través del disco.

Para la determinación del hematocrito utiliza el sistema de centrífuga automatizada. Incorpora un tubo montado permanentemente en forma de J que gira sin cesar a unas 20.000 rpm alrededor de un eje situado en el extremo de la J. Cuando la válvula de entrada se abre, se inyecta en el extremo de la J un volumen lo bastante grande de sangre, el cual es forzado por la fuerza centrífuga hacia la base de la J para que empuje la muestra anterior previamente centrifugada. Después que la válvula de entrada se cierra y que la nueva muestra es centrifugada, un sistema óptico detecta la distancia entre la interfase capa cremosa-hematíes hasta la base de la J. A partir de esta cifra, el sistema calcula electrónicamente el hematocrito.

La determinación de la hemoglobina se efectúa por el método de la cianmetahemoglobina en un colorímetro de filtro de doble flujo introducido en uno de los canales. Con el fin de ajustar a los 60 segundos el tiempo de muestreo del sistema HEMALOG-8, el desarrollo de color de la muestra reactiva es catalizado por la exposición a la luz ultravioleta. Un osciloscopio controla los canales de recuento electrónicos; un registrador analiza continuamente el funcionamiento de todos los canales.

4.2.2. MICROBIOLOGIA.

4.2.2.1. UROCULTIVO.

RECIPIENTE: Envase estéril con cierre de tapón roscado, estando proscrito cualquier otro tipo de recipiente.

MOMENTO: es preferible la primera orina de la mañana o la obtenida al menos 3 horas después de la última micción.

TECNICA DE RECOGIDA: en el hombre retraer el prepucio y lavar con jabón el glande, no utilizando antisépticos. Recogida de la parte central de la micción, despreciando la primera y la última porciones. En la mujer separar labios mayores y lavar de adelante hacia atrás con gasa enjabonada. Secar el área genital con gasa estériles secas de adelante hacia atrás. Recogida, al igual que en el hombre, de la parte media de la micción.

VOLUMEN DE ORINA: de 1 a 10 ml.

TRANSPORTE: la muestra es remitida al laboratorio de Microbiología dentro de los 30 minutos siguientes a su recogida. Si ello no es posible, se transporta refrigerada a 4°C, admitiéndose un intervalo máximo de 8 horas entre su emisión y la recepción en laboratorio.

SIEMBRA: en placas de Petri, con asa calibrada de 0,01 ml en agar

sangre para recuento y en agar McConkey para aislamiento.

RECuento DE COLONIAS: para ser indicativo de infección urinaria se precisa que sea mayor de 100.000 colonias.

IDENTIFICACION Y ANTIBIOGRAMA: sistema VITEK (BIOMERIEUX) automatizado.

4.2.2.2. BACILOSCOPIA

Debe recogerse la primera orina de la mañana extraída por micción libre, después de una cuidadosa limpieza de genitales, despreciando la primera parte de la micción y recogiendo la correspondiente a la porción media, un volumen entre 30 y 50 ml, en envase estéril de boca ancha y tapón de rosca.

La eliminación de BAAR por la orina es, en general, discontinua, por lo que se deben procesar al menos tres muestras en días sucesivos.

Las extensiones se realizan a partir del sedimento obtenido en el procesamiento de descontaminación después del centrifugado (homogeneizado).

Se realiza la tinción de ZIEHL-NIELSEN con Fuchsina fenicada, alcohol etílico 95° (97 ml) ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y azul de metileno.

La interpretación se realiza con objetivo de inmersión (100X). Los Bacilos

Acido Alcohol Resistentes (BAAR) se tiñen de color rojo sobre fondo azul.

También se realiza la tinción de AURAMINA, con solución de Auramina, solución de contraste de Rojo de Thiazina y solución decolorante con alcohol etílico 70° (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml).

La interpretación de esta tinción se realiza con microscopio de luz UV, utilizando el objetivo 40X. Los BAAR se observan de color amarillo intenso (fluorescente), sobre fondo naranja.

Para la lectura de una baciloscopia se sitúa el objetivo correspondiente a la tinción realizada por el extremo del portaobjetos, recorriendo los campos microscópicos existentes a lo largo de una línea (aproximadamente 100 campos en la tinción de ZIEHL-NIELSEN), contando los BAAR encontrados.

4.2.2.3. CULTIVO DE MICOBACTERIAS.

Se utilizan medios de cultivo que sean selectivos y ricos en nutrientes. En el aislamiento primario se utilizan normalmente los medios sólidos, siendo los más empleados los de LOWENSTEIN-JENSEN y COLETOSOS.

El aislamiento de Micobacterias a partir de muestras clínicas requieren de un procedimiento de descontaminación que permita eliminar completamente la flora acompañante, permitiendo la supervivencia del mayor número posible de Micobacterias. Para dicho fin se emplea el método de KRASNOW, que utiliza

la acetilcisteína con el cloruro de benzalconio.

Para el procesamiento de la orina se centrifuga la totalidad de la muestra a 3.000 rpm durante 20-30 minutos. Se elimina el sobrenadante y se resuspende el sedimento en 5 ml de agua destilada estéril. Se añaden 5 ml de cloruro de benzalconio, dejándolo a continuación en reposo para que actúe el reactivo de descontaminación durante 30-60 segundos. Se añade tampón fosfato como neutralizante. Nueva centrifugación a 3.000 rpm durante 20 minutos.

Al sedimento resultante se le añade 1 ml de albúmina bovina, sembrándose a continuación en el medio sólido de LOWENSTEIN-JENSEN y COLETOSOS, con pipeta Pasteur 0,1 ml en cada uno de los medios.

A partir del aislamiento en medio de cultivo, el primer paso para la identificación es la realización de una tinción de ZIEHL-NIELSEN para confirmar que pertenece al género *Mycobacterium*.

La identificación se realiza mediante hibridación, con sonda de ADN.

La lectura se realiza en el lector automático LEADER.

Posteriormente se llevan a cabo las pruebas de sensibilidad y antibiograma por el método de las proporciones múltiples, que tiene en cuenta la concentración crítica, que viene definida para cada antibiótico y la proporción crítica, que se establece por el porcentaje de bacilos que han de crecer en un tubo que

contiene la concentración crítica para considerar la cepa resistente.

Se utiliza el MICOBIOGRAMA (BIOMERIEUX), que incluye dos testigos y dos concentraciones por antibiótico.

A partir del aislamiento de *M. tuberculosis* en medio de LOWENSTEIN-JENSEN, se introducen en tubos que se incuban a 35° en posición horizontal y con los tapones aflojados para que se seque la superficie de siembra.

La lectura se realiza a partir de 28 días de incubación.

Se cuentan el número de colonias que hay en las diluciones de los controles (número de bacilos viables), y en los tubos con antibióticos (número de bacilos resistentes).

Según el número de colonias observadas se deduce la proporción de bacilos resistentes, dicha proporción se compara con el valor de la proporción crítica, que se expresa en porcentajes.

Si la proporción de bacilos resistentes es inferior a la proporción crítica la cepa es SENSIBLE; si es superior la cepa es RESISTENTE.

4.3. ANATOMIA PATOLOGICA.

4.3.1. BIOPSIA.

El material biopsico se colocó en frascos con formol al 10%, y tras procesamiento convencional en parafina de la totalidad del material, fueron teñidas las secciones obtenidas con hematoxilina-eosina.

Para la descripción de los grados de diferenciación histológica se siguió la clasificación de G.H. FRIEDEL et al (140) que considera los siguientes grupos en lo que concierne al carcinoma de células transicionales:

a) **PAPILOMA:** lesión papilar constituida por un fino pedículo fibro-vascular revestido por células de epitelio transicional similares tanto citológica como arquitecturalmente a los de la mucosa vesical normal. El espesor del epitelio es de no más de seis capas de células. Las mitosis están ausentes y, si aparecen ocasionalmente, están en posición basal.

b) **CARCINOMA PAPILAR DE CELULAS TRANSICIONALES (GRADO I):** Lesión papilar cuyo pedículo fibro-vascular aparece revestido por células de epitelio transicional, siendo el espesor de más de seis capas de células, exhibiendo ligeras anormalidades tanto citológica como arquitecturalmente. Se aprecia discreto pleomorfismo nuclear, estando aumentada la relación núcleo-citoplasma, con ausencia de hipercromatismo y/o engrosamiento de membrana nuclear. Las mitosis son raras.

c) **CARCINOMA PAPILAR DE CELULAS TRANSICIONALES (GRADO II):** tendencia de las papilas a ser más cortas que en las lesiones de grado I, teniendo más ancho el pedículo fibro-vascular. Moderada alteración de la polaridad celular. La relación nucleocitoplasmática está aumentada, con hipercromatismo nuclear y engrosamiento de membrana nuclear. El pleomorfismo nuclear es obvio, observándose frecuentemente grandes nucleolos. Las mitosis son frecuentes, sobre todo en campos de gran aumento.

d) **CARCINOMA PAPILAR DE CELULAS TRANSICIONALES (GRADO III):** Notables anormalidades citológicas y arquitecturales. La polaridad está totalmente perdida, así como la diferenciación celular. El pleomorfismo nuclear es muy evidente y muy alta la relación nucleocitoplasmática. La membrana nuclear es irregular y generalmente engrosada, observándose acúmulos cromáticos. El índice mitótico es muy alto, presentándose frecuentemente formas abigarradas.

e) **CARCINOMA PLANO "IN SITU" (GRADO III):** la morfología celular es la misma que la descrita para el carcinoma papilar no invasivo, grado III. Puede coexistir con neoplasias papilares.

Para el estadiaje se empleó el sistema **JEWETT-STRONG-MARSHALL (43):**

ESTADIO 0: Tumor confinado a la mucosa, no invasivo.

ESTADIO A: Invasión de lámina propia y submucosa.

ESTADIO B:: Invasión de muscular superficial (B1).

Invasión de muscular profunda (B2).

ESTADIO C: Invasión de grasa perivesical.

ESTADIO D: Metástasis en ganglios linfáticos regionales (D1). Metástasis a distancia (D2).

4.3.2. CITOLOGIA.

Las orinas recogidas correspondían a la segunda micción de la mañana, conservándose en alcohol al 50% en volumen similar al recibido. Fueron procesadas mediante citocentrifugación (CYTOSPIN 2 de SHANDON) y las secciones teñidas según técnica de PAPANICOLAU.

Los diagnósticos citológicos se basaron en la terminología empleada por MURPHY (61), así como en los criterios de NAFE y cols. (141):

CITOLOGIA NEGATIVA (incluye células reactivas).

CELULAS ATIPICAS: significado incierto.

CELULAS DISPLASICAS.

CELULAS NEOPLASICAS: Neoplasia de bajo grado.**Neoplasia de alto grado.**

Correlacionándolo con la definición histológica empleada (FRIEDEL) respecto a los carcinomas uroteliales, las neoplasias de bajo grado incluyen los papilomas y los carcinomas papilares grado I, mientras que las de alto grado se corresponden con los grados histológicos II y III.

En cuanto a las características citológicas de la orina de las neoplasias uroteliales de bajo y alto grado, se expresaron según el siguiente esquema:

	BAJO GRADO	ALTO GRADO
CELULAS		
Disposición	Papilas	Aisladas
Tamaño	Aumentado, uniforme	Aumentado, variable
Número	Mínimo	Variable
Citoplasma	Homogéneo	Variable
Relación N/C	Aumentada	Aumentada
NUCLEOS		
Posición	Excéntricos	Excéntricos
Tamaño	Agrandados	Variable
Morfología	Variable	Variable
Bordes	Irregulares	Irregulares
Cromatina	Fina	Grosera
Nucléolos	Pequeños, ausentes	Variable

4.4. INSTILACIONES VESICALES.

Entre la 2ª y la 3ª semana post-RTU, el paciente es remitido a la Consulta Externa de Urología para ser sometido al programa de instilaciones establecido así como a su seguimiento.

Previamente a las instilaciones se comprueba la no existencia de reflujo vesico-ureteral post-R.T.U. mediante la práctica de cistografía con placa miccional.

Con el paciente en posición decúbito supino, se realiza limpieza del glande con cloruro de benzalconio al 0,1%. Posteriormente se realiza cateterismo vesical con sonda tipo NELATON calibre 12 Ch, lubricada con gel de xilocaína, poniendo especial énfasis en que ésta no sea una maniobra forzada ni traumática.

Se evacua el contenido vesical y se instila el citostático que corresponda (Mitomicina ó BCG), seguida de 50 cc. de suero fisiológico.

Los enfermos del grupo 1, correspondientes a Mitomicina, fueron instilados a dosis de 40 mg de MITOMYCIN-C disueltos en 50 cc de suero fisiológico, a razón de una instilación semanal durante 8 semanas, a las que siguieron una instilación mensual durante 10 meses.

Los enfermos del grupo 2, correspondientes a la BCG, fueron tratados mediante instilación de IMMUCYST CONNAUGHT a dosis de 81 mg (peso seco, equivalentes a 120 mg) disueltos en 50 cc de suero fisiológico, a razón de una instilación semanal durante 6 semanas consecutivas, seguidas de una instilación mensual hasta completar 1 año.

Seguidamente se recomienda al paciente retenga en vejiga el contenido de la instilación, a ser posible, por un espacio de 2 horas, procurando cambiar de posición con objeto de que toda la superficie vesical sea bañada por el citostático.

Si el paciente presentó recidiva tumoral durante el período correspondiente a las instilaciones ó durante el período de seguimiento, se practicó nueva RTU de la recidiva. Si el estudio histopatológico demostró que se trataba de tumor de células transicionales de igual o menor estadiaje que el primario, el paciente reanudó ciclos de instilaciones con el mismo citostático con que venía tratándose. Si la recidiva fuera tras la RTU de mayor grado ó estadio infiltrativo, el paciente quedaría fuera del estudio.

4.5. CISTOSCOPIA.

Se realizó con cistoscopio rígido STORZ calibre 15 Ch.

Con el paciente en posición de litotomía se limpia meato uretral con

cloruro de benzalconio al 0,1%, procediéndose a inyectar en uretra gel de xilocaína que se mantiene en la misma con la colocación de pinza de CUNNINGHAM en el pene, durante 3 a 5 minutos a fin de que la endoscopia sea lo menos molesta posible.

Aplicando al cistoscopio óptica foroblicua de 30° se procede a realizar uretrocistoscopia bajo visión directa. En caso necesario, se intercambia óptica por la de 70° con objeto de visualizar toda la superficie vesical.

La cistoscopia se realizó, como queda reflejado en la hoja de recogida de datos, a los tres, seis, nueve, doce, dieciocho y veinticuatro meses contados a partir de la resección transuretral de la neoplasia vesical.

4.6. ANALISIS ESTADISTICO.

Como fichero para almacenar la historia, seguimiento, control y evolución de los pacientes, se empleó el programa informático DBASE-III, el cual almacena y suministra información instantánea sobre cualquiera de los parámetros de la hoja de recogida de datos, permitiendo la creación de filtros para seleccionar grupos de enfermos con características comunes.

Para la evaluación estadística de los resultados obtenidos, se empleó el programa R-SIGMA como herramienta de ayuda para la organización de los datos y su análisis. Como test estadístico para evaluar los diferentes resultados

durante el tratamiento entre los dos grupos de pacientes, se empleó la T de STUDENT en las variables cuantitativas y una comparación de proporciones en el caso de variables cualitativas. Para comparar las sucesivas cifras de los controles hematológicos en un mismo grupo se utilizó un análisis de la varianza para un factor repetido, y para evaluar el grado de significación estadístico se utilizó el test de grupos múltiples de NEWMAN-KEULS.

5. RESULTADOS.

5. RESULTADOS.

5.1. GRUPO 1. MITOMICINA C.

5.1.1. RECIDIVAS TUMORALES.

En este grupo de 44 pacientes, se detectaron un total de 12 recidivas en los veinticuatro meses de seguimiento, que se produjeron en 10 pacientes; es decir un 27.27% de los enfermos presentaron una recidiva tumoral durante el tratamiento con Mitomicina C endovesical en los meses inmediatamente después a este tratamiento.

Las 12 recidivas correspondieron a 17 implantes tumorales, de los que 6 implantes (35.29%) fueron menores de un centímetro, 10 tumores (58.82%) tenían un tamaño aproximado de un centímetro y 1 tumor (5.88%) era mayor de tres centímetros (Figura 1).

Se realizaron un total de 12 biopsias múltiples normatizadas (B.M.N.) coincidiendo con la RTU de la recidivas tumorales, resultando todas ellas negativas.

1 recidiva (8.33%) se produjo a los tres meses, 4 recidivas (33.33%) a los

seis meses, 6 recidivas (50%) a los doce meses y 1 recidiva (8.33%) a los veinticuatro meses (Figura 2).

El aspecto de las recidivas fue según el endoscopista superficial en 11 casos (91.66%) e infiltrante en 1 caso (8.33%), concordando en todos los casos (100%) la impresión del endoscopista con el resultado del estudio histopatológico posterior a la intervención.

El grado e infiltración de la recidiva tumoral fue en 7 casos (58.33%) G-I/A, en 4 casos G-II/A (33.33%) y en 1 caso (8.33%) G-III/B (Figura 3).

La localización de los nuevos implantes tumorales fue en 5 casos (29.41%) en la cara lateral derecha, en 2 casos (11.76%) en el trígono, en 4 casos (23.52%) en la cara lateral izquierda, en 2 casos (11.76%) en la cara vesical posterior, en 3 casos (17.64%) en la cara anterior y en 1 caso (5.88%) en el cuello vesical (Figura 4).

5.1.2. ECOGRAFIA.

Los 168 controles ecográficos realizados a los pacientes de este grupo detectaron un total de 9 recidivas, siendo 159 exploraciones (94.64%) informadas como negativas de tumor vesical. Se produjeron 2 falsos positivos (1.19%) y 1 falso negativo (0.59%).

El aspecto de la recidiva según el ecografista fue superficial en 8 casos e infiltrante en 1 caso, existiendo en los siete casos que eran verdaderos positivos una concordancia completa con los informes histopatológicos.

5.1.3. CITOLOGIA.

Se practicaron un total de 253 controles citológicos urinarios en este grupo. 7 informes (2.76%) correspondieron a positivos para células neoplásicas y 246 informes (97.23%) fueron negativos. Se produjeron 5 falsos negativos y ningún falso positivo (Figura 5).

5.1.4. PARAMETROS HEMATOLÓGICOS.

El hematocrito de los pacientes previo a la inclusión en el estudio fue de 42.0% con una desviación standard de 5.9; a los tres meses presentaban un hematocrito de 42.5% con 3.2 de desviación; a los seis meses tuvieron un hematocrito del 43.3% con 3.1 de desviación; las cifras a los doce meses fueron de 42.6% con 4.2 de desviación standard; a los dieciocho meses, del 43.0% con 3.6 de desviación y por fin, a los veinticuatro meses, del 43.3% con 3.8 de desviación standard. Un análisis de la varianza con test de grupos múltiples demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas (Figura 6).

El número de hematíes inicial fue de 4716923 por milímetro cúbico con una desviación de 603141; a los tres meses, el recuento de hematíes era de 4743076 con desviación de 630270; a los seis meses, de 4838461 con desviación standard de 412958; en el control de los doce meses las cifras eran de 4782051 con 529215 de desviación standard; a los dieciocho meses, de 4827435 con 482328 de desviación standard, y, a los veinticuatro meses, de 4816923 con 435800 de desviación. El análisis de la varianza y el posterior test de grupos múltiples no demostró diferencias entre ninguno de los valores del recuento de hematíes (Figura 7).

Las cifras de hemoglobina en los pacientes de este grupo al inicio del estudio eran de 14.12 g/dl con 2.13 de desviación standard; a los tres meses arrojaban unos resultados de 14.11 g/dl con 1.30 de desviación; a los seis meses, de 14.32 g/dl con una desviación de 1.22; a los doce meses presentaban una hemoglobina de 14.11 g/dl, con 1.41 de desviación; a los dieciocho meses la hemoglobina era de 14.26 con 1.19 de desviación y, por fin, a los veinticuatro meses, las cifras de hemoglobina en sangre eran de 14.45 con 1.48 de desviación standard. El análisis de la varianza y el test de grupos múltiples demostró que no existían diferencias en los sucesivos controles (Figura 8).

El recuento plaquetario al inicio del estudio en los pacientes tratados con Mitomicina C era de 216128 por milímetro cúbico, con una desviación de 52649; a los tres meses, era de 219307 con 56025 de desviación; a los seis meses, de 219307 con 56205 de desviación; a los doce meses, el recuento plaquetario era de 207417 con 62165 de desviación; en el control de los dieciocho meses el

recuento fue de 213589 con una desviación de 50774 y, finalmente, a los veinticuatro meses, el número de plaquetas fue de 215358 con una desviación standard de 57509. No hubo diferencias entre estos recuentos según estableció el análisis de la varianza y la comparación de grupos múltiples (Figura 9).

El número total de leucocitos al inicio fue de 8207 por milímetro cúbico, con 2062 de desviación; a los tres meses, el recuento total fue de 8338 con una desviación de 2307; a los seis meses, era de 7574 con 2617 de desviación; el número de leucocitos en el control de los doce meses fue de 7652 con una desviación de 2247; a los dieciocho meses, era de 7181 con desviación de 2316 y, finalmente, a los veinticuatro meses, de 7737 con desviación de 1806. No hubo diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la varianza (Figura 10).

Dentro de la fórmula leucocitaria, el recuento de neutrófilos al comenzar el estudio fue en los pacientes de este grupo de 5118 por milímetro cúbico, con una desviación de 1879; a los tres meses era de 5271 con 2058 de desviación; a los seis meses, fue de 4523 con 2042 de desviación standard; a los doce meses, de 4562 con una desviación de 1573; a los dieciocho meses, de 4296 con 1707 de desviación, y, finalmente, a los veinticuatro meses, de 4753 con desviación standard de 1628. El análisis de la varianza demostró significación estadística entre el recuento realizado a los tres y dieciocho meses, ofreciendo el test de grupos múltiples una $p < 0.05$ (Figura 11).

Las cifras de linfocitos al inicio del estudio eran de 2352 por milímetro

cúbico, con 820 de desviación; a los tres meses eran de 2331 con 949 de desviación standard; a los seis meses, el recuento de linfocitos en sangre era de 2171 con desviación de 735; a los doce meses, era de 2225 con 857 de desviación standard; en el control de los dieciocho meses los valores eran de 2090 con una desviación de 750, y, el último control, a los veinticuatro meses, presentaba una media del recuento de linfocitos de 2150 con una desviación standard de 727. No hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 12).

El recuento de monocitos fue en un primer control de 508.8 por milímetro cúbico, con una desviación de 219; a los tres meses era de 488.5 con 215 de desviación; a los seis meses, de 544.3 con 216 de desviación standard; a los doce meses, de 525.1 con 213 de desviación; a los dieciocho meses, de 514 con 202 de desviación y, por fin, a los veinticuatro meses de seguimiento, el recuento de monocitos en sangre era de 525.7 con una desviación standard de 152. No existieron diferencias significativas (Figura 13).

Respecto a los eosinófilos en sangre, los valores al inicio fueron de 132.7 por milímetro cúbico, con 115 de desviación; a los tres meses, de 156.5 con una desviación de 146; a los seis meses, de 228.3 con 165 de desviación standard; a los doce meses, de 230.2 con una desviación de 209; a los dieciocho meses, de 218.1 con 217 de desviación y, a los veinticuatro meses, de 205.9 con 163 de desviación standard. El análisis de la varianza no demostró diferencias significativas (Figura 14).

Los basófilos en sangre en un primer control arrojaron una cifra de 58.4

por milímetro cúbico, con 61 de desviación standard; a los tres meses, los controles fueron de 50.8 con 51 de desviación; a los seis meses, de 65.2 con 56 de desviación; a los doce meses, de 62.7 con 60 de desviación; a los dieciocho meses, de 56.4 con desviación standard de 34. A los veinticuatro meses los controles fueron de 53.9 con 34.2 de desviación standard. Tampoco en esta ocasión se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 15).

5.1.5. CLINICA.

Los síntomas clínicos que presentaron los pacientes durante los veinticuatro meses de seguimiento fueron principalmente los derivados de un síndrome miccional, que lo presentaron 43 casos a los tres meses (100%, ya que en este control quedaban 43 pacientes), 38 casos a los seis meses (90.47%, porque quedaban 42 pacientes), 37 casos a los nueve meses (88.09%), 31 casos a los doce meses (73.80%), 13 casos a los dieciocho meses (30.95%), y 7 casos a los veinticuatro meses (16.66%). El análisis estadístico demostró una reducción significativa de la frecuencia del síndrome miccional a partir de los dieciocho meses respecto a los anteriores controles ($p < 0.05$), diferencia que se siguió observando a los veinticuatro meses respecto de los controles a los tres, seis, nueve y doce meses ($p < 0.05$) (Figura 16).

La hematuria estuvo presente en 2 casos (4.36%) a los seis meses, en 1 caso (2.38%) a los nueve meses, en 1 caso (2.38%) a los doce meses y en 1 caso (2.38%) a los veinticuatro meses. En 4 ocasiones correspondió a una recidiva

tumoral, no confirmándose la presencia de tumor en 1 caso (Figura 17).

5.1.6. CULTIVO URINARIO.

Los cultivos urinarios practicados a los tres meses de tratamiento con Mitomicina C fueron positivos en 14 pacientes y negativos en 29 enfermos. Los gérmenes implicados fueron E. Coli en 9 casos, Pseudomona en 1 caso, Klebsiella en 1 caso, Enterococo en 1 caso y otros gérmenes menos frecuentes en 2 casos.

A los seis meses, los cultivos fueron positivos en 9 pacientes y negativos en 33 casos. Los gérmenes responsables fueron E. Coli en 7 casos, Klebsiella en 1 caso y otros gérmenes en 1 caso.

A los nueve meses, 4 cultivos fueron positivos y 38 negativos, 1 infección por E. Coli, 2 por Klebsiella y 1 por Enterococo.

A los doce meses, 6 cultivos positivos y 36 negativos, de los cuales 4 positivos a E. Coli, 1 a Enterococo y 1 a otros gérmenes.

A los dieciocho meses, 2 cultivos positivos y 40 negativos; los dos cultivos positivos correspondieron a Klebsiella.

A los veinticuatro meses, 3 cultivos positivos y 39 negativos, 1 positivo a

E. Coli, 1 positivo a Enterococo y 1 positivo a otros gérmenes (Figuras 18 y 19).

Los tamaños muestrales fueron pequeños para permitir la evaluación estadística de los positivos y de los distintos gérmenes, no habiendo diferencias significativas entre el número de cultivos negativos en los sucesivos controles.

5.1.7. EFECTOS SECUNDARIOS.

Respecto a los efectos secundarios, todos los pacientes mostraron efectos secundarios locales en el primer mes de instilación; de la misma forma, todos los pacientes mostraban efectos secundarios locales en los dos meses posteriores con el tratamiento endovesical con Mitomicina C.

En cuanto a los efectos secundarios generales, 2 pacientes presentaron fiebre en el primer mes, 1 paciente tuvo fiebre en el segundo mes y ninguno presentaba fiebre al tercer mes. El rash cutáneo estaba presente en 6 pacientes en el primer mes, 17 pacientes lo presentaban al segundo mes de instilación y 16 pacientes al tercer mes (Figura 20).

No se observaron otros efectos secundarios de mayor importancia durante el tratamiento endovesical con Mitomicina C.



5.1.8. CUMPLIMIENTO Y ABANDONO.

De los 44 pacientes que comenzaron el estudio, un enfermo abandonó el seguimiento al tercer mes sin que conociéramos las causas de su abandono, ya que no acudió a los sucesivos controles, no pudiendo ser localizado. Un paciente falleció de un accidente vasculo-cerebral a los seis meses de tratamiento sin que se demostrase relación con la medicación endovesical administrada ni signos de recidiva tumoral en vejiga.

El paciente que aumentó el grado y estadio tumoral en su recidiva (G-III/B), la presentó en el control de los veinticuatro meses, siendo con posterioridad tributario de cistectomía radical (Figura 22).

Los pacientes que recidivaron durante el tratamiento con Mitomicina C fueron reintroducidos en el protocolo de instilación una vez reseca su tumoración, ya que ninguno superó en estadio y grado el tumor de origen, como se especificó en el apartado de metodología.

El resto de los pacientes cumplieron todas y cada una de las sesiones de instilación y los posteriores controles analíticos, ecográficos y endoscópicos.

5.1.9. PERIODO LIBRE DE TUMOR.

Los pacientes tratados con instilaciones endovesicales de Mitomicina C

presentaron un período libre de tumor de 20.384 meses, con una desviación standard de 6.88 meses (Figura 23).

5.2. GRUPO 2. BCG.

5.2.1. RECIDIVAS TUMORALES.

En este grupo de 44 pacientes, se detectaron un total de 22 recidivas en los veinticuatro meses de seguimiento, que se produjeron en 13 pacientes. Es decir, un 29.54% de los enfermos presentaron una recidiva tumoral durante el tratamiento con BCG endovesical en los meses inmediatamente después a este tratamiento.

Las 22 recidivas correspondieron a 36 implantes tumorales, de los que 12 implantes (33.33%) fueron menores de un centímetro, 17 tumores (47.22%) tenían un tamaño aproximado de un centímetro y 7 tumores (19.44%) eran de dos centímetros (Figura 1).

Se realizaron 23 biopsias múltiples normatizadas para mapeo del urotelio coincidiendo con la RTU de las recidivas tumorales, siendo todas ellas negativas.

Se produjeron 8 recidivas (36.36%) a los seis meses, 8 recidivas (36.36%) a los doce meses, 3 recidivas (8.33%) a los dieciocho meses y 3 recidivas (8.33%) a los veinticuatro meses (Figura 2).

El aspecto de las recidivas fue en opinión del endoscopista superficial en los 22 casos (100%), concordando en 21 casos (95.45%) la impresión del endoscopista con el resultado del estudio histopatológico posterior a la intervención. En un caso el tumor era infiltrante, pero en la cistoscopia se informó como superficial.

El grado y estadio infiltrativo de la recidiva tumoral fue en 11 casos (50%) G-I/A, en 10 casos (45.45%) fue G-II/A y en 1 caso (4.54%) aumentó el grado y estadio tumoral, presentando una recidiva G-III/B (Figura 3).

La localización de los nuevos implantes tumorales fue en 8 casos (22.22%) en la cara lateral derecha, en 1 caso (2.77%) en el trígono, en 9 casos (25%) en la cara lateral izquierda, en 8 casos (22.22%) en la cara vesical posterior, en 9 casos (25%) en la cara anterior y en 1 caso (2.77%) en el cuello vesical (Figura 4).

5.2.2. ECOGRAFIA.

Los 160 controles ecográficos realizados a los pacientes de este grupo detectaron un total de 14 recidivas, siendo 146 exploraciones (91.25%)

informadas como negativas de tumor vesical. No se produjeron falsos positivos (0%) y existieron 8 falsos negativos (22.22%).

El aspecto de la recidiva según el ecografista fue superficial en 14 casos, habiendo concordancia entre el aspecto ecográfico y el informe histopatológico en 13 casos. En 1 caso el ecografista informó como superficial un tumor que era infiltrante tras el análisis histopatológico.

5.2.3. CITOLOGIA.

Se practicaron un total de 241 controles citológicos urinarios en este grupo. En 5 informes (2.07%) correspondieron a positivos para células neoplásicas y 236 informes (98.34%) fueron negativos. Se produjeron 18 falsos negativos y 1 falso positivo (Figura 5).

5.2.4. PARAMETROS HEMATOLOGICOS.

El hematocrito de los pacientes previo a la inclusión en el estudio fue de 45.0%, con una desviación standard de 5.6; a los tres meses presentaban un hematocrito del 43.6% con 5.8 de desviación; a los seis meses tuvieron un hematocrito del 44.8% con 6.1 de desviación. Las cifras a los doce meses fueron de 44.3% con 4.9 de desviación standard; a los dieciocho meses, del 43.6% con 7.4 de desviación y, finalmente, a los veinticuatro meses, del 43.7% con 6.4 de

desviación standard. Un análisis de la varianza con test de grupos múltiples demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas (Figura 6).

El número de hematíes inicial fue de 4864000 por milímetro cúbico, con una desviación de 492229, a los tres meses el recuento de hematíes era de 4708229 con desviación de 752792; a los seis meses de 4912571 con desviación standard de 653305; en el control de los doce meses las cifras eran de 4962017 con 510160 de desviación standard; a los dieciocho meses, de 4834571 con 607033 de desviación standard y a los veinticuatro meses, de 4671428 con 491720 de desviación. El análisis de la varianza y el posterior test de grupos múltiples no demostró diferencias entre ninguno de los valores del recuento de hematíes (Figura 7).

Las cifras de hemoglobina en los pacientes de este grupo al inicio del estudio eran de 15.05 g/dl con 1.91 de desviación standard; a los tres meses arrojaban unos resultados de 14.51 g/dl con 2.26 de desviación; a los seis meses, de 14.94 g/dl con una desviación de 2.09. A los doce meses presentaban una hemoglobina de 14.88 g/dl con 1.91 de desviación; a los dieciocho meses la hemoglobina era de 14.53 g/dl con 2.61 de desviación, y, finalmente, a los veinticuatro meses, las cifras de hemoglobina en sangre eran de 14.69 g/dl con 2.37 de desviación standard. El análisis de la varianza y el test de grupos múltiples demostró que no existían diferencias en los sucesivos controles (Figura 8).

El recuento plaquetario al inicio del estudio en los pacientes tratados con

BCG era de 239314 por milímetro cúbico, con una desviación de 58237; a los tres meses, era de 231971 con 58393 de desviación; a los seis meses, de 234257 con 74752 de desviación. En el control de los doce meses el número de plaquetas era de 234371, con una desviación standard de 58164; en el control de los dieciocho meses el recuento fue de 228914 con una desviación de 59895, y, para concluir, a los veinticuatro meses, el número de plaquetas fue de 243601 con una desviación standard de 52799. No hubo diferencias significativas entre estos recuentos según estableció el análisis de la varianza y la comparación de grupos múltiples (Figura 9).

El número total de leucocitos al inicio fue de 7969 por milímetro cúbico, con 1893 de desviación; a los tres meses, el recuento total fue de 8421 con una desviación de 2307; a los seis meses, era de 8336 con 2585 de desviación; el número de leucocitos en el control de los doce meses fue de 8074 con una desviación de 2143; a los dieciocho meses, era de 8078 con desviación de 2275 y por fin, a los veinticuatro meses, de 8101 con desviación de 2097. No hubo diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la varianza (Figura 10).

Dentro de la fórmula leucocitaria, el recuento de neutrófilos al comenzar el estudio fue en los pacientes de este grupo de 4805 por milímetro cúbico, con una desviación de 1369; a los tres meses era de 5282 con 1998 de desviación; a los seis meses, fue de 5172 con 2009 de desviación standard; a los doce meses, de 4781 con una desviación de 1515, a los dieciocho meses, de 4945 con 1736 de desviación y, finalmente, a los veinticuatro meses, de 4738 con desviación

standard de 1713. El análisis de la varianza no demostró significación estadística (Figura 11).

Las cifras de linfocitos al inicio del estudio eran de 2407 por milímetro cúbico, con 756 de desviación; a los tres meses eran de 2360 con 941 de desviación standard; a los seis meses, el recuento de linfocitos en sangre era de 2402 con desviación de 778; a los doce meses, era de 2557 con 850 de desviación standard; en el control de los dieciocho meses los valores eran de 2368 con una desviación de 771, y el último control a los veinticuatro meses presentaba una media del recuento de linfocitos de 2435 con una desviación standard de 814. No hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 12).

El recuento de monocitos fue en un primer control de 436.3 por milímetro cúbico, con una desviación de 240; a los tres meses era de 514.9 con 204 de desviación; a los seis meses, de 495.7 con 239 de desviación standard; a los doce meses, de 456.1 con 172 de desviación; a los dieciocho meses, de 481.8 con 260 de desviación y, finalmente, a los veinticuatro meses de seguimiento, el recuento de monocitos en sangre era de 459.9 con una desviación standard de 251. No existieron diferencias significativas (Figura 13).

Respecto a los eosinófilos en sangre, los valores al inicio fueron de 139.0 por milímetro cúbico, con 169 de desviación; a los tres meses, de 118.2 con una desviación de 124; a los seis meses, de 130.9 con 103 de desviación standard; a los doce meses, de 135.1 con una desviación de 97; a los dieciocho meses, de 167.0 con 176 de desviación y, a los veinticuatro meses, de 121.0 con 116 de

desviación standard. El análisis de la varianza no demostró diferencias significativas (Figura 14).

Los basófilos en sangre en un primer control arrojaron una cifra de 65.4 por milímetro cúbico, con 61 de desviación standard; a los tres meses, los controles fueron de 35.7 con 39 de desviación; a los seis meses, de 53.2 con 49 de desviación; a los doce meses, de 54.7 con 49 de desviación; a los dieciocho meses fueron de 49.2 con una desviación de 39 y a los veinticuatro meses de 36.8 con desviación de 32. Tampoco en esta ocasión se encontraron diferencias significativas (Figura 15).

5.2.5. CLINICA.

Los síntomas clínicos que presentaron los pacientes tratados con BCG endovesical durante el seguimiento fueron principalmente los derivados de un síndrome miccional, que presentaron 41 casos a los tres meses (100%, ya que en este control quedaban 41 pacientes), 40 casos a los seis meses (97.56%), 38 casos (92.68%) a los nueve meses, 24 casos a los doce meses (58.53%), 12 casos a los dieciocho meses (29.26%) y 5 casos (12.19%) a los veinticuatro meses. El análisis estadístico demostró disminución significativa de la frecuencia del síndrome miccional a partir de los dieciocho meses respecto a los anteriores controles ($p < 0.05$), diferencia que se siguió observando a los veinticuatro meses respecto de los controles a los tres, seis, nueve y doce meses ($p < 0.05$) (Figura 16).

La hematuria estuvo presente en 1 caso a los tres meses (2.43%), 2 casos a los seis meses (4.87%), en 1 caso a los nueve meses (2.43%), en 3 casos (7.31%) a los doce meses, 2 casos a los dieciocho meses (4.87%) y en 3 casos (7.31%) a los veinticuatro meses. En 10 casos (24.39%) correspondió a una recidiva tumoral, no confirmándose la presencia de tumor en 2 casos (4.87%) (Figura 17).

5.2.6. CULTIVO URINARIO.

Los cultivos urinarios practicados a los tres meses de tratamiento con BCG fueron positivos en 15 pacientes y negativos en 26 enfermos. Los gérmenes implicados fueron E. Coli en 12 casos, Proteus en 1 caso y Klebsiella en 2 casos.

A los seis meses, los cultivos fueron positivos en 3 pacientes y negativos en 38 casos. El germen responsable fue la E. Coli en los 3 casos.

A los nueve meses, 4 cultivos fueron positivos y 36 negativos, 1 infección por E. Coli, 1 por Klebsiella y 2 por Enterococo.

A los doce meses, 3 cultivos positivos y 37 negativos, los 3 positivos a E. Coli.

A los dieciocho meses, 3 cultivos positivos y 37 negativos; 2 cultivos positivos a E. Coli y 1 a Klebsiella.

A los veinticuatro meses, 2 cultivos positivos y 38 negativos, los 2 positivos a E. Coli (Figuras 18 y 19).

Los tamaños muestrales fueron pequeños para permitir la evaluación estadística de los positivos y de los distintos gérmenes, no habiendo diferencias significativas entre el número de cultivos negativos en los sucesivos controles.

5.2.7. BACILOSCOPIA Y CULTIVO EN MEDIO DE LOWENSTEIN.

Las baciloscopias practicadas a los pacientes tratados con BCG a los tres meses fueron negativas en los 41 pacientes (100%); a los seis meses encontramos 7 casos con baciloscopia positiva (17.07%) y 34 pacientes con baciloscopia negativa (82.92%). En el control a los nueve meses, los 41 enfermos presentaron baciloscopia negativa (100%). De la misma forma, todos los casos presentaron baciloscopia negativa a los doce, dieciocho y veinticuatro meses.

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre el recuento de casos negativos, y los tamaños muestrales fueron excesivamente pequeños en los casos positivos, por lo que no pudieron ser analizados.

Los cultivos en medio de Lowenstein fueron negativos en los 41 casos (100%) a los tres meses; a los seis meses, 3 cultivos fueron positivos (7.31%) y 38 negativos (92.68%). En los controles a los nueve, doce, dieciocho y veinticuatro meses, los cultivos fueron repetidamente negativos en todos los

CASOS.

El análisis estadístico no demostró diferencias en el número de casos negativos entre los distintos controles; los tamaños muestrales fueron pequeños en el caso de los cultivos positivos y no pudieron ser analizados.

5.2.8. EFECTOS SECUNDARIOS.

Respecto a los efectos secundarios, 43 pacientes mostraron efectos secundarios locales en el primer mes de instilación. De la misma forma, 43 de los pacientes mostraban efectos secundarios locales en los dos meses coincidentes con el tratamiento endovesical con BCG. Sólo 1 paciente no tuvo ningún tipo de efectos secundarios locales.

En relación a los efectos secundarios generales, 8 pacientes presentaron fiebre en el primer mes, 1 paciente tuvo fiebre en el segundo mes y 1 presentaba fiebre al tercer mes. Ningún enfermo sufrió rash cutáneo durante los tres primeros meses de tratamiento. No se observaron otros efectos secundarios de mayor importancia durante el tratamiento endovesical con BCG (Figuras 20 y 21).

5.2.9. CUMPLIMIENTO Y ABANDONO.

De los 44 pacientes que comenzaron el estudio, 3 enfermos abandonaron el mismo al tercer mes, dos por cambio de residencia y uno por cambio de Hospital. Un paciente abandonó los controles al sexto mes, no pudiendo ser localizado. Dos pacientes abandonaron las instilaciones al primer mes de tratamiento por intolerancia a la medicación endovesical, continuando no obstante con los controles establecidos. Un enfermo fue sacado del estudio por recidiva tumoral G-III/B, practicándosele cistectomía radical (Figura 22).

5.2.10. PERIODO LIBRE DE TUMOR.

Los pacientes tratados con instilaciones endovesicales de BCG presentaron un período libre de tumor de 18.000 meses, con una desviación standard de 8.10 meses (Figura 23).

5.3. COMPARACION ENTRE AMBOS GRUPOS.

5.3.1. RECIDIVAS TUMORALES.

No hubo diferencias entre los dos grupos en el número de recidivas ni en

el número de implantes tumorales tras los veinticuatro meses de seguimiento.

Tampoco se observaron diferencias significativas en el tamaño tumoral, grado de las recidivas o localización de los implantes tumorales entre los dos grupos de pacientes tratados con Mitomicina C ó BCG.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el aspecto endoscópico del tumor entre los dos grupos.

5.3.2. ECOGRAFIA.

No existieron diferencias en el número de falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos o verdaderos negativos entre los dos grupos de pacientes. Tampoco el aspecto ecográfico de las recidivas observadas entre los dos grupos estableció diferencias.

5.3.3. CITOLOGIA.

Tampoco se encontraron diferencias en los resultados de los informes citológicos.

5.3.4. PARAMETROS HEMATOLOGICOS.

No existieron diferencias en las cifras de hematocrito, hematíes, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos en sangre en ninguno de los controles realizados sucesivamente en los dos grupos.

5.3.5. CLINICA.

No hubo diferencias en la frecuencia de hematuria ni de síndrome miccional en los dos grupos de pacientes.

5.3.6. CULTIVO URINARIO.

No se demostraron diferencias en la frecuencia de infección, ni una mayor predisposición a un determinado germen entre los dos grupos de sujetos.

5.3.7. EFECTOS SECUNDARIOS.

Se demostró una mayor incidencia de rash cutáneo al primer, segundo y tercer mes en los pacientes del grupo tratado con Mitomicina C ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ respectivamente).

De la misma forma, se demostró una mayor incidencia de fiebre al primer mes entre los pacientes instilados con BCG ($p < 0.05$).

5.3.8. CUMPLIMIENTO Y ABANDONO.

No hubo diferencias en el número de abandonos en los pacientes de ambos grupos.

5.3.9. PERIODO LIBRE DE TUMOR.

No existieron diferencias en el período libre de tumor vesical tras el análisis estadístico en ambos grupos.

6. FIGURAS.

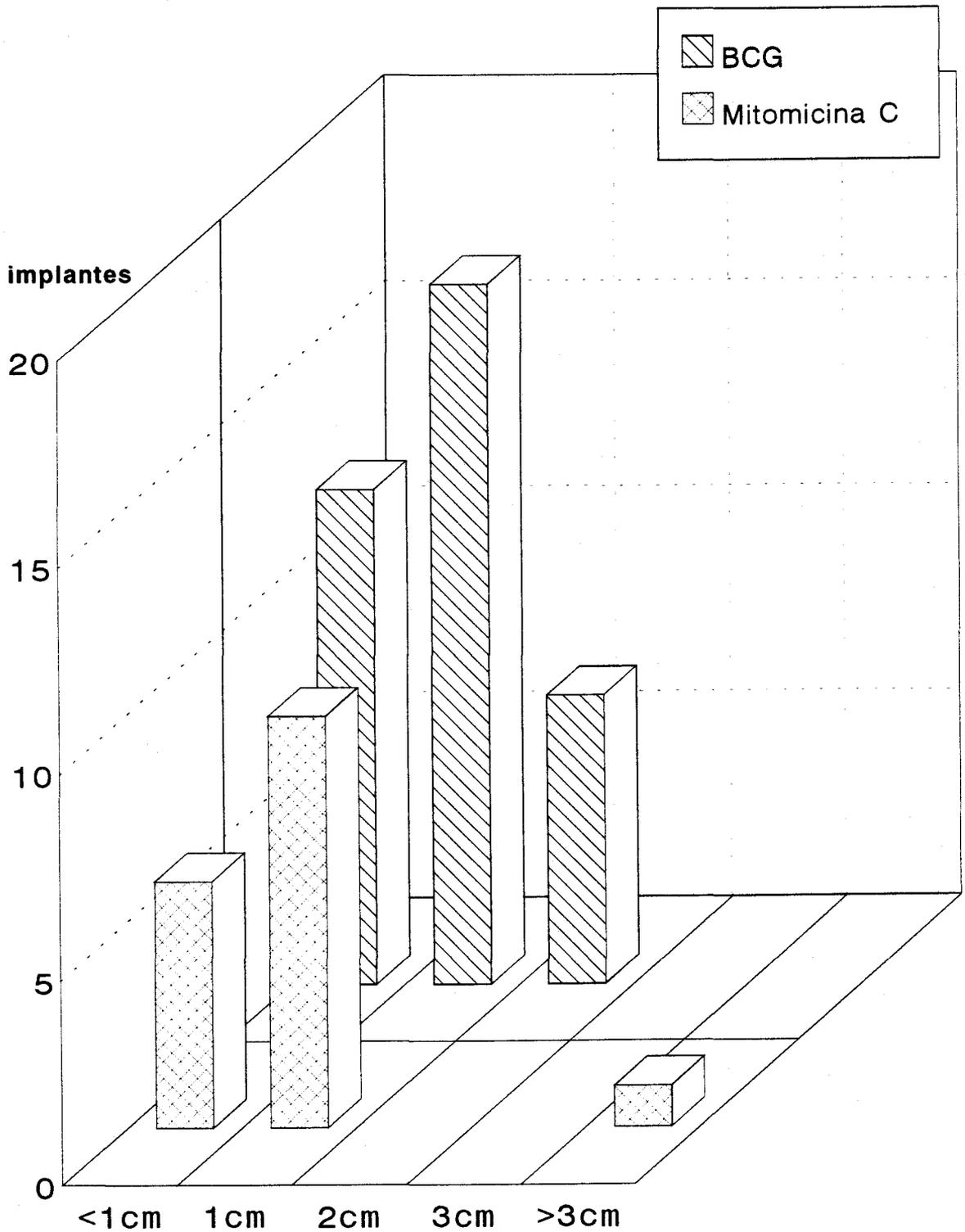


Figura 1.- Tamaño de las recidivas tumorales en ambos grupos.

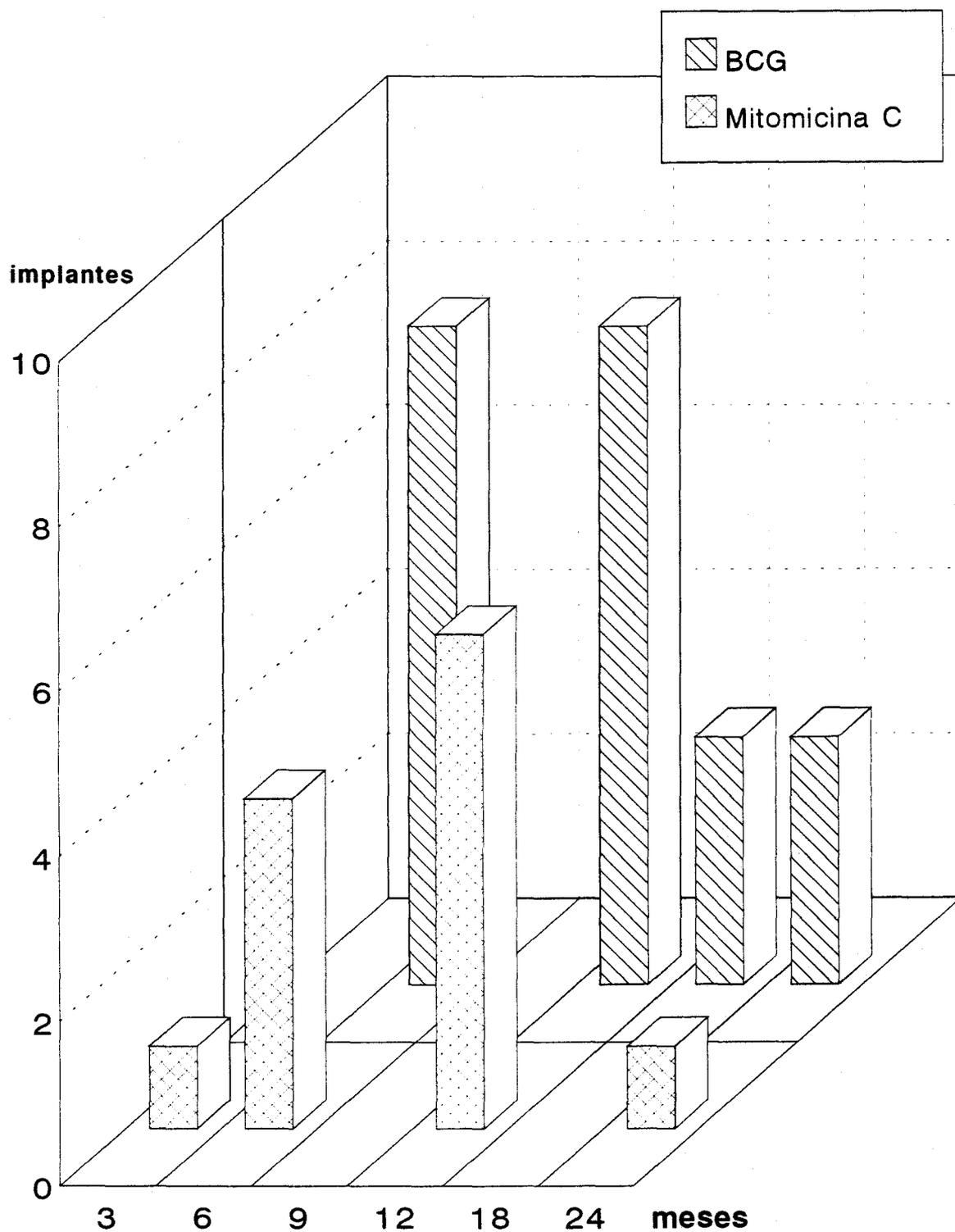


Figura 2.- Tiempo de las recidivas tumorales en ambos grupos.

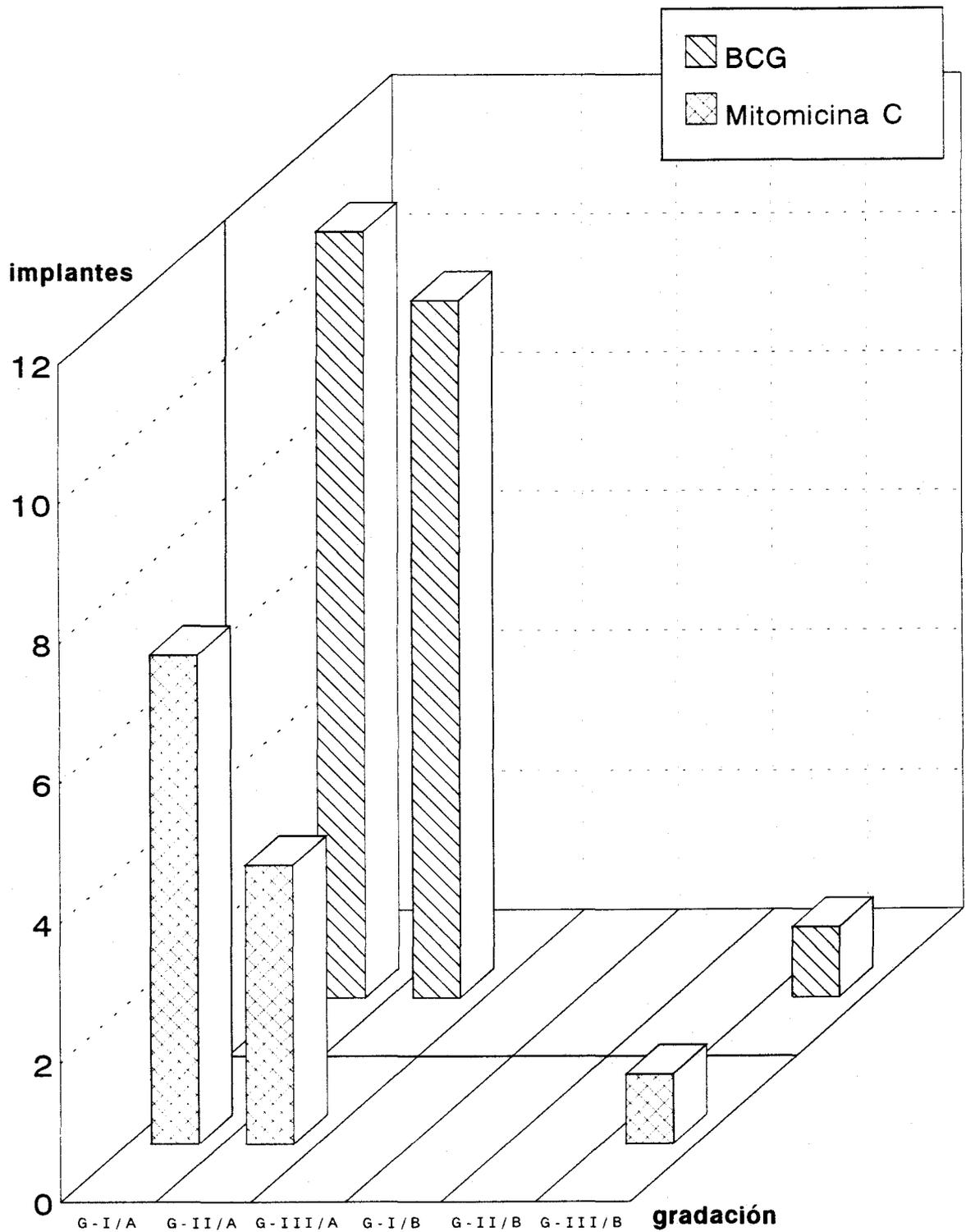


Figura 3.- Grado y estadio de las recidivas tumorales en ambos grupos.

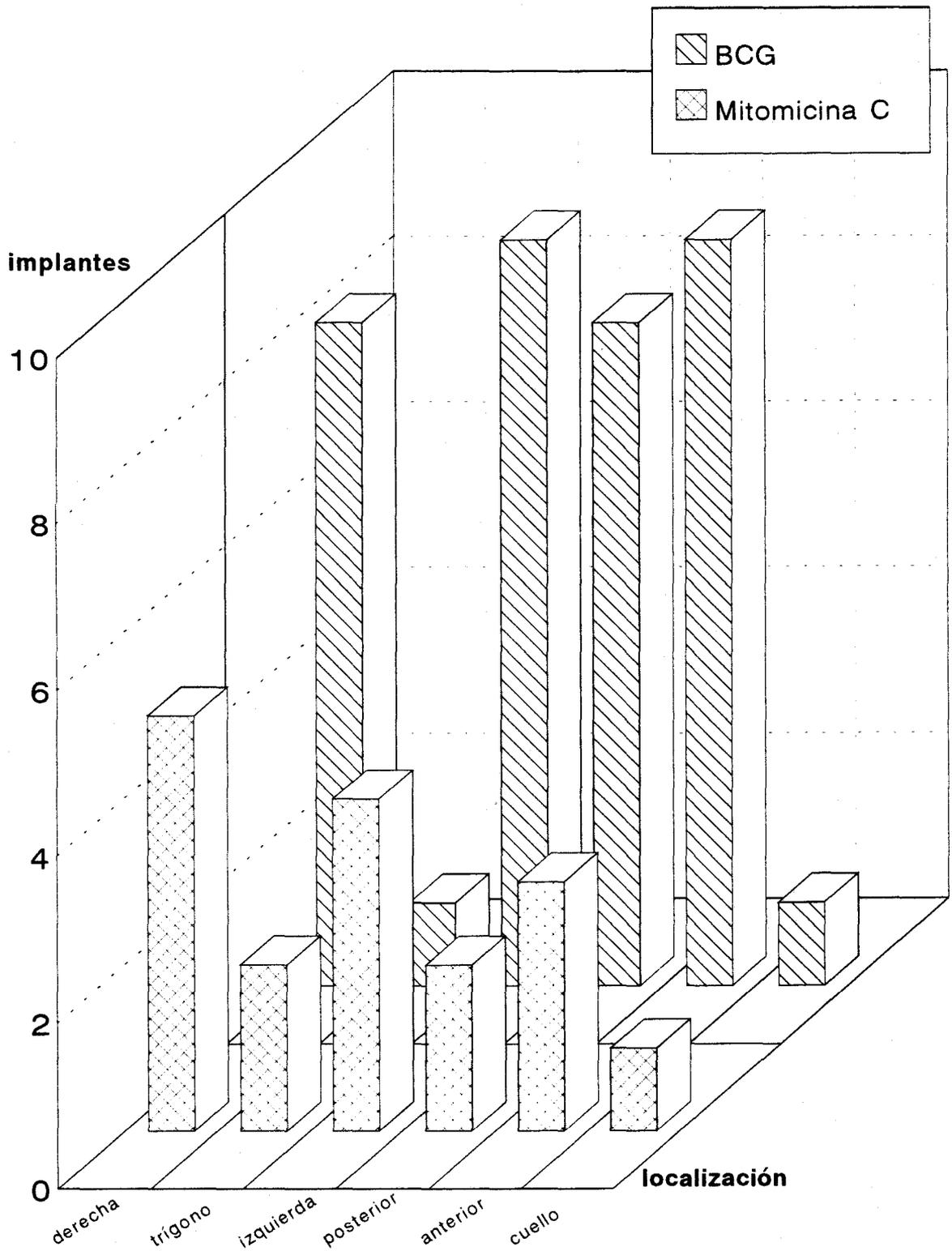


Figura 4.- Localización de las recidivas tumorales en ambos grupos.

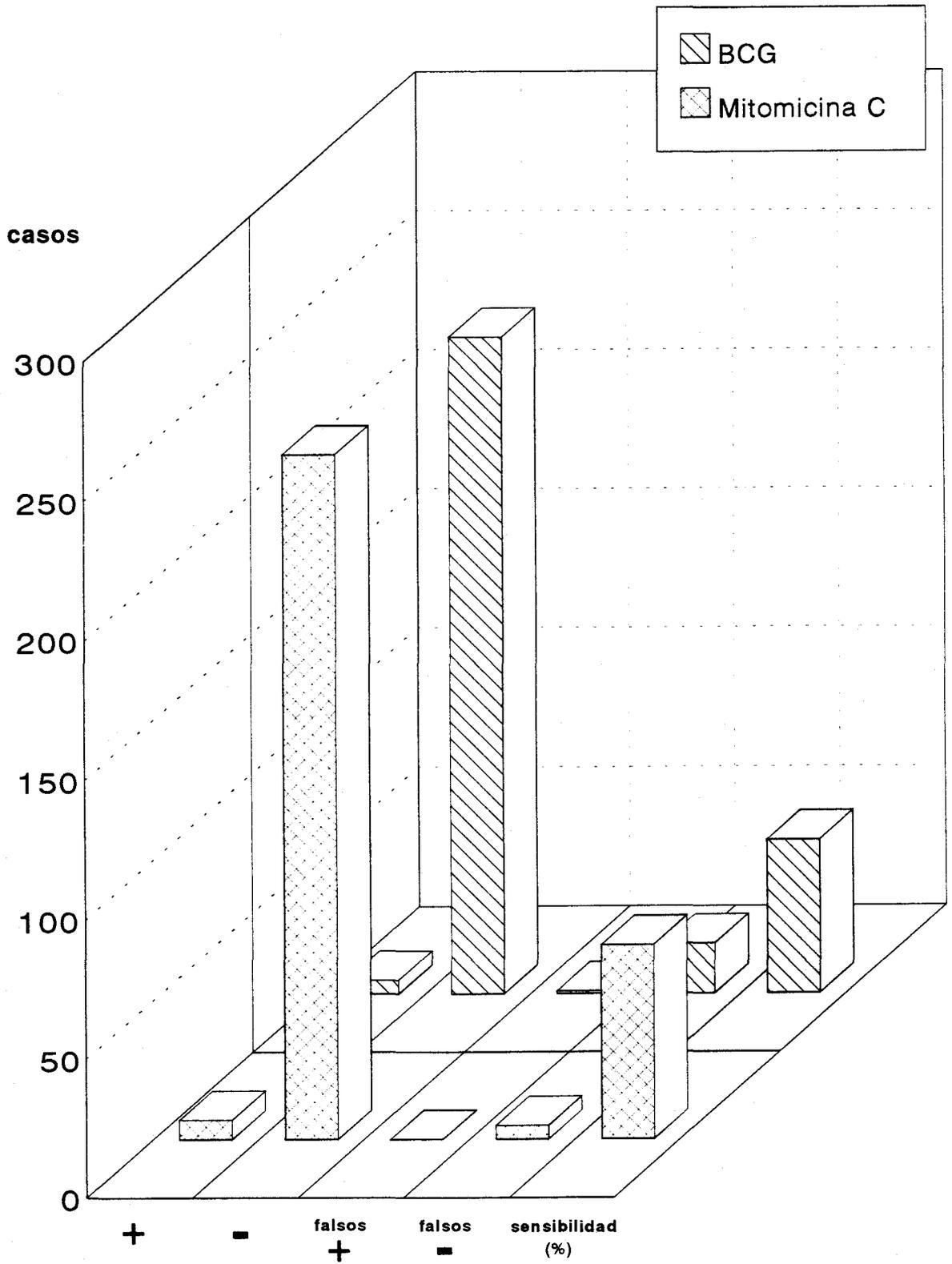


Figura 5.- Citología en ambos grupos.

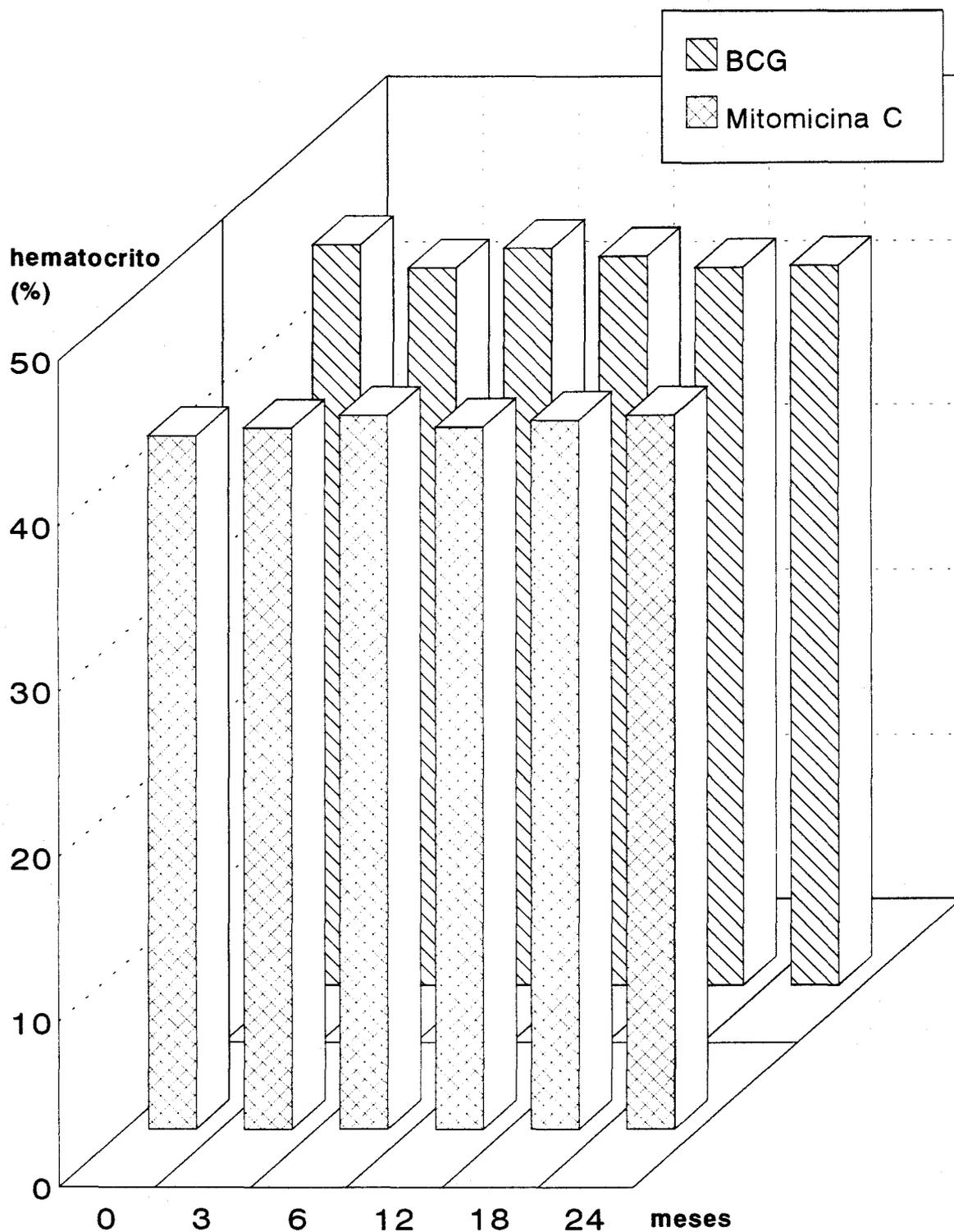


Figura 6.- Hematocrito en ambos grupos.

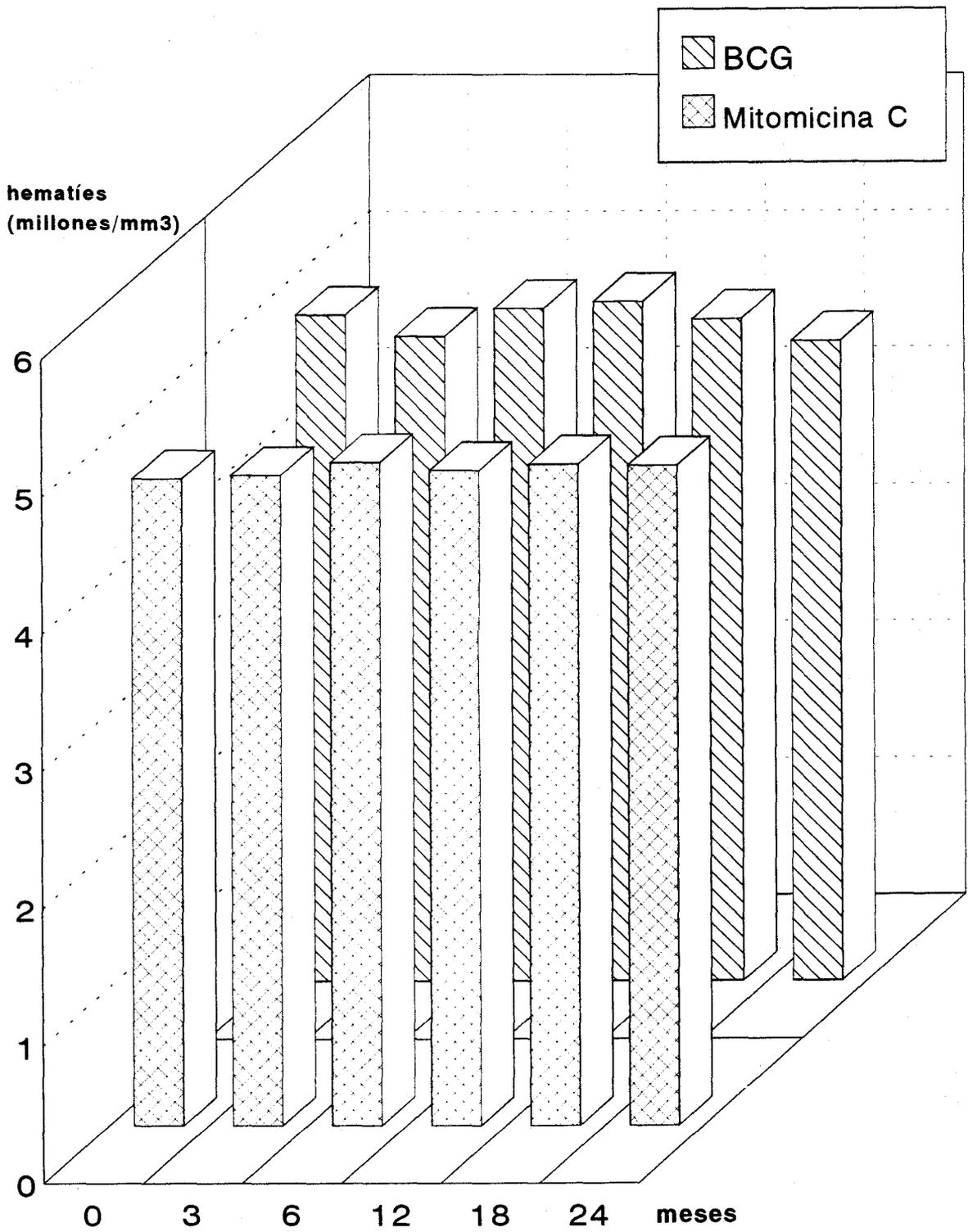


Figura 7.- Hematíes en ambos grupos.

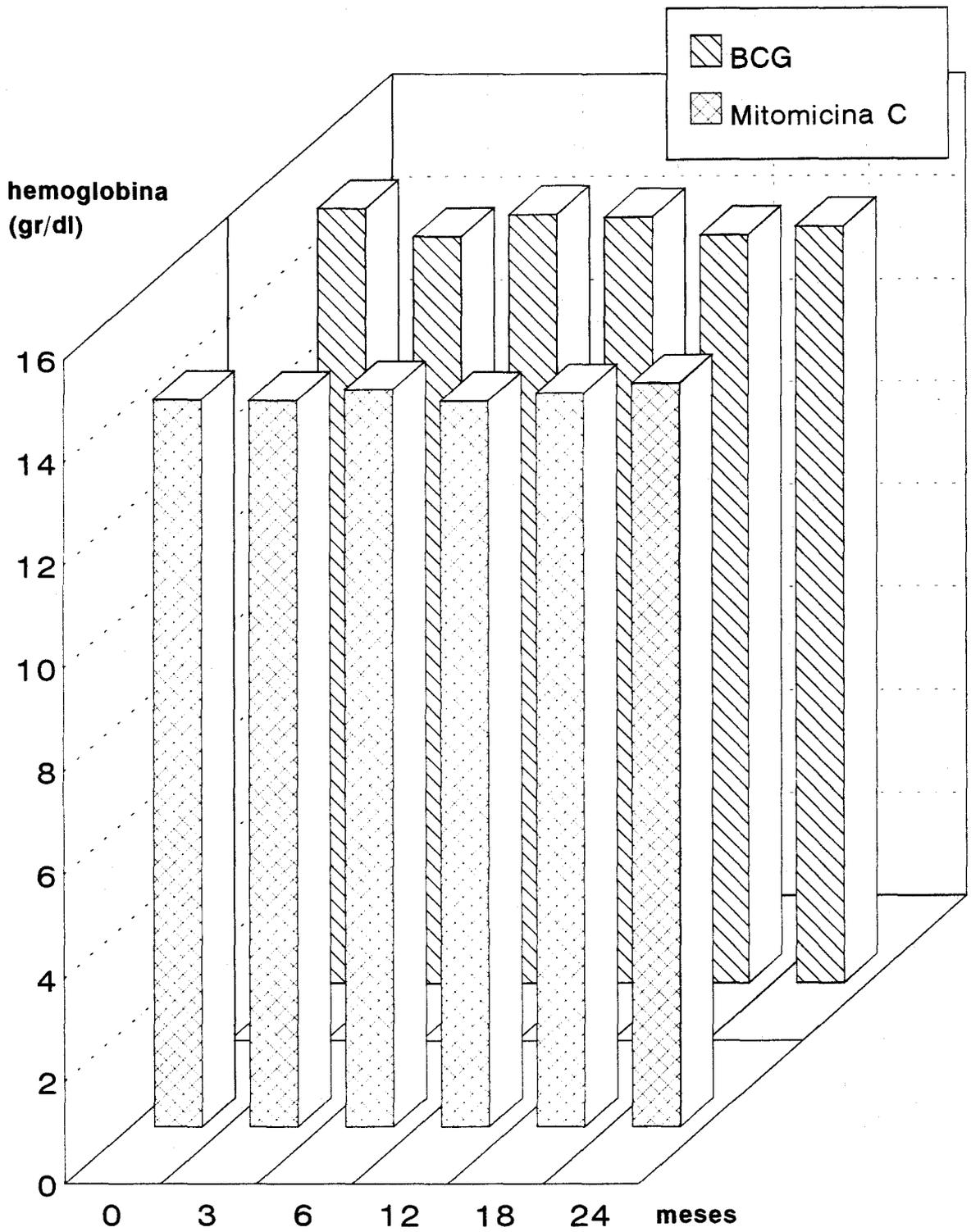


Figura 8.- Hemoglobina en ambos grupos.

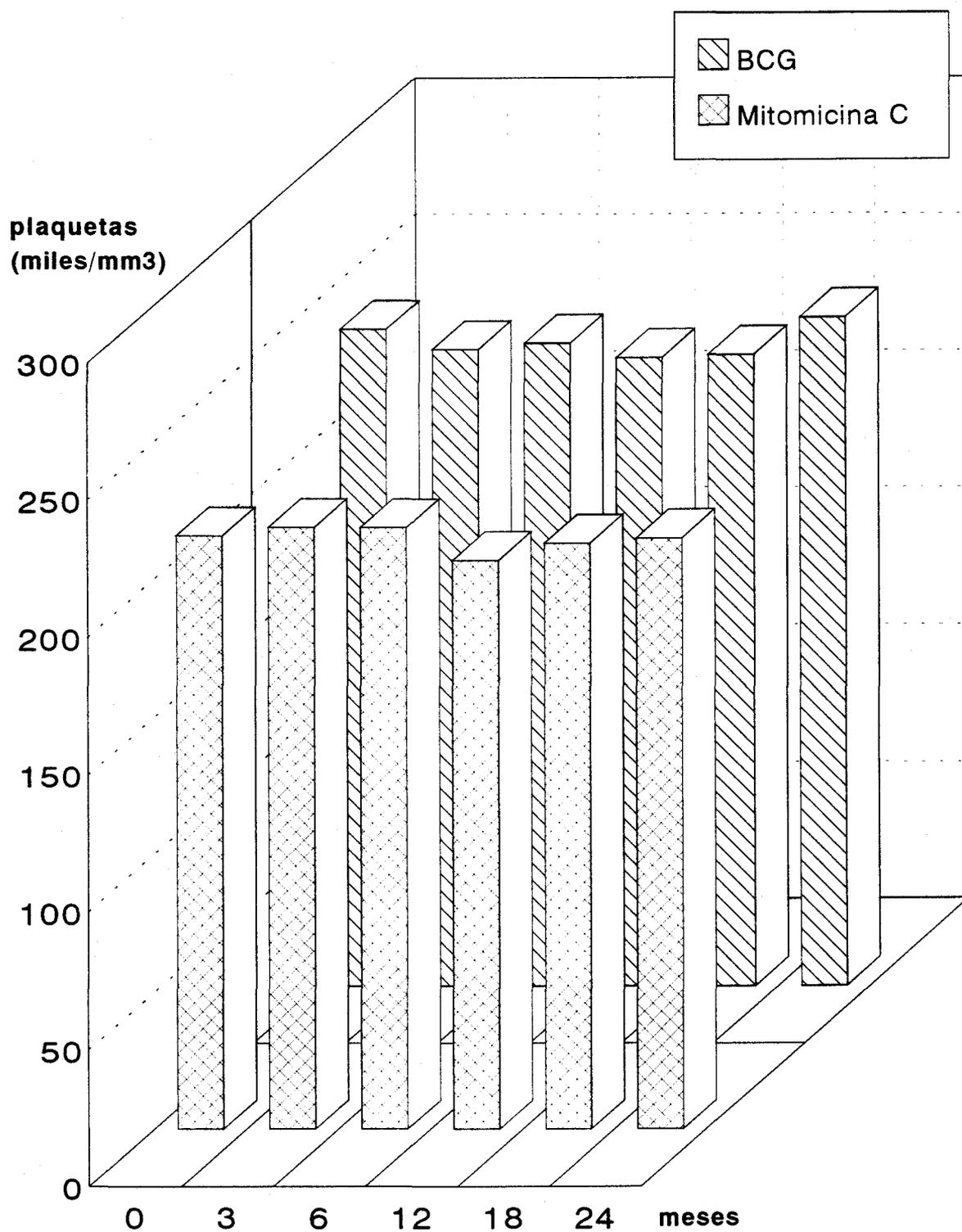


Figura 9.- Plaquetas en ambos grupos.

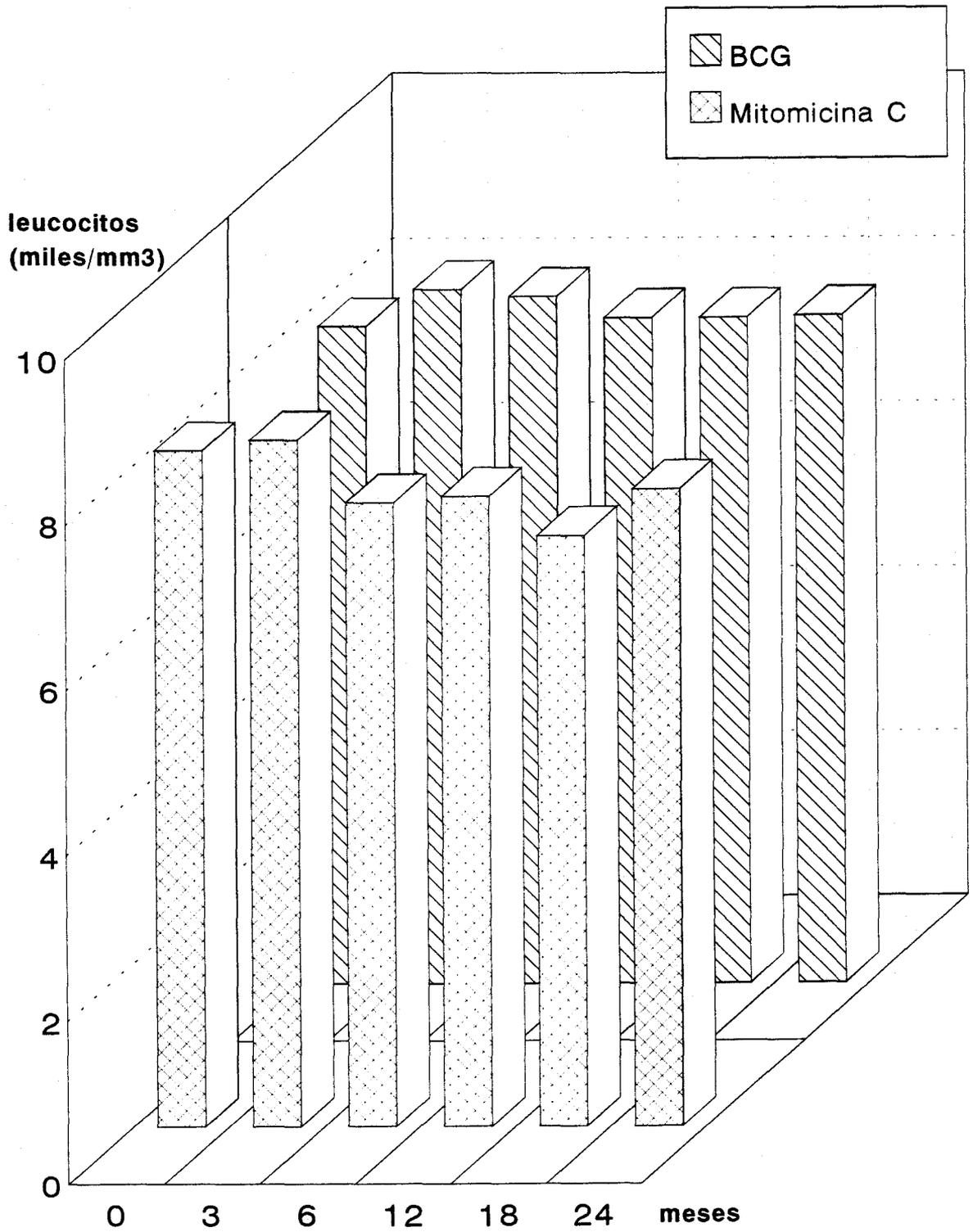


Figura 10.- Leucocitos en ambos grupos.

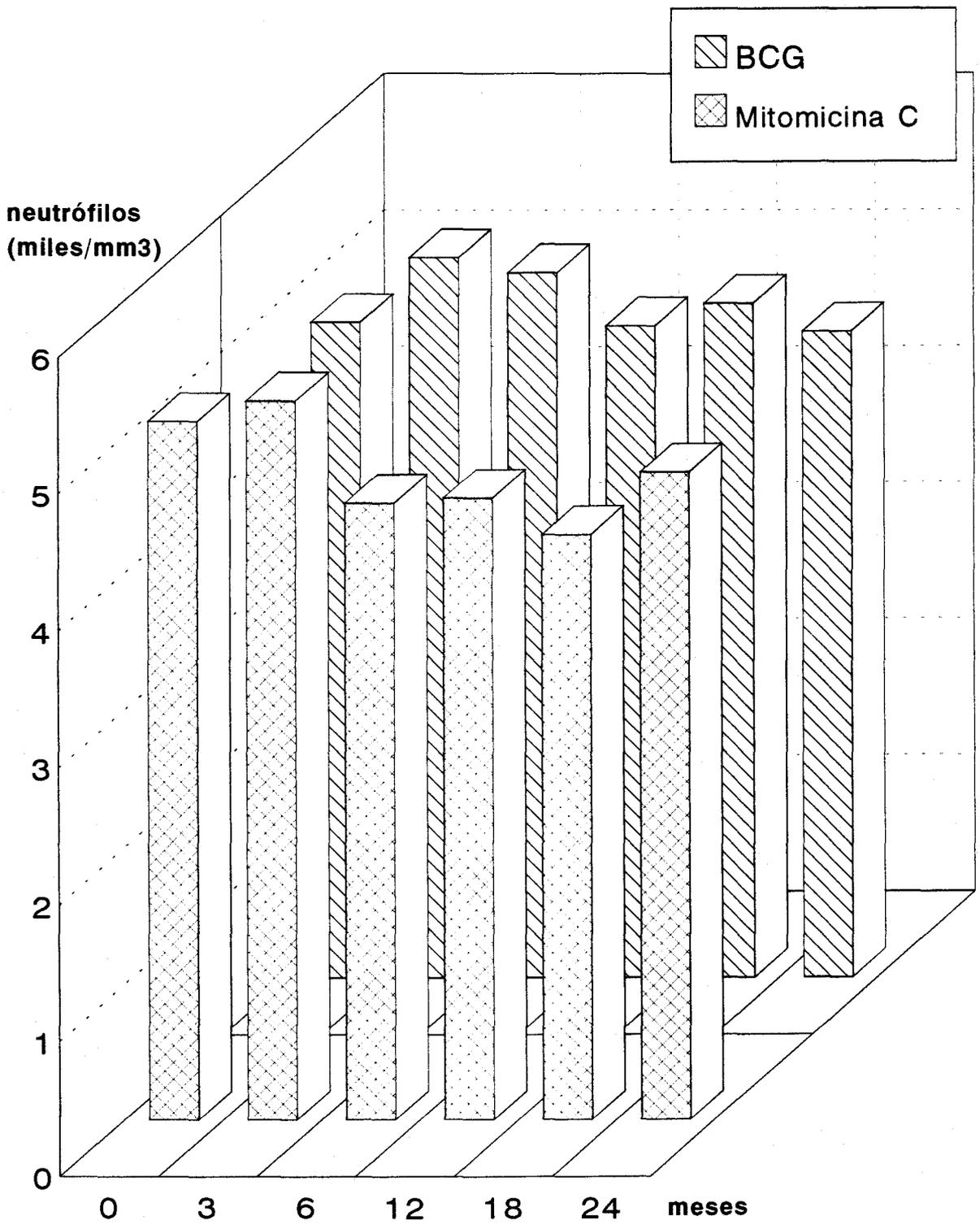


Figura 11.- Neutrófilos en ambos grupos.

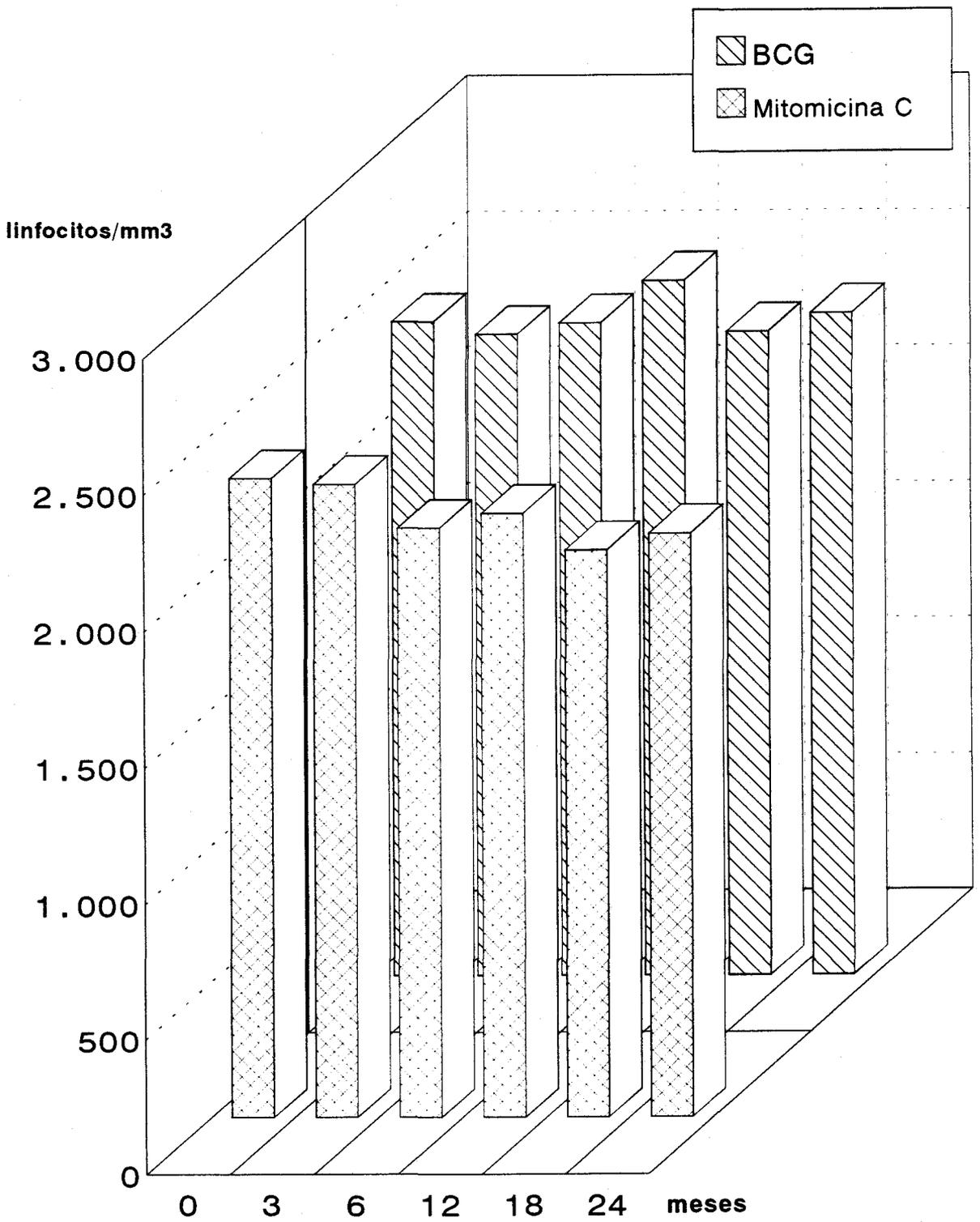


Figura 12.- Linfocitos en ambos grupos.

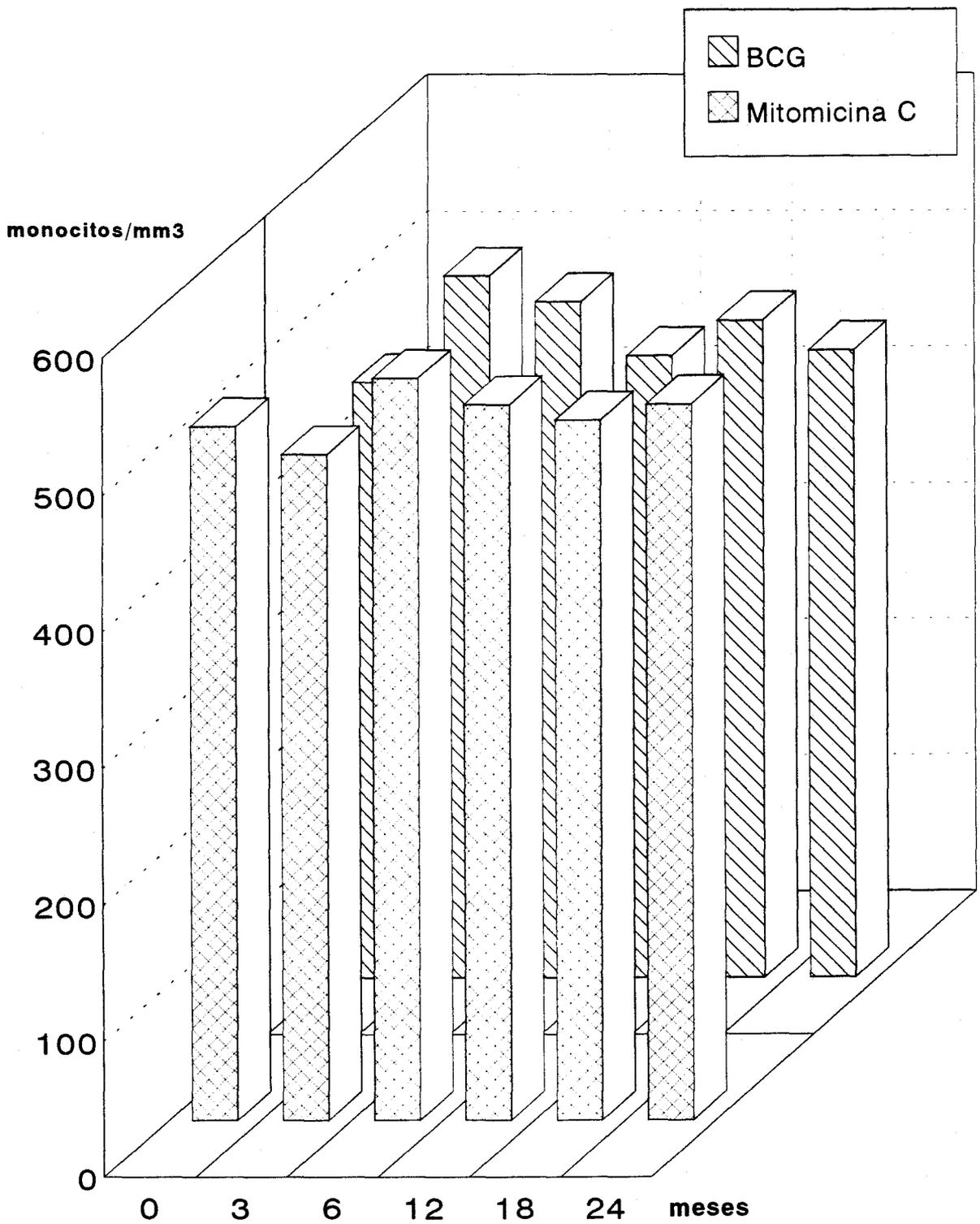


Figura 13.- Monocitos en ambos grupos.

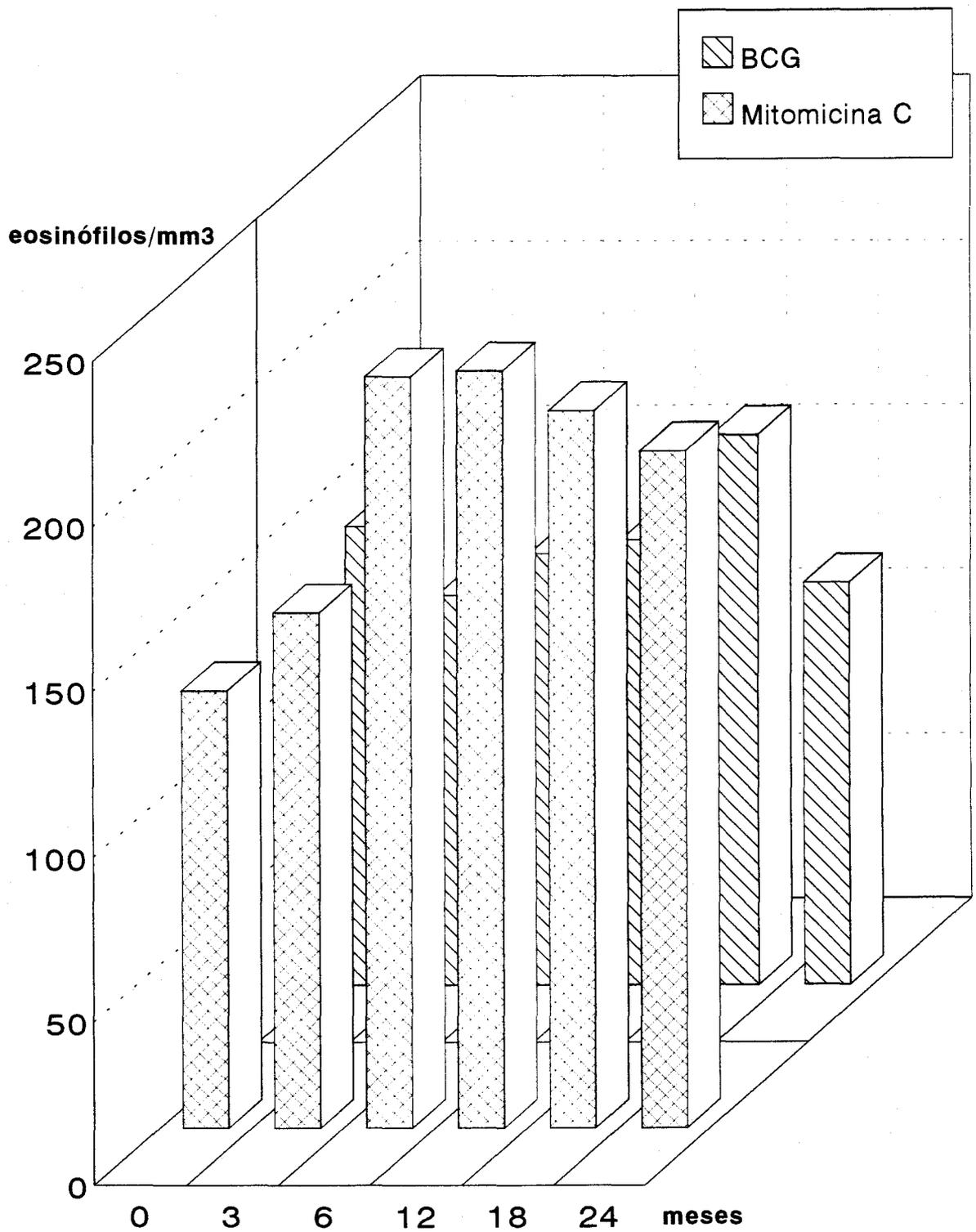


Figura 14.- Eosinófilos en ambos grupos.

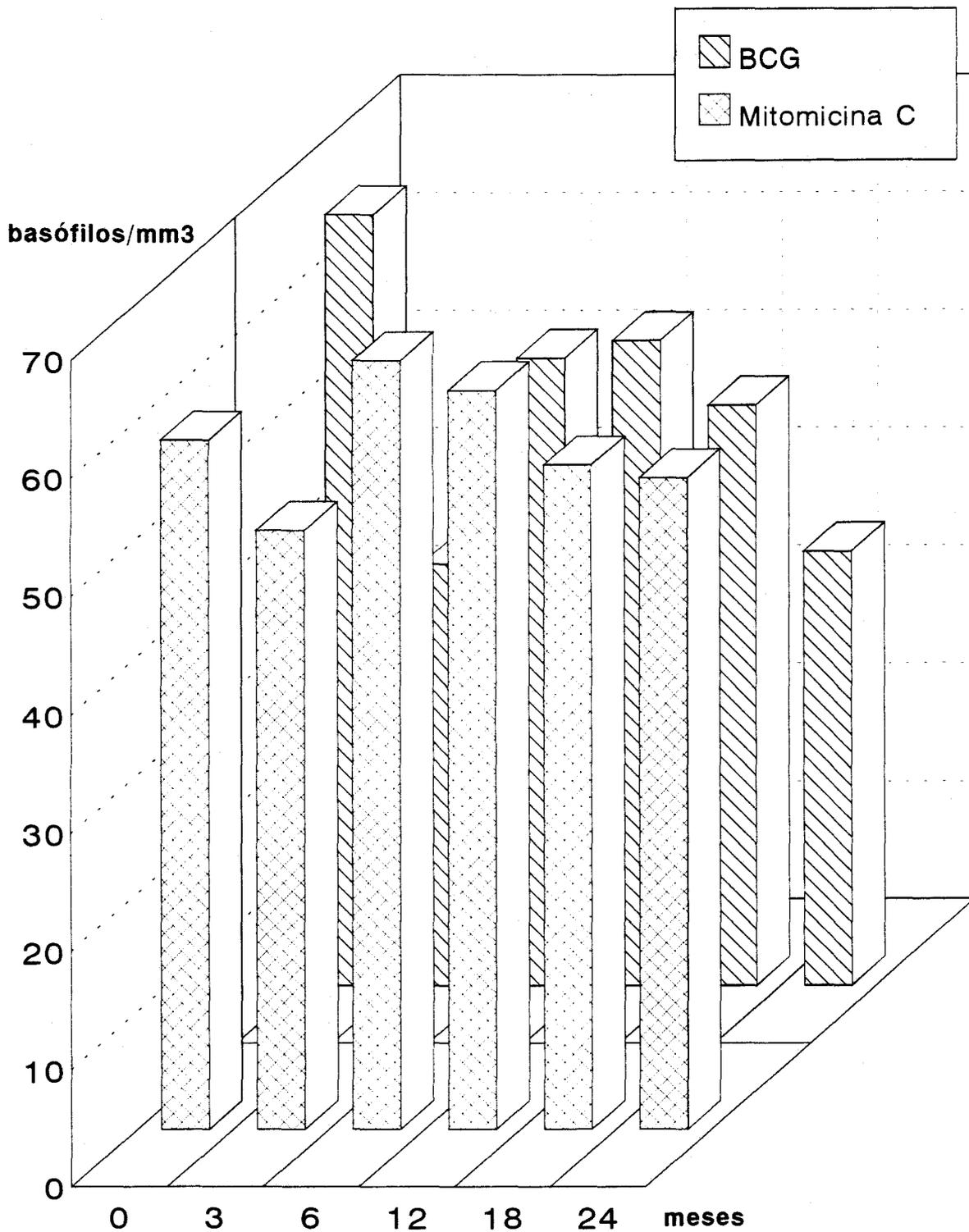


Figura 15.- Basófilos en ambos grupos.

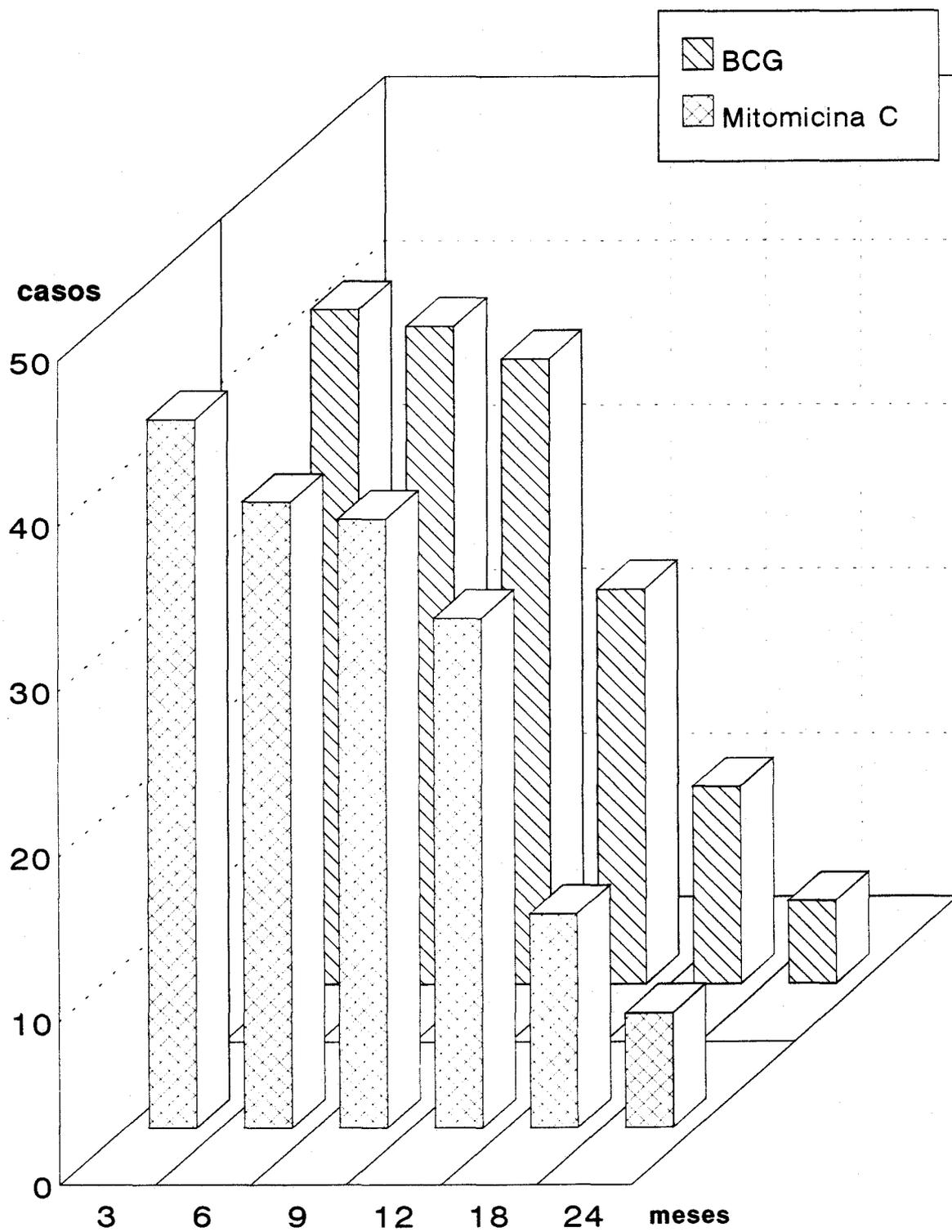


Figura 16.- Síndrome miccional en ambos grupos.

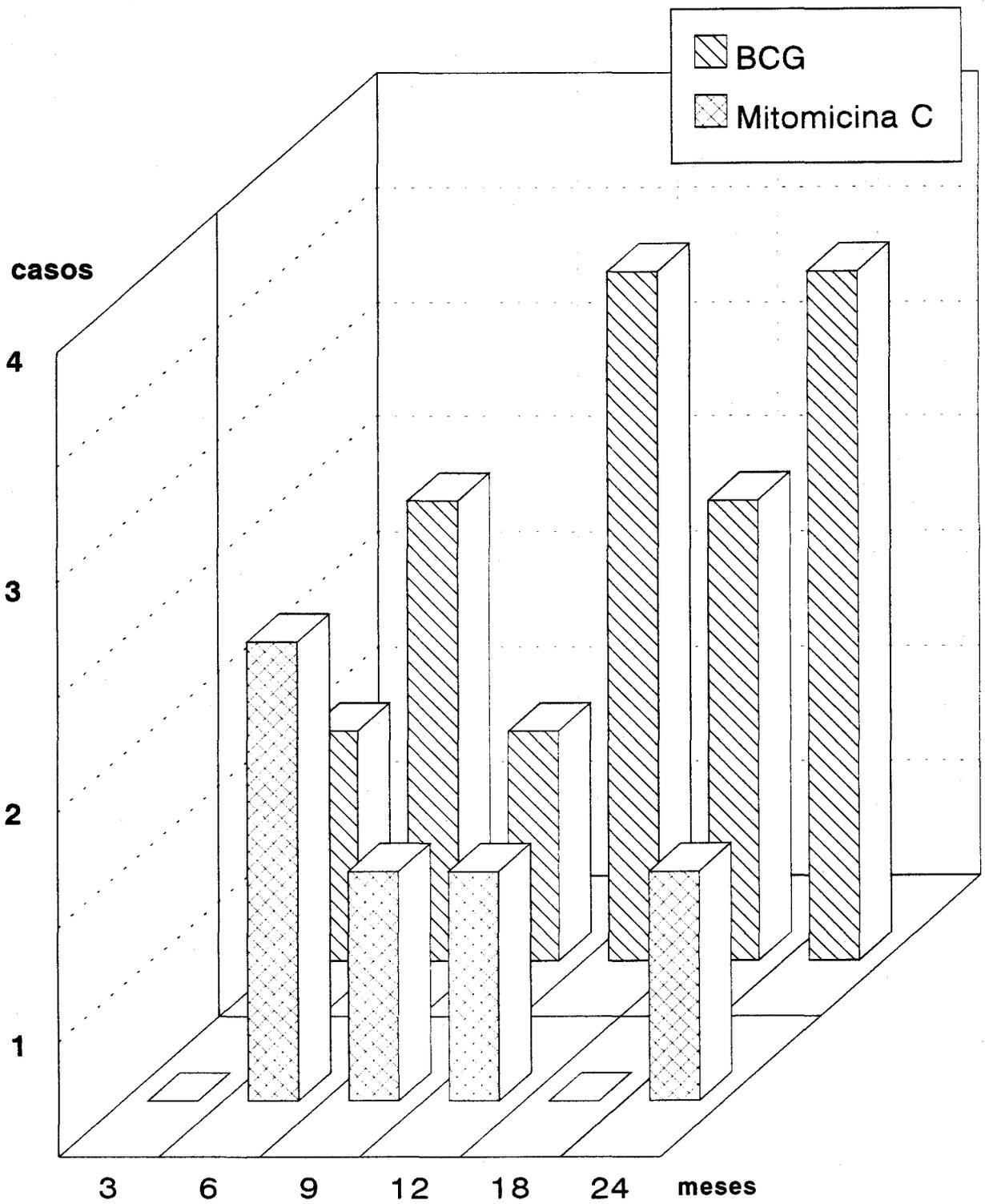


Figura 17.- Hematuria en ambos grupos.

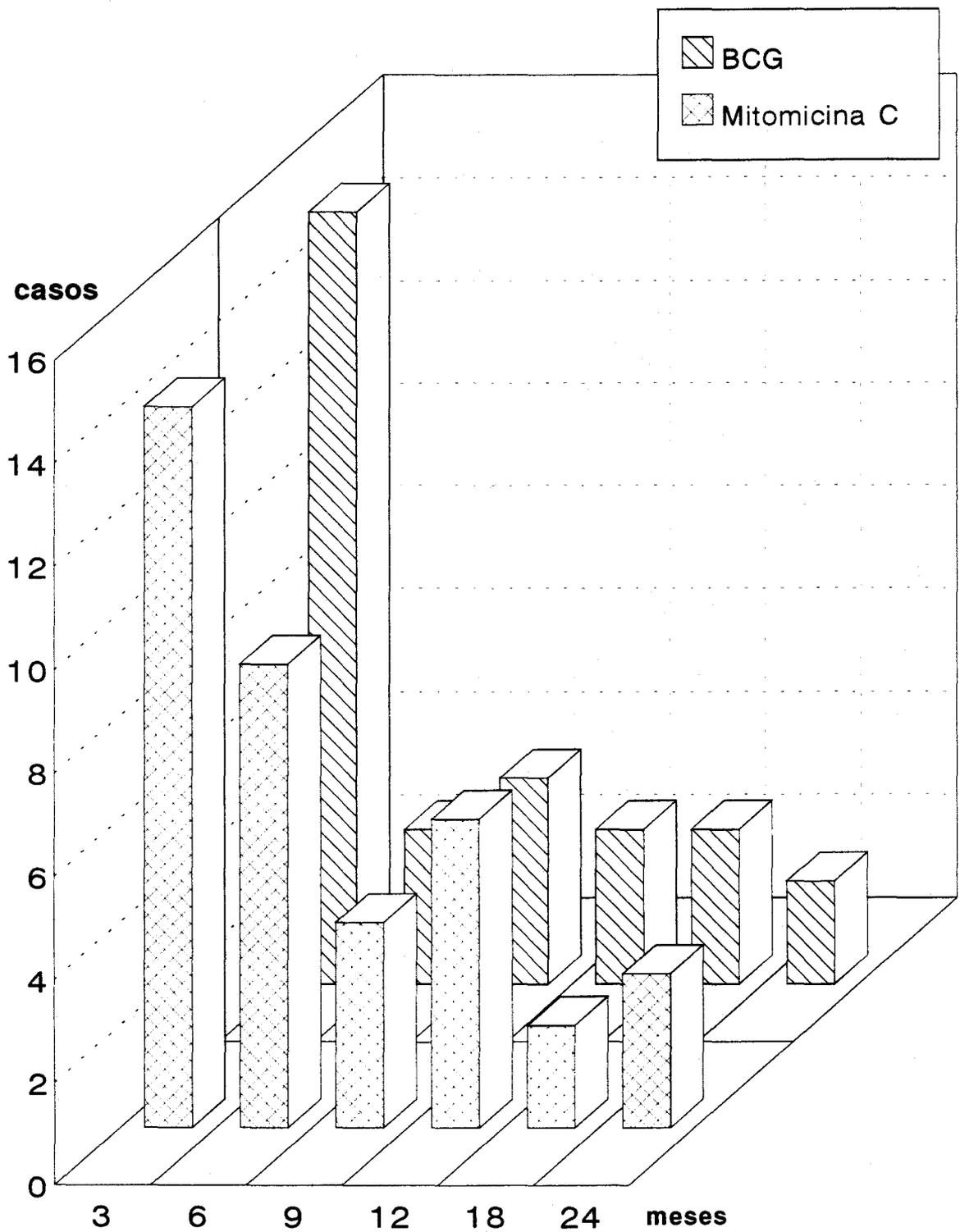


Figura 18.- Cultivos positivos en ambos grupos.

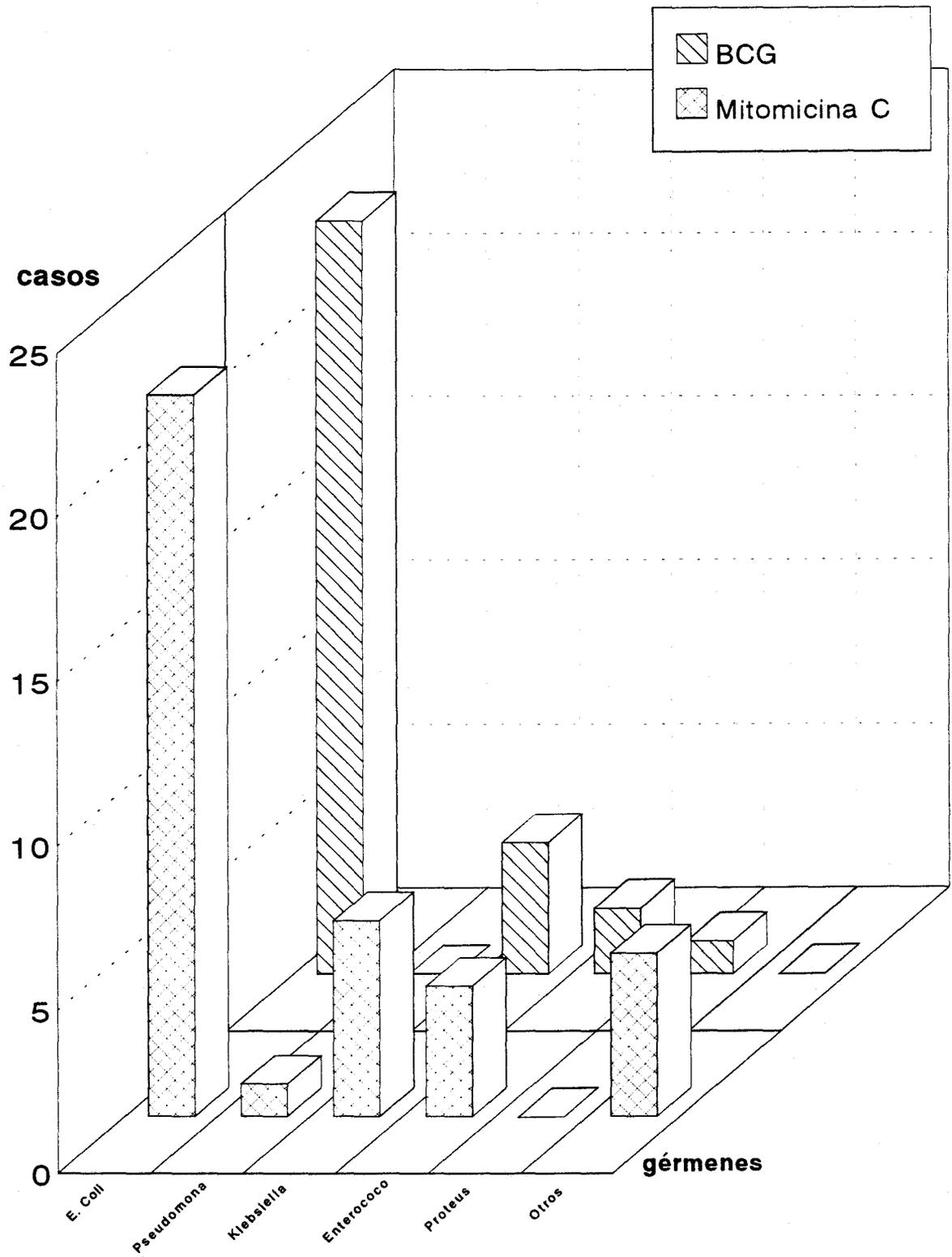


Figura 19.- Gérmenes identificados en ambos grupos.

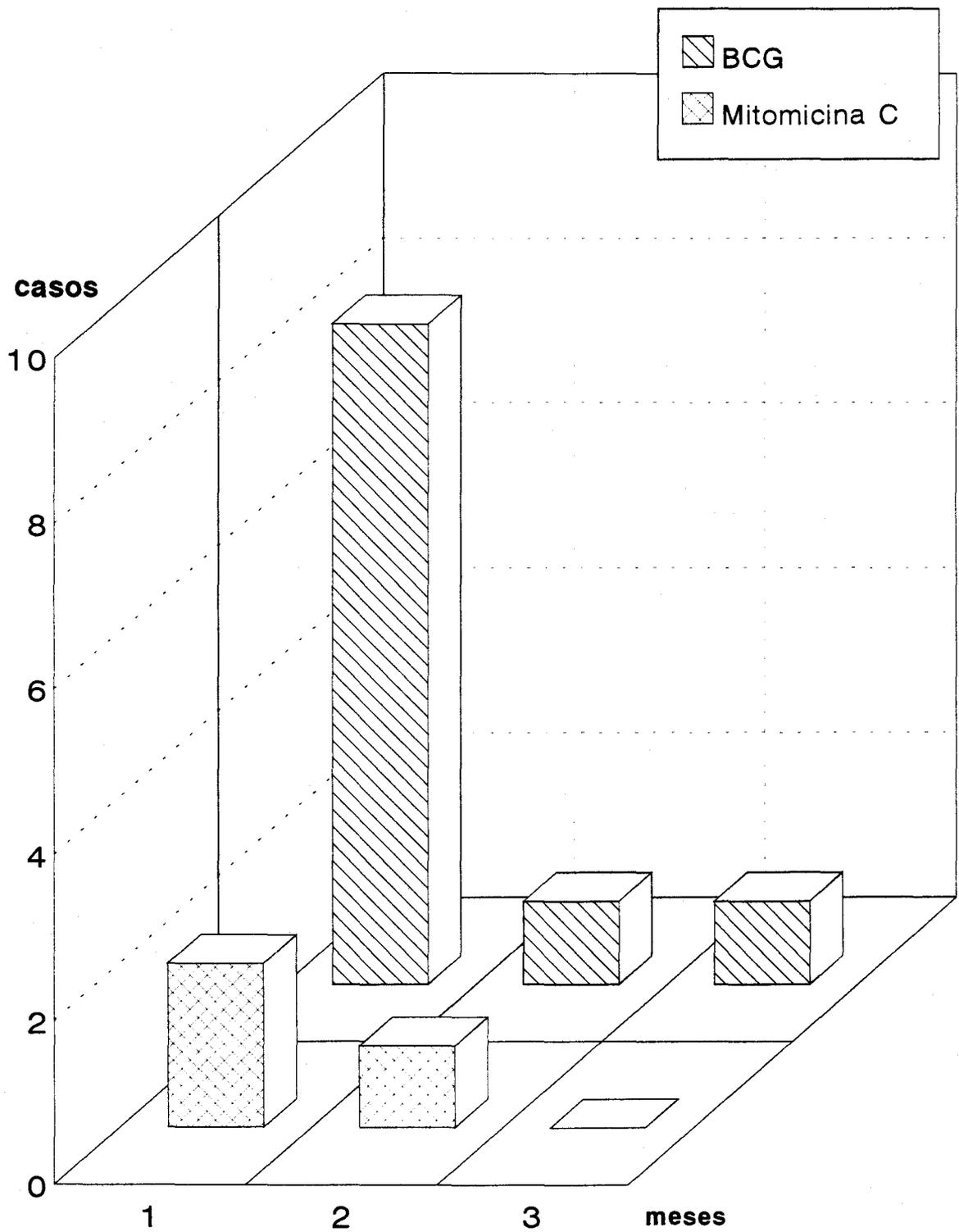


Figura 20.- Fiebre en ambos grupos.

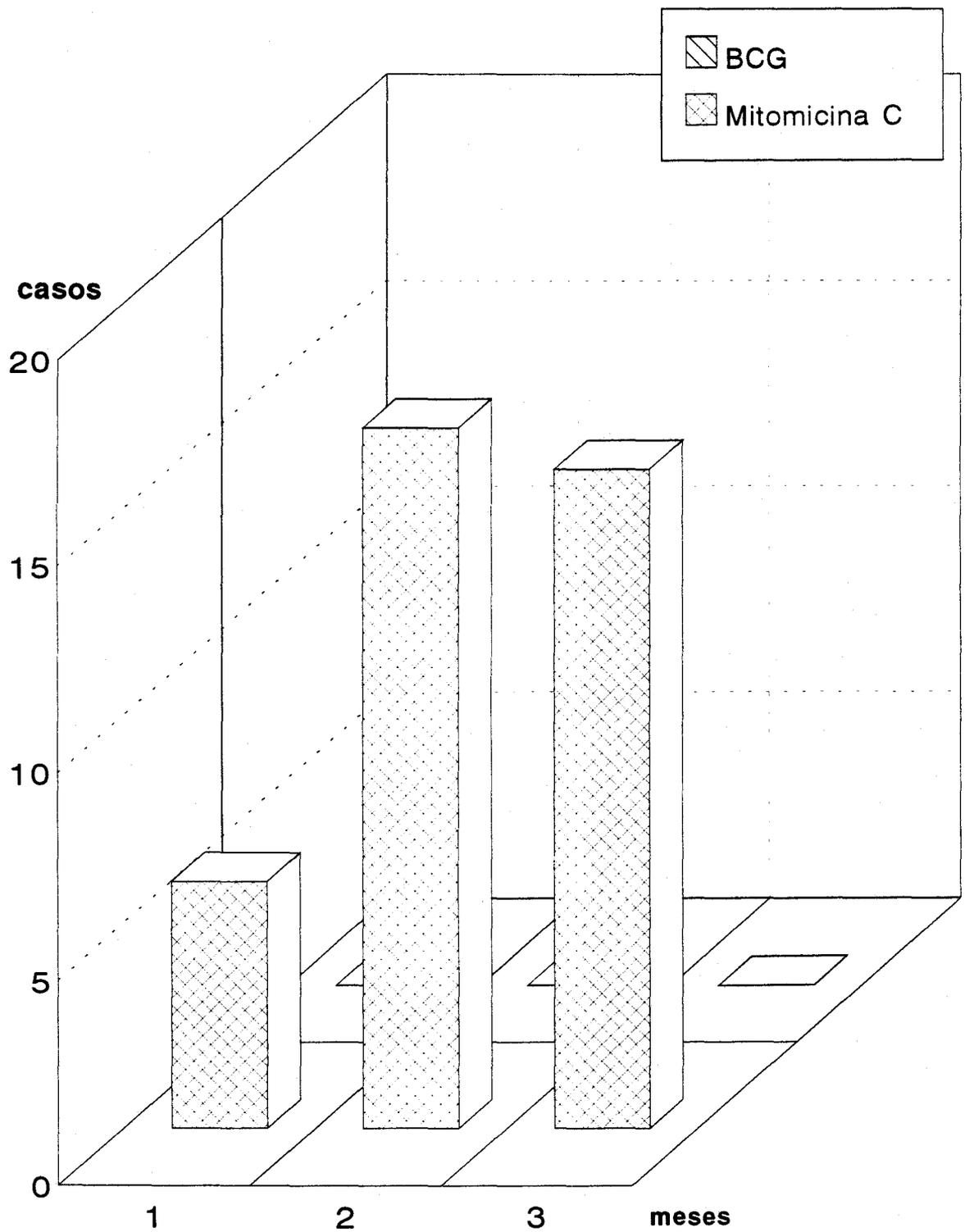


Figura 21.- Rash en ambos grupos.

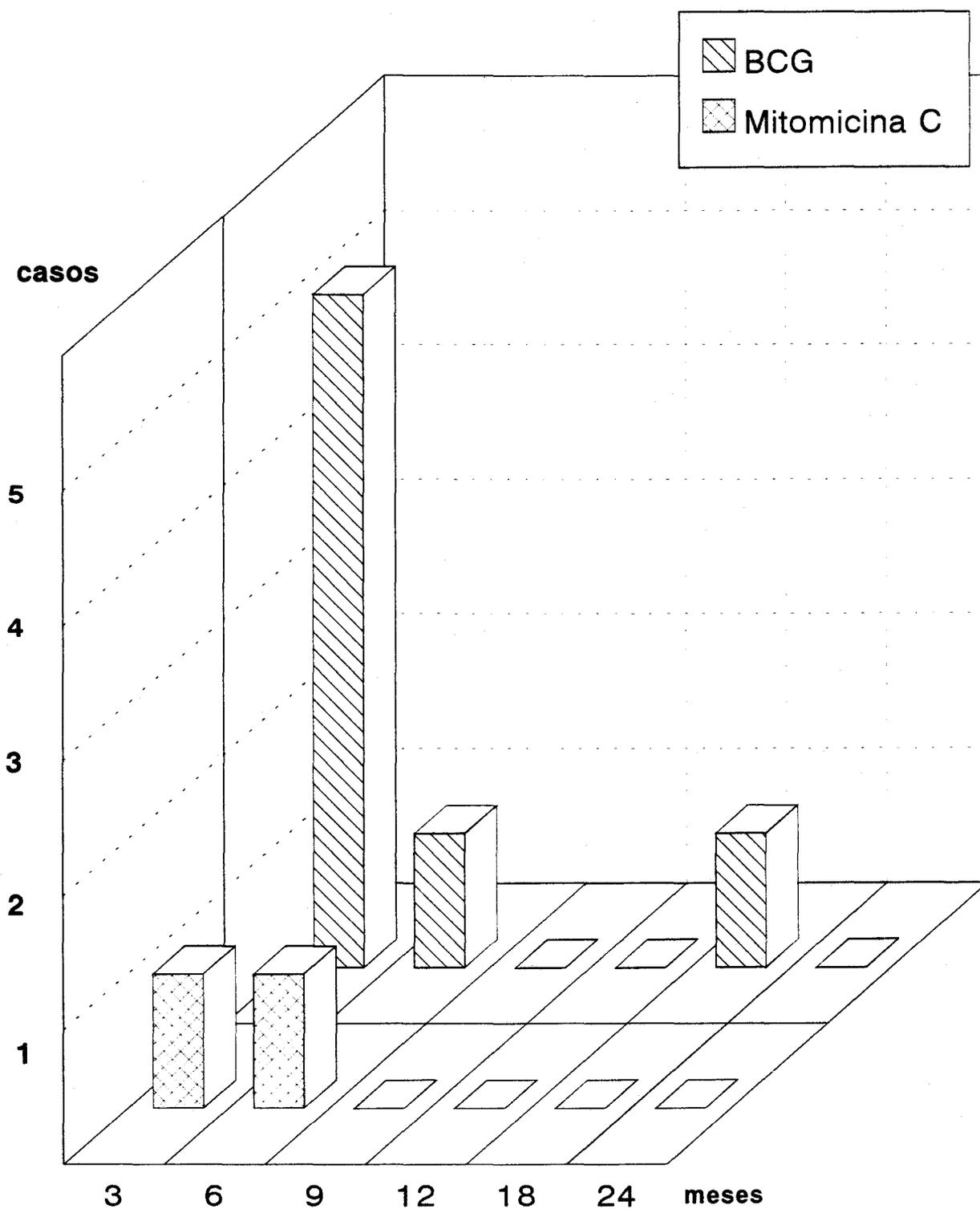


Figura 22.- Abandono en ambos grupos.

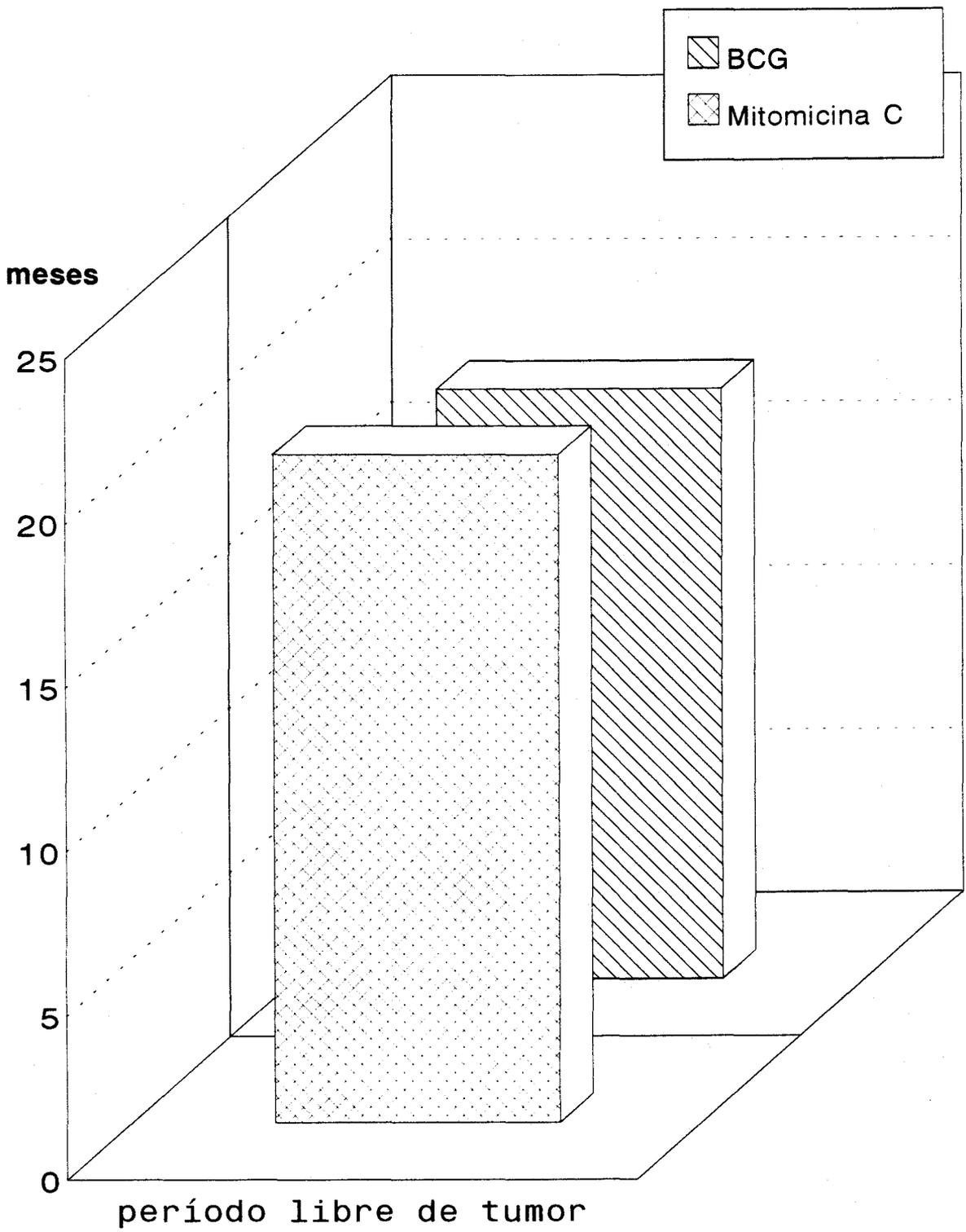


Figura 23.- Periodo libre de tumor.

7. DISCUSION.

7. DISCUSION.

Hemos seguido en la elaboración de la presente discusión el mismo orden observado en el apartado de resultados, comparando nuestras series con lo publicado por los diferentes autores e incluyendo los dos agentes endovesicales, Mitomicina C y BCG.

7.1. RECIDIVAS TUMORALES.

7.1.1. GRUPO 1. MITOMICINA C.

En nuestra serie de 44 pacientes se produjeron 12 recidivas durante los veinticuatro meses de seguimiento, que incidieron en 10 pacientes, lo que equivale a un 27.27% global de recidivas.

Comparando nuestras recidivas con las de otros autores observamos que en series amplias como la publicada por MARTINEZ TORRES (142) obtiene un porcentaje global de recidivas (25%) similar al nuestro, si bien hay que matizar que se encuentran entremezclados tumores pTa y pT1, aun cuando el número de pacientes es mayor, 60 enfermos, así como el seguimiento (60 meses).

Asimismo, confrontando con la serie de GELABERT-MAS y cols. (143), éste alcanza un porcentaje de recidivas del 29%; sin embargo, el número de

pacientes con tumores pT1 es de 24, coincidiendo el período de seguimiento de 24 meses.

Nuestros porcentajes de recidivas con Mitomicina C son similares a los de LIBERTI y cols. (144), que comunica un 24% de recidivas en una serie de 25 pacientes (inferior a la nuestra), pero con un seguimiento algo mayor (30 meses).

Con respecto al trabajo publicado por MOYANO CALVO y cols. (145), nuestra serie mejora notablemente sus resultados, ya que este autor, con un número de 26 pacientes, de los que 14 son pT1 (53.84%), recidivan 12 pacientes con tratamiento endovesical con Mitomicina C, es decir, un 41.3%. Hay que hacer notar que si bien la pauta de administración es la misma, no lo es la cantidad administrada (30 mg por instilación).

Muy similar es la cifra aportada por REGUEIRA LOPEZ y cols. (146), con un 25.80% global de recidivas, si bien se trata de un grupo heterogéneo de 77% pT1 y 22% pTa.

Lo mismo cabe decir de la serie de NOGUEIRA MARCH y cols. (147), en la que 34 pacientes tratados con Mitomicina C endovesical recidivaron 9 (26.4%).

En resumen podemos concluir que en lo que se refiere al porcentaje global de recidivas, nuestros resultados son equiparables al resto de la literatura

publicada.

Con respecto a las recidivas en el tiempo, en nuestra serie se produjeron mayoritariamente entre los 6 y los 18 meses de seguimiento (83.33%), acorde con lo publicado por los diversos autores consultados (143, 144, 145, 146, 147). En la serie de MARTINEZ TORRES (142), al ser el seguimiento de 5 años observa un aumento del porcentaje de recidivas con el paso del tiempo, oscilando entre el 5% entre 0-20 meses, aumentando al 22% entre 20-40 meses y 25% entre 40-60 meses.

En lo que se refiere al aumento ó disminución del grado y estadio infiltrativo, la mayoría de las recidivas de nuestra serie, el 58.33%, disminuyen de grado, manteniéndolo en el 33.33% de los casos y aumentándolo en el 8.33%.

En la serie de MARTINEZ TORRES (142), aun siendo un grupo heterogéneo de casos, se aprecia una disminución del grado en el 11.8%, un mantenimiento del 21% de los casos y un aumento del grado en el 12.3%. Al estar mezclados los pTa y pT1, no son equiparables a nuestra serie.

NOGUEIRA (147) encuentra en sus pacientes que un 11.76% de ellos aumenta el estadio y un 5.88% el grado. De sus pacientes, el 82.36% lo mantiene ó disminuye, no especificando los porcentajes que corresponden a cada grupo.

Buenos resultados en este aspecto obtiene MONROS y cols. (148), quienes

de 21 pacientes randomizados, con una recidiva del 25%, no observa aumento del grado ni del estadio en ninguna de las recidivas.

7.1.2. GRUPO 2. BCG.

En este grupo de 44 pacientes hubo 22 recidivas en los veinticuatro meses de seguimiento, que se produjeron en 13 pacientes, lo que supone un porcentaje global del 29,54% de recidivas.

La serie presentada por BORDALBA y cols. (149), de 58 pacientes con 35 de ellos portadores de un tumor vesical pT1, recidivan el 36% de los mismos, siendo el seguimiento medio menor que en nuestra serie (9.5 meses).

De la misma forma, DE TORRES MATEOS y su grupo (150) estudiaron 22 pacientes con tumor vesical pT1, observando un 36% de recidivas con un período medio de seguimiento de veinticuatro meses, con lo que coincide en el porcentaje de recidivas con la serie anterior aumentando el tiempo de observación de los pacientes.

Mejora mucho sus resultados JIMENEZ LEON y cols. (151), quienes con 67 pacientes tratados endovesicalmente con BCG sólo encuentran 9 recidivas, lo que supone tan sólo el 13.43% de porcentaje global, siendo ésta la serie de menor porcentaje de recidivas de las consultadas en la literatura.

Haciendo esta última salvedad, la mayoría de las series conciden con la nuestra en cuanto a porcentaje de recidivas, como SOLOWAY y PERRY (152), que con 30 pacientes que recidivaron tras tratamiento endovesical con Tiotepa ó Mitomycin C y tratados posteriormente con instilaciones endovesicales de BCG, presentan una recidiva del 25% para los tumores pT1.

Más recientemente, BORDALBA y cols. (153) presentan 54 pacientes en estadio pT1 de un total de 95 tratados con instilaciones endovesicales de BCG, con un período de seguimiento de 25 meses, obteniendo un 37% de porcentaje global de recidivas, lo que corrobora el trabajo de los mismos autores (149) cinco años antes, pero aumentando el período de seguimiento.

Asimismo, MELEKOS et al (154) de 31 pacientes con estadio pT1 y seguimiento durante 2 años, tiene un porcentaje total de recidivas del 32.2%, muy similar al nuestro. Sin embargo, nuestra serie consta de mayor número de enfermos tratados y controlados.

MARTINEZ PIÑEIRO en el Grupo Cooperativo CUETO (155) recluta 377 pacientes evaluables con tumor superficial de vejiga Ta, T1 y Tis, a quienes somete a dos brazos de tratamiento, uno con 81 mg de BCG CONNAUGHT (como nuestra serie) y otro con 27 mg, encontrando en el primero de ellos un 24.71% de recidivas globales en tumores pT1.

En cuanto a la recidiva en el tiempo, la mayoría de nuestras recidivas (81.05%) se produjeron ente los 6 y los 18 meses, cifra que coincide con la

mayoría de los autores consultados (154, 155, 156, 157).

El número de nuestras recidivas que disminuyeron el grado y estadio fue del 50%, igualaron grado y estadio el 45.45%, con un aumento del grado y estadio en el 4.54%, cifra que es equiparable a la de COOKSON (158) quien, con un volumen mayor de pacientes, 86 enfermos, sólo observa un 7% de progresión de grado y estadio.

Asimismo, EURE (159), con 30 pacientes controlados presenta 34% de recidivas y 13.34% de progresión de estadio. Hay que hacer notar que tan sólo 6 pacientes tenían inicialmente un G-II/A, siendo el resto G-III, lo que no lo hace comparable con nuestra serie que es homogénea en cuanto al grado.

En la serie de DE TORRES MATEOS (150) de 22 enfermos con un tumor pT1 y recidiva en 10 (36%), el 9.09% de ellos (2 pacientes) progresó de grado y estadio, 31.81% no modificó el grado y estadio (7 pacientes), y tan sólo el 4.54% (1 paciente) disminuyó el grado, cifra muy alejada de nuestra serie con el 50% de los casos que disminuyeron el grado y estadio.

Podemos corroborar, pues, la coincidencia de nuestra serie con la mayoría de las publicaciones al respecto en cuanto al porcentaje de recidivas, recidiva en el tiempo y aumento ó disminución del grado o estadio tumoral en el tratamiento endovesical con BCG.

7.2. ECOGRAFIA.

Los controles ecográficos realizados en ambos grupos tuvieron un alto grado de fiabilidad, 94.64% en el grupo 1 y 91.25% en el grupo 2.

La concordancia asimismo en la apreciación de superficialidad o de infiltración también fue muy alta, el 100% en el grupo 1 y 92.85% en el grupo 2, ya que 1 caso de este grupo se informó como superficial, siendo a la postre infiltrante.

Los falsos positivos podrían explicarse por la cistitis química secundaria a la instilación endovesical y el edema subsiguiente.

En cuanto a los falsos negativos, sabido es que la resolución de la ecografía es muy alta en toda la superficie vesical, excepto en la cara anterior, donde pequeñas lesiones pueden pasar desapercibidas.

En este punto, y por el mismo motivo, es necesario hacer hincapié en que el único procedimiento realmente fiable para el control y seguimiento de las posibles recidivas del tumor vesical reseado es la cistoscopia periódica, aunque algunos autores como ESPUELA y cols. (160) sugieran que en ocasiones la ecografía puede sustituir a la cistoscopia. En parecidos términos se expresa PARMAR et al (161), así como MORALES LOPEZ y cols. (162), quienes en 100 enfermos correlacionan los hallazgos ecográficos con la citología urinaria en el 81% de los casos, lo que supone un 19% de margen de error.

Nuestro desacuerdo con estos autores viene corroborado por los 8 falsos negativos que se produjeron en los controles ecográficos del grupo 2, un 22.22%, porcentaje elevado teniendo en cuenta que hubiesen pasado desapercibidos si no se hubieran practicado cistoscopias periódicas.

Nuestro criterio al respecto es que ninguna exploración sustituye a la otra, sino que ambas se complementan.

7.3. CITOLOGIA

7.3.1. GRUPO 1. MITOMICINA C.

En los 253 controles citológicos a que fueron sometidos los 44 enfermos de este grupo se encontraron 7 citologías positivas (58.33%) y 5 falsos negativos (41.66%) para las 12 recidivas presentadas. Ningún caso fue falso positivo.

Los resultados falsos negativos ocupan un alto porcentaje, justificándose por la gran incidencia de tumores de bajo grado recidivados y en los que está demostrada la dificultad de su estudio citológico (163, 164, 165), ya que sólo pueden diagnosticarse cuando fragmentos ó grupos celulares están presentes en la orina y, precisamente, son los tumores de bajo grado los que menos descaman.

Nuestros resultados son equiparables e incluso mejores que los de otras

series, como la de CERVELL (166), que presenta un 48% de citologías positivas y 30% de falsos negativos, con 11,59% de falsos positivos.

La serie presentada por ROMERO y cols. (167) con 54 pacientes en seguimiento por Ca. vesical superficial y tratados con profilaxis de Mitomicina C ó BCG, encuentra 16 recidivas tumorales, con 56.25% de citologías positivas, 30% de falsos negativos y 13.75% de falsos positivos.

Este mismo autor preconiza la superioridad de la citología de lavado sobre la citología miccional, obtenida aquélla mediante introducción de 50 cc de suero fisiológico a través de sonda vesical, cistoscopio ó resector, basándose en una mayor celularidad de la muestra y mejor calidad celular por ser células desprendidas por el lavado y no descamadas.

Comparando sus resultados con los de nuestra serie, realizados mediante citología de la segunda micción espontánea de la mañana, diferimos de sus planteamientos en base a estos mismos resultados.

7.3.2. GRUPO 2. BCG.

En el grupo de la BCG, con 44 pacientes, se practicaron un total de 241 controles citológicos, en los que se encontraron 5 citologías positivas, 18 falsos negativos (81.81%) y 1 falso positivo, lo que disminuye en una las citologías positivas quedando en 4 (18.18%).

Es en nuestra serie donde se produce una modificación moderada en la fiabilidad de la citología tras las instilaciones con BCG con respecto a la serie de Mitomicina C en la que eran equiparables los resultados con los distintos autores consultados.

Una comunicación que interrelaciona la citología de pacientes en seguimiento por cáncer vesical superficial con profilaxis endovesical con Mitomicina C ó BCG es la de ROMERO y cols. (167), que encuentra una sensibilidad entre el 55.5% y el 71.4%, realizando el cálculo de sensibilidad mediante la fórmula $\text{casos tumorales} / (\text{casos tumorales} + \text{falsos negativos}) \times 100$.

Aplicando dicho cálculo a nuestra serie nos resulta una sensibilidad del 55%, cifra similar a la de los autores antes citados, aunque en su límite inferior.

Podríamos justificar nuestros resultados apoyándonos en el hecho del alto porcentaje de recidivas de bajo y medio grado (50% de G-I/A y 45.45% de G-II/A) y la escasa descamación de los mismos.

7.4. PARAMETROS HEMATOLOGICOS.

En ninguno de los dos grupos tratados con Mitomycin C ó BCG de nuestra serie se han observado alteraciones en alguno de los parámetros hematológicos controlados.

MARTINEZ TORRES (142) encuentra un 2.6% de discrasias sanguíneas en sus pacientes tratados con Mitomicina C. El resto de los autores consultados, salvo ZEIN et al (168), que encuentra una anemia aplásica en un paciente de los 80 de su serie, coinciden en la no afectación de los parámetros hematológicos con la instilación de Mitomicina C (76, 79, 168).

Lo mismo cabe decir con respecto a la BCG. LAMM (132) en su estudio multicéntrico de 2.602 pacientes controlados, sólo encuentra 2 (0.1%) con leucopenia, lo que representa una cifra insignificante.

7.5. CLINICA.

La totalidad de nuestros pacientes de ambos grupos (100%) presentaron un síndrome miccional provocado por una cistitis química secundaria a la instilación endovesical.

La disminución de la frecuencia del síndrome miccional con el transcurso del tiempo se convirtió en estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al perderse progresivamente el contacto con el agente provocador del mismo.

OJEA CALVO y cols.(170) en una serie con 73 pacientes tratados con Mitomicina C, sólo encuentra 7 pacientes (9.58%) con cistitis química.



Para justificar las diferencias con nuestra serie es preciso decir que este autor instila sólo 20 mg de Mitomicina C en la vejiga, lo que supone la mitad de nuestra dosis.

PAULSON (173) en su grupo de Mitomicina encuentra tan sólo un 7% de cistitis química, así como JAUHLAINEN y cols. (174), quienes presentan una incidencia del 13% de cistitis química con Mitomicina C.

Nuestra serie de BCG sí se equipara sin embargo con el amplio estudio de LAMM (175), quien con 1.278 pacientes controlados observa un síndrome miccional en el 90% de ellos.

Del mismo modo se expresan CORTI ORTIZ y cols. (176), quienes con 72 pacientes evaluables constatan 95% de síndrome de irritación vesical.

OJEA CALVO (170) instila 120 mg de IMMUCYST CONNAUGHT (igual que nosotros) a 15 pacientes, encontrando que 13 de ellos (86.66%) presentan cistitis química, lo que lo acerca mucho más a nuestros resultados aun cuando con un número mucho menor de pacientes.

En definitiva, parece que existe un amplio consenso en que la instilación de un agente endovesical produce una irritación de la mucosa. Pensamos que las diferencias con nuestros resultados, especialmente con la Mitomicina C, estriba en que nosotros hablamos de síndrome miccional, equivaliendo dicho término a todo síndrome de irritabilidad vesical que el paciente refiera, pero

que no siempre llega al estado de crispación vesical de la cistitis química.

7.6. CULTIVO URINARIO.

Los urocultivos positivos en ambos grupos fueron muy similares (32.55% en Mitomycin C y 34.09% en BCG), siendo los tamaños muestrales muy pequeños para permitir la evaluación estadística de los positivos y de los distintos gérmenes. No hubo, además, diferencia significativa entre el número de cultivos negativos en los sucesivos controles.

7.7. BACILOSCOPIAS Y LOWENSTEIN.

Tanto las baciloscopias como los cultivos en medio de Lowenstein en los casos tratados con BCG fueron en su mayoría negativas: 82.92% en el caso de las baciloscopias y 92.68% en el cultivo de Lowenstein, siendo positivos 7 casos (17.07%) y 3 casos (7.31%) respectivamente.

Estos datos hacen que no se encuentren diferencias significativas entre los distintos controles. Asimismo, los tamaños muestrales tanto de las baciloscopias como de los cultivos fueron excesivamente pequeños para poder ser analizados.

Estos resultados, además, no son comparables con el grupo de la Mitomina C al ser parámetros no investigados en aquel grupo.

7.8. EFECTOS SECUNDARIOS.

En este apartado vamos a hacer referencia fundamental a los efectos secundarios generales, ya que los locales ya han sido discutidos en el de clínica.

La fiebre prácticamente estuvo ausente en el grupo de la Mitomicina, no siendo así en el de la BCG, en el que 8 pacientes (18.60%) tuvieron fiebre entre el primero y el segundo mes, cifra que oscila entre el 42% de la serie de JIMENEZ LEON (151), el 20% de CORTI ORTIZ (176) y de FERNANDEZ (157) y el 7% de DE TORRES MATEOS (150).

El rash cutáneo estuvo presente en el 38.63% (17 pacientes) de nuestra serie entre el primero y el tercer mes. OJEA CALVO (170) lo observa en el 20% de sus pacientes con la mitad de dosis de instilación. ISSELL (177) en 60 pacientes lo describe en 7 (11.66%).

NISSENKORN et al (178) explican el rash como una dermatitis por el contacto inadvertido de la orina con la piel de la vecindad y de las manos, pudiendo ocurrir por contaminación accidental de la piel durante las maniobras de cateterización ó en en el vaciado después de la instilación.

COLVER y cols. (179) creen que en muchos casos el rash cutáneo es una respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada, especialmente en aquellos casos donde aparece en las plantas de los pies, pecho y cara.

No hemos observado en nuestra serie las incrustaciones cálcicas en la pared vesical que refieren OJEA CALVO (170), ALTER y MALEK (180) y DRAGO et al (181).

Tampoco hemos tenido constancia de retracción ó reducción de la capacidad vesical en ninguno de nuestros pacientes. Con Mitomycin C, EJSTEIN (169) la observa en 17 pacientes (22.66%) de 75 tratados. OJEA CALVO (170) la refiere en 1 paciente (1.36%) de 73 pacientes tratados. Con BCG, LAMM et al (129) la encuentran en el 0.2% de 353 pacientes instilados con IMMUCYST CONNAUGHT. El grupo de OJEA CALVO (170) en 4 (27%) de 15 pacientes.

Llama la atención la diferencia en porcentaje entre los diversos autores, que radica, en nuestra opinión, en que unos utilizan los términos de vejiga de menor capacidad con paredes menos distensibles, datos en parte subjetivos, y otros el de retracción vesical como de microvejiga tuberculosa.

De la misma forma, tampoco se produjo en nuestra serie ningún caso de prostatitis granulomatosa, reflejada por OJEA CALVO (170) en 1 paciente (5%) de los 20 controlados. MUKAMEL (133) refiere que en el 40% de las biopsias practicadas tras el tratamiento intravesical con BCG se encuentran focos de prostatitis granulomatosa. En nuestra serie no hemos controlado este parámetro, por lo que no podemos pronunciarnos al respecto.

7.9. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MITOMYCIN C Y BCG.

Comparando nuestras dos series, y como hemos apuntado en el apartado de resultados, no encontramos diferencias en el número de recidivas ni en el número de implantes tumorales, así como tampoco hubo diferencias significativas en el tamaño tumoral, grado de las recidivas o localización de los implantes tumorales durante los veinticuatro meses de seguimiento.

En un estudio comparando el tiempo de recurrencia en 48 pacientes tratados con BCG versus 46 pacientes con instilaciones de Mitomycin C, RINTALA y cols. (125) encontraron que casi el 80% del grupo de la BCG estuvo libre de tumor, comparado con el 40% del grupo de Mitomycin C, tras 12 meses de seguimiento.

Es precisamente en el período de seguimiento donde puede hacerse la crítica de la diferencia de porcentaje, ya que nuestra serie tiene un seguimiento que lo dobla en tiempo. MARTINEZ TORRES (142), comparando diversos citostáticos durante un seguimiento de 5 años, concluye que el período libre de tumor va disminuyendo en porcentaje conforme avanza el período de seguimiento.

Nuestra serie está mucho más próxima a la de DEBRUYNE y cols. (126), quienes no encuentran diferencias en la tasa de respuestas. Tras un seguimiento de 12 meses, el 71% de los 160 pacientes tratados con Mitomycin C no tenían evidencia de recurrencia, mientras que el 67% de 148 pacientes en el grupo de

la BCG estaba libre de tumor.

Sin embargo existen varias cuestiones discutibles. En primer lugar, el grupo de la BCG sólo recibió 6 instilaciones, es decir, la pauta corta. Asimismo, el grupo de Mitomycin C sólo fue tratado durante 6 meses. Por último, un buen número de pacientes tenían estadio pTa (G-I/A), por lo que, al tener estos tumores la tasa de menor recurrencia, su inclusión podría haber sesgado los resultados.

Otro estudio posterior de VAN DER MELJDEN y cols. (127), controló 78 pacientes de ambos grupos tratados con Mitomycin C y BCG-RIVM (cepa holandesa). Ambos grupos tuvieron un período de seguimiento de 12 meses. El 73% de los enfermos tratados con Mitomycin C estuvieron libres de tumor, frente al 71% de los enfermos del grupo de la BCG. Asimismo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de presentación de efectos secundarios locales o generales en ambos grupos.

En la reunión anual de la Asociación Americana de Urología, celebrada en San Francisco en 1.994, WITJES y cols. (171) comunicaron los resultados de su estudio comparativo entre 168 pacientes tratados con Mitomycin C y 159 pacientes tratados con BCG-RIVM, con 34 meses de seguimiento. Encontraron recidivas tumorales en el 42% de los enfermos tratados con Mitomycin C y en el 47% de los tratados con BCG-RIVM. Nuestra serie mejora estos porcentajes, con el 27.27% y el 29.54% respectivamente.

El estudio más reciente publicado comparando los resultados de Mitomycin C y BCG es el de VEGT y cols (172), quienes lo realizan con un total de 437 pacientes con tumores vesicales pTa y pT1, con un seguimiento de 5 años. De ellos, sólo 72 pacientes son pT1 con grado II. Al grupo del Mitomycin C corresponden 31 pacientes, 18 pertenecen al grupo tratado con BCG-TICE, y 23 al de BCG-RIVM.

Estos autores encuentran libres de tumor a los dos años (período que nos interesa en términos comparativos) al 61% de los pacientes del grupo del Mitomycin C, al 53% del grupo de la BCG-TICE y al 61% del grupo de la BCG-RIVM. Nuestros resultados mejoran los de estos autores en porcentajes de período libre de tumor, situándose en el 72.73% en el grupo del Mitomycin C, y en el 70.46% en el grupo de la BCG.

Hay que hacer notar que estos autores utilizan sólo 30 mg de Mitomycin C semanalmente durante 4 semanas más una instilación mensual durante seis meses. En el grupo de la BCG también utilizan la pauta corta, durante seis semanas consecutivas, lo que explica a nuestro entender las diferencias en los resultados, que son mejores en nuestra serie, puesto que randomizamos más pacientes, obteniendo a su vez menores porcentajes de recidivas tumorales.

En esta misma comunicación, ya que el seguimiento es durante 5 años, es interesante reseñar que los períodos libres de tumor van disminuyendo conforme avanza el seguimiento, observando el 57% de los pacientes del Mitomycin C, el 36% de los de la BCG-TICE y el 54% de la BCG-RIVM, libres

de tumor a los 5 años.

En definitiva, tanto en nuestra serie como en la de los autores consultados no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos tras la R.T.U. de las neoformaciones en el tratamiento complementario de instilaciones endovesicales con Mitomycin-C y BCG.

Parece interesante añadir un estudio comparativo entre ambos agentes en cuanto al aspecto económico se refiere. Si bien este punto sería soslayable teniendo presente que hablamos de oncología, donde sería el criterio de menor importancia a la hora de tenerlo en consideración, ya que hablamos de términos comparativos no lo podemos dejar de lado.

Por lo que se refiere al Mitomycin C, el precio de cada vial es de 2542.80 ptas. Dado que en cada instilación se introducen 4 viales, su precio total sin contar los 50 cc de suero fisiológico sería de 10171.20 ptas por instilación. Como en total son 18 instilaciones (8 semanales y una mensual durante 10 meses), el costo total del tratamiento se eleva a 183081.60 ptas.

Por su lado, el IMMUCYST CONNAUGHT viene en envase de 3 viales, cantidad para cada instilación, cuyo precio asciende a 10966 ptas. Como quiera que son 6 instilaciones semanales y 9 instilaciones mensuales hasta completar un año de tratamiento, su precio global, asimismo sin contar los 50 cc de suero fisiológico de cada instilación, es de 164502 ptas.

Vemos, por tanto, que incluso en precio existe una práctica similitud entre los dos tratamientos, lo que nos lleva a afirmar que ni siquiera el aspecto económico sería un parámetro a tener en cuenta a la hora de la decisión.

7.10. COMENTARIOS FINALES.

Haciendo una valoración global del trabajo realizado, consideramos oportuno hacer una serie de comentarios finales como fruto de la experiencia acumulada y de la perspectiva que da el observarlo después de casi tres años de la conclusión del reclutamiento de datos en Diciembre de 1992.

En principio no habría nada que objetar a los objetivos, que no son otros que el determinar la evolución de los tumores vesicales superficiales de vejiga tratados con quimio ó inmunoterapia tras la cirugía transuretral de exéresis de los mismos.

Está ampliamente demostrado en la literatura la superioridad del tratamiento complementario tras la R.T.U. versus la cirugía aislada.

Aun cuando se trata de una amplia muestra de pacientes, así como un seguimiento amplio de veinticuatro meses, estudios prospectivos y randomizados más amplios, tanto en número de pacientes como en período de seguimiento, podrían variar parcialmente los resultados.

Basamos esta afirmación en el hecho de la multifocalidad del tumor vesical y su tendencia natural a la recidiva, especialmente en tumores como los del presente estudio, pT1 (G-II/A), considerados como de riesgo intermedio.

En la obtención de datos comprobamos la prolijidad de datos de laboratorio, en ocasiones demasiado frecuente, que no aportan en general demasiada información evolutiva, especialmente los hemogramas. Lo mismo podríamos decir de las baciloscopias y cultivo de Lowenstein a partir de los doce meses.

Sin embargo abogamos por el control exhaustivo con cistoscopia, ecografía y citología urinaria en la pauta establecida.

Asimismo consideramos interesante la investigación del resto del urotelio superior mediante la práctica de urografía excretora, para despistaje de la implantación tumoral debido a la multifocalidad del mismo.

No añadiríamos ningún parámetro en la metodología, así como no suprimiríamos ninguno en base a una investigación rigurosa.

En el apartado de síntomas clínicos destaca sobre todos el síndrome miccional secundario a la instilación, denominador común en ambos grupos. En orden a obviar en lo posible estos síntomas, derivados en alguna ocasión, además, a una infección urinaria por la manipulación instrumental, creemos conveniente administrar antibioterapia oral monodosis antes y después de la

instilación.

Asimismo, en el caso de la fiebre post-instilación en el grupo de la BCG, acompañada de síndrome miccional, aconsejaríamos terapia con isoniazida 300 mg/día durante tres meses, vigilando función hepática por su hepatotoxicidad.

Globalmente hablando, en orden a los resultados obtenidos en este estudio randomizado y prospectivo durante dos años, podemos indicar en caso de tumor vesical pT1 (G-II-A), una vez sometido a resección transuretral del mismo, y descartada por biopsia múltiple normatizada la presencia concomitante de Ca. in situ, que el tratamiento complementario endovesical debe hacerse con Mitomycin C en lugar de BCG, ya que los resultados son similares en el período de seguimiento, obviándose los efectos secundarios de la BCG, que aunque no los hemos observado en nuestra serie, están descritos en la literatura como de gravedad extrema en ocasiones.

No ponemos en duda la efectividad de la BCG, ampliamente demostrada, pero sí su circunscripción a tumores vesicales superficiales de alto grado, G-III/A y Ca. in situ, en los que supera en resultados a quimioterápicos e inmunoterápicos.

8. CONCLUSIONES.

8. CONCLUSIONES.

PRIMERA

No existen diferencias en el número de recidivas a medio plazo entre los pacientes con carcinoma de células transicionales pT1 (G-II/A) tratados con Mitomicina C ó BCG en instilaciones endovesicales.

SEGUNDA

No existen diferencias en la progresión de grado y/o estadio entre los citados grupos de pacientes.

TERCERA

La uretrocistoscopia es el método más sensible y específico en la detección de recidivas vesicales en pacientes intervenidos de carcinoma de células transicionales de vejiga pT1 (G-II/A).

CUARTA

Las instilaciones endovesicales con Mitomicina C ó BCG son en general bien toleradas, produciendo principalmente síndrome miccional que desaparece tras suspender el tratamiento.

QUINTA

Resulta indiferente en cuanto a tasas de recidivas, progresión tumoral, efectos secundarios, abandono ó coste, tratar a los pacientes intervenidos de carcinoma de células transicionales de vejiga pT1 (G-II/A) con Mitomicina C ó con BCG.

9. BIBLIOGRAFIA.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Rehn L:** Ueber blasentumoren bei fuchsinarbeitern. Arch Kind Chir, 50:588, 1895
 - 2.- **Mostofi FK:** Pathology and spread of carcinoma of the urinary bladder. En: Cancer of the Genitourinary Tract. Eds D.E. Johnson, ML Samuels. Raven Press. Nueva York, 1979
 - 3.- **Martínez Piñeiro JA:** Tumores vesicales. Ponencia al Congreso Nacional de Urología. Actas de la Asociación Española de Urología 3, nº1, 1971
 - 4.- **Clayson DB, Cooper EH:** Cancer of the urinary tract. Adv Cancer Res 13:271, 1970
 - 5.- **Martínez García C:** Aproximación a la epidemiología del cáncer en España. Ed. JIMS Barcelona 19, 1988
 - 6.- **Auvert J:** Cancer de la vessie. En: Cancers urologiques de l'adulte. Ed. J. Auvert. Expansion Scientifique Française. Paris, 1989
 - 7.- **Silverberg E:** Cancer Statistics 1988 CA 38:14
-

-
- 8.- **Harris RE, Chen Backlund JY, Wynder EL:** Cancer of the urinary bladder in blacks and whites. *Cancer* 66:2673, 1990
- 9.- **Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al:** Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 48:3853, 1988
- 10.- **Hartge P, Harvey EB, Marston W et al:** Unexplained excess risk of bladder cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 82:1636, 1990
- 11.- **Cifuentes L, García de la Peña E, Vela Navarrete R:** Survival rates of patients with bladder tumors. An experience of 1774 cases (1959-1978) *Br J Urol* 54:267, 1982
- 12.- **Sánchez de la Muela P, Rosell D, Agüera L et al:** Superficial Bladder Cancer. Survival and Prognostic Factors. *Eur Urol* 20:184, 1991
- 13.- **Fitzpatrick JM, Reda M:** Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol* 135:53, 1986
- 14.- **Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al:** Urinary tract infections and risks of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 119:510, 1984
- 15.- **Matanowki GM, Elliot EA:** Bladder cancer epidemiology. *Epidemiol Rev* 3:203, 1981
-

-
- 16.- **Johansson S, Anderström C, von Schultz L, et al:** Enhancement of N[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide induced carcinogenesis by urinary tract infections in rats. *Cancer Res* 47:559, 1987
- 17.- **El Bolkainy MN:** Schistosomiasis and bladder cancer. En: Bryan GT, Cohen SM (eds): *The Pathology of Bladder Cancer*. Boca Ratón, Florida. CRC Press, 57-90, 1983
- 18.- **Martínez Piñeiro JA:** Extrofia vesical completa complicada con adenocarcinoma. *Rev Clin Esp*, 54:353, 1964
- 19.- **Price JM:** Etiology of bladder cancer. En: Maltry E (ed): *Benign and Malignant Tumors of the Urinary Bladder*. Flushing NY Medical Examination Publishing, 189-251, 1971
- 20.- **McQueen CA, Williams GM:** Review of genotoxicity and carcinogenicity of 4,4'-methylene-dianiline and 4,4'-methylene-bis-2-chloroanyline. *Mutat Res* 239:133, 1990
- 21.- **Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG, et al:** An international study of smoking and bladder cancer. *J Urol* 131:650, 1984
- 22.- **Talaska G, Schamer M, Skipper P, et al:** Detection of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urotelial cells of cigarette smokers. Association with smoking, hemoglobin adducts, and urinary mutagenicity. *Cancer Epidemiol*
-

Biol Prev 1:61, 1991

23.- U.S. Department of Health and Human Services: Toxicological Profile for Acrolein. Washington DC Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1990

24.- Sakata T, Smith RA, Garland EM, et al: Rat urinary bladder epithelial lesions induced by acrolein. J Exp Pathol Toxicol Oncol 9:159, 1989

25.- González CA: Occupation, tobacco use, coffee and bladder cancer in the county of Mataro (Spain). Cancer 55:2031, 1985

26.- Auerbach O, Garfinkel L: Histologic change in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweeteners. Cancer 64:987, 1989

27.- Cohen SM, Purtilo DT, Ellwein LB: Pivotal role of increased cell proliferation in human carcinogenesis. Mod Pathol 4:371, 1991

28.- Hultengren N, Lagergren C, Ljungqvist A: Carcinoma of the renal pelvis in renal papillary necrosis. Acta Clin Scand 130:314, 1965

29.- Johansson S, Wahlqvist L: Tumour of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. Acta Pathol Microbiol Scand 85:768, 1977

-
- 30.- **Birt DF, Julius AD, Hasegawa R, et al:** Effect of l-tryptophan excess and vitamin B6 deficiency on rat urinary bladder cancer promotion. *Cancer Res* 47:1244, 1987
- 31.- **Ohgaki H, Takayama S, Sugimura T:** Carcinogenities of heterocyclic amines in cooked food. *Mutat Res* 259:399, 1991
- 32.- **Foulds L:** Neoplastic Developments. Academic Press. Nueva York, 1969
- 33.- **Pitav HC, Beer D, Hendrich S:** Multistage carcinogenesis: the phenomenon underlying the theories. En: OH Iversen (ed): *Theories of Carcinogenesis*. Washington DC, Hemisphere Publishing, 159, 1967
- 34.- **Barbacid M:** Ras oncogenes: their role in neoplasia. *Eur J Clin Invest*, 20:225, 1990
- 35.- **Comins DE:** A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:3326, 1973
- 36.- **Knudson AG:** Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68:820, 1971
- 37.- **Mostofi FK, Sobin LK, Torloni H:** Histological typing of urinary bladder tumors. World Health Organization. Geneva. 1973
-

-
- 38.- **Solsona E y cols:** Carcinoma in situ associated with superficial bladder tumor. *Eur Urol*, 19:93, 1991
- 39.- **Martínez Piñero L, González-Peramato P, Hidalgo L et al:** Adenocarcinoma vesical primario: estudio retrospectivo de 11 casos y revisión de conjunto. *Arch Esp Urol*, 44:131, 1991
- 40.- **Broders AC:** Epithelioma of the genitourinary organs. *Am Surg* 75:574-580, 1922
- 41.- **Jewet HJ, Strong GH:** Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis. *J Urol* 55:366-372, 1946
- 42.- **Jewet HJ:** Carcinoma of the bladder: Influence of the depth of infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth. *J Urol* 67:672, 1952
- 43.- **Marshall VF:** The relation of the preoperative estimate to the pathological demonstration of the extent of vesical neoplasms. *J Urol* 68: 714-723, 1952
- 44.- **Marshall VF:** Current clinical problems regarding bladder tumors. *Cancer* 9:543-550, 1956
-

-
- 45.- **UICC TNM Classification of Malignant Tumors.** P Hermanek LH Sobin (Eds.) Springer Berlin 1987; 4th edn
- 46.- **Mc Donald JR, Thompson GJ:** Carcinoma of the urinary bladder: a pathologic study with special reference to invasiveness and vascular invasion. *J Urol* 61:435, 1948
- 47.- **Martínez Piñeiro JA, González Martín M, Arocena F et al del grupo CUETO:** Neoadjuvant cisplatinum therapy before radical cystectomy in invasive transicional cell carcinoma of the bladder: CUETO study 84005. En: *Evaluation of Chemotherapy in Bladder Cancer*, ed H. Villavicencio, ISU Reports Churchill Livingstone. Londres 1992
- 48.- **Melicow MM:** Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasm in total cystectomy. *J Urol* 68:261, 1952
- 49.- **Jiménez Cruz F, Llopis B, Vera Donoso CD:** Carcinoma vesical primario. Factores pronósticos de recidiva. *Arch Esp Urol* 43:139, supl II, 1990
- 50.- **Vicente J, Chechile G, Algaba F, Amaral J Jr:** Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ. *Eur Urol* 13:150, 1987
- 51.- **Wiener DP, Koss LG, Freed S:** The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladder. *J Urol*
-

122:317, 1979

52.- Schade RDK, Swinney I: The association of urothelial abnormalities with neoplasia. A 10 years following. J Urol 129:1125, 1983

53.- Fradet I: Markers of prognosis in superficial bladder cancer. Seminars in Urology 10:28, 1992

54.- Azagra L, Sánchez Lancha R: Sarcoma botriode de vejiga en la infancia. Arch Esp Urol Tomo XXII, 4, 355, 1969

55.- Lozano JL, Mayayo E, Rey A: Rabdomiosarcoma de vejiga en el adulto. Actas Urol Esp Vol IX 4: 365-368, 1985

56.- Ruttac, Registry for Urinary Tract Tumors. RWTH Aachen, Fischer N, Rübden H, Lutzeyer W y cols: Intravesicale Chemorezidivprophylaxe Superficialer Blasenkerzynome mit Adriamycin. Verhandlungen Der Deutsche Gessellschaft Für Urologie 37:25, 1986

57.- Allona Moncada A, Santos García-Vaquero I, Polo Villar G et al del grupo CUETO: Resultados preliminares de un estudio randomizado entre Adriamicina y Thiotepa intravesical en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga. Arch Esp Urol 37:113, 1984

-
- 58.- **Lamm L, Griffith JG:** Intravesical Therapy: Does it affect the natural history of superficial bladder cancer?. *Seminars in Urology* 10:39, 1992
- 59.- **Algaba F:** Origin of high grade superficial bladder cancer. *Eur Urol* 13:153, 1987
- 60.- **Soloway MS, Patel J:** Surgical techniques for endoscopic resection of bladder cancer. En: *Urologic Clinics of North America*. Volume 19 N° 3; 467-471, 1992
- 61.- **Murphy WM:** Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Hum Pathol* 21; 886-896, 1990
- 62.- **Naib ZM:** The urinary tract and the prostate. In: *Exfoliative Cytology*. Boston, Little, Brown, 427-430, 1985
- 63.- **Martínez Piñeiro JA, Muntañola P:** Fluorescence urinary cytology. En: *Bladder tumors and other topics in Urological Oncology*, eds M. Pavone, P. Smith y F. Edsmy. Plenum Press. Nueva York 72, 1980
- 64.- **Flanagan MJ, Miller A:** Evaluation of bladder washing cytology for bladder cancer surveillance. *J Urol* 119:42-43, 1978
- 65.- **Schwinn CP, Harris MJ:** Exfoliating cytology of the urinary bladder. In: *Weid GL, Keebler CM, Koss LG et al. JW (eds): Compendium of Diagnostic*
-

Cytology, ed 6. Chicago. International Academy of Cytology, pp 425-436, 1988

66.- **Melamed MR:** Introduction to cytology of the urinary tract. En: Wei GL, Keebler CM, Koss LG, et al (eds): *Compendium of Diagnostic Cytology*, ed 6. Chicago International Academy of Cytology, pp 401-404, 1988

67.- **Herring HT:** The treatment of vesical papilloma by injections. *Br Med J* 2:1398, 1903

68.- **Melicow MM:** The urotelium: a battleground for oncogenesis. *J Urol* 120:43, 1978

69.- **Maluf NSR:** Absorption of water, urea, glucosa and electrolytes through the human bladder. *J Urol* 69:396, 1953

70.- **Elkborg S, Nilsson S, Edsmyr F:** Intravesical instillation of Adryamicin: A model for standardisation of the chemotherapy. *Eur Urol* 6:218, 1980

71.- **Pavone Macaluso M:** Chemotherapy of vesical and prostatic tumours. *Br J Urol* 43:701, 1971

72.- **Koontz WW, Prout GR, Smith W et al:** The use of intravesical thiotepa in the management of non invasive carcinoma of the bladder. *J Urol* 125:307, 1981

73.- **Jones HC, Swinney J:** Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder.

Lancet 2:615, 1961

74.- Hollister D, Coleman M: Hematologic effects of intravesical thiotepa therapy for bladder carcinoma. JAMA 244:2065, 1980

75.- Soloway MS, Ford KS: Subsequent tumor analysis of 36 patients who have received intravesical Mitomycin C for superficial bladder cancer. J Urol 130:74, 1983

76.- Harrison GSM, Green DF, Newling DWW, Richards B et al: A phase II study of intravesical Mitomycin C in the treatment of superficial bladder cancer. Brit J Urol 55:676, 1983

77.- Neild VS, Sanderson KV, Riddle PR: Dermatitis due to mitomycin bladder instillations. J Soc Med 77:610, 1984

78.- Mishina T, Oda K, Murata S et al: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol 114:217, 1975

79.- Defuria MD, Bracken RB, Johnson DE et al: Phase I-II study of Mitomycin C topical therapy for low grade, low stage transitional cell carcinoma of the bladder: An interim report. Cancer Treat Rep 64:225, 1980

80.- Soloway MS: The management of superficial bladder cancer. Cancer 45:1856, 1980

-
- 81.- **Niijima T:** Intravesical therapy with Adriamycin and new trends in the diagnostics and therapy of superficial bladder tumors. En WHO: Diagnostics and Treatment of Superficial Urinary Bladder Tumours. Stockholm. Collaborating Centre for Research and Treatment of Urinary Bladder Cancer, 37-44, 1978
- 82.- **Edsmyr F, Berlin T, Boman J et al:** Intravesical therapy with Adriamycin in patients with superficial bladder tumors. Eur Urol 6:132, 1980
- 83.- **Garnick MB, Schade D, Israel M et al:** Intravesical doxorubicin for prophylaxis in the management of recurrent superficial bladder cancer. J Urol 131:43, 1984
- 84.- **Kurth KH, Schroder FH, Tunn U et al:** Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder cancer. J Urol 132:258, 1984
- 85.- **Banks MD, Pontus JF, Izbicki RM, et al:** Topical instillations of doxorubicin hydrochloride in the treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 118:757, 1977
- 86.- **Cersosimo RJ, Hong WK:** Epirubicin: A review of the pharmacology clinical activity and adverse effects of an Adriamycin analogue. J Clin Oncol 4:425, 1986
-

-
- 87.- **Matsumura Y, Tsushima T, Ozaki Y et al:** Intravesical chemotherapy with 4'-epi- Adryamicin in patients with superficial bladder tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 16:176, 1986
- 88.- **Cumming JA, Kirk D, Newling DW, et al:** A multicentre phase II study of intravesical epirubicin in the treatment of superficial bladder tumour. *Eur Urol* 17:20, 1990
- 89.- **Whelan P, Cumming JA, Garvie WHH, et al:** Multicentre phase II study of low dose intravesical epirubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 67:600, 1991
- 90.- **Oosterlinck W, Kurth KH, Schroeder F, et al:** TUR only vs. epirubicin in single primary or recurrent Ta, T1 bladder tumors: EORTC study 30863 (abstract). *Programs and Abstracts of the 22nd Congress Société Internationale d'Urologie. Sevilla. Spain, p 127, 1991*
- 91.- **Riddle PR, Wallace DM:** Intracavitary chemotherapy for multiple noninvasive bladder tumours. *Br J Urol* 43:181. 1971
- 92.- **Riddle PR:** The management of superficial bladder tumours with intravesical Epodyl. *Br J Urol* 45:84, 1973
- 93.- **Robinson MRG, Shetty MB, Richards B, et al:** Intravesical Epodyl in the management of bladder tumors: Combined experience of the Yorkshire
-

Urological Cancer Research Group. *J Urol* 118:972, 1977

94.- **Stewart DJ, Green R, Futter N, et al:** Phase I and pharmacology study of intravesical mitoxantrone for recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* 143:714, 1990

95.- **Coley WB:** Treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipela, with a report of 10 cases. *Med Rec* 43:60, 1893

96.- **Guerin C:** Early history of BCG. En: **Rosenthal ER (ed):** BCG Vaccination Against Tuberculosis. Boston, Little Brown, 48, 1957

97.- **Mathe G, Amiel J, Schwartzberg L, et al:** Immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1:697, 1969

98.- **Coe JE, Feldman JD:** Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. *J Immunology* 10:127, 1966

99.- **Zbar B, Bernstein JD, Bartlett GL, et al:** Immunotherapy of cancer: Regression of intradermal tumors and regression of growth of lymph node metastases after intralesional injection of living *Mycobacterium bovis*. *J Natl Cancer Inst* 49:119, 1972

100.- **Morales A, Eidinger D, Bruce AW:** Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 116:18, 1976

-
- 101.- **Camacho FJ, Pinsky CM, Kerr D, et al:** Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 359, 1980
- 102.- **Lamm DL:** BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. En: **Ratcliff TL, Catalona WJ (eds.):** *Genitourinary Cancer*. Boston, Martinus Nijhoff, 205, 1987
- 103.- **Morales A, Ottenhof P:** Clinical application of a whole blood assay for human NK cell activity. *Cancer* 52:667, 1983
- 104.- **Soloway MS, Martino C:** Prophylaxis of bladder tumor implantation. *Urology* 7:29, 1976
- 105.- **Pang ASD, Morales A:** Immunoprophylaxis of a murine bladder cancer with a high dose BCG immunization. *J Urol* 127:1006, 1982
- 106.- **Ratliff TL:** Mechanisms of action of intravesical BCG for bladder cancer. En: **Debruyne FMJ, Denis L, Meijden ADPM van der (eds.):** *BCG in Superficial Bladder Cancer*. New York, Alan R Liss, 107, 1989
- 107.- **Ratliff TL, Hudson MA, Catalona WJ:** Strategy for improving therapy of superficial bladder cancer. *World J Urol* 9:95, 1991
- 108.- **Becich MJ, Carroll S, Ratliff TL:** Internalization of Bacillus Calmette-Guerin by bladder tumor cells. *J Urol* 145:1316 1991
-

-
- 109.- **Nickel JC, Morales A, Heaton JPW, et al:** Ultrastructural study of the interaction of BCG with bladder mucosa after intravesical treatment of bladder cancer (abstract) *J Urol* 133:268 A, 1985
- 110.- **Morales A, Nickel JC:** Immunotherapy of superficial bladder cancer. *World J Urol* 3:209, 1986
- 111.- **Herr HW, Laudone VP, Whitmore WF Jr:** An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. *J Urol* 138:1363, 1987
- 112.- **Lamm DL, Dehaven JI, Schriver J, et al:** Prospective randomized comparison of intravesical with percutaneous *Bacillus Calmette-Guerin* in superficial bladder cancer. *J Urol* 145:738, 1991
- 113.- **Brosman SA:** Experience with *Bacillus Calmette-Guerin* in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 128:27, 1982
- 114.- **Badalament RA, Herr HW, Wong GY, et al:** A prospective randomized trial of maintenance versus non maintenance intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 5:441, 1987
- 115.- **Meyers JA, Coplen DE, Marcus MD, et al:** Longterm (4-yr) tumor-free response of one and two 6-week courses of intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) therapy (abstract). *J Urol* 141:333 A, 1989
-

-
- 116.- **Haaf EO, Dresner SM, Ratliff TL, et al:** Two courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 136:820, 1986
- 117.- **Lamm DL:** BCG in carcinoma in situ and superficial bladder tumors. EORTC Genito-Urinary Group. Monogr 5:497, 1988
- 118.- **Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein BA, et al:** Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: A randomized prospective Southwest Oncology Group Study (abstract). *J Urol* 147:274 A, 1992
- 119.- **Brosman SA:** Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy. En: *Urologic Clinics of North America*. Volume 19 Number 3 555:564 1992
- 120.- **Camacho, F, Pinsky CM, Kerr D, et al:** Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG immunotherapy. En: Terry WT, Rosenberg SA (eds.): *Immunotherapy of Human Cancer*. New York, Elsevier North Holland, 309, 1982
- 121.- **Lamm DL, Stodgill VD, Radwin HM:** Bladder cancer immunotherapy. *J Urol* 128:931, 1982
- 122.- **Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al:** A randomized clinical trial of doxorubicin chemotherapy versus BCG in recurrent transitional cell carcinoma and carcinoma in situ: A Southwest Oncology Group Study. N
-

England J Med 325:1205, 1991

123.- **Martínez Piñeiro JA, Jiménez JL, Martínez Piñeiro L Jr, et al:** Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa. A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J Urol 143:502, 1990

124.- **Lamm DL, Crissinan J, Blumenstein BA, et al:** Adriamycin versus BCG in superficial bladder cancer. A Southwest Oncology Group Study. En: Debruyne FMJ, Denis L, Meijden APM van der (eds.): BCG in Superficial Bladder Cancer. New York, Alan R Liss, 123, 1989

125.- **Rintala E, Jauhainen K, Alfthan O, et al:** Mitomycin C and BCG in intravesical chemotherapy and immunotherapy of superficial bladder cancer. En: Debruyne FMJ, Denis L, Meijden APM van der (eds.): BCG in Superficial Bladder Cancer. New York, Alan R Liss, 271, 1989

126.- **Debruyne FMJ, Meijden APM van der, Geboed ADH, et al:** BCG-RIVM versus Mitomycin C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. Urology 31:21, 1988

127.- **Meijden APM van der, Klinger BV, Steerenberg PA, et al:** The possible influence of antibiotics on results of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy for superficial bladder cancer. J Urol 146:444, 1991

-
- 128.- **Rawls WH, Lamm DL, Low BA:** Fatal sepsis following *Bacillus Calmette-Guerin* administration for bladder cancer. *J Urol* 144:1328, 1990
- 129.- **Lamm DL, Meijden APM van der, Morales A, et al:** Incidence and treatment of complications of *Bacillus Calmette-Guerin* intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 147:596, 1992
- 130.- **Debruyne FMJ, Meijden APM van der:** BCG (RIVM) versus MMC intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer: First results of a randomized prospective trial (abstract). *J Urol* 137:179 A, 1987
- 131.- **De Boer EC, Steerenberg PA, Meijden APM van der, et al:** Impaired immunological reactions by isoniazid treatment during intravesical BCG administration in the guinea pig: Local immunopotential after intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. Den Haag, The Netherlands CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 127, 1991
- 132.- **Lamm DL:** Complications of *Bacillus Calmette-Guerin* immunotherapy. In: *Urologic Clinics of North America* Volumen 19 N° 3, 565:572, 1992
- 133.- **Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, et al:** Clinical and pathological findings in prostates following intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* instillations. *J Urol* 144:1399, 1990
-

-
- 134.- **Jurczyk-Procyk S, Martin M, Dubouch P, et al:** Toxicity studies of intravenously administered BCG in baboons. *Cancer Immunol Immunother* 1:55, 1976
- 135.- **Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al:** BCG complications: Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberculosis Res* 21:107, 1984
- 136.- **DeHaven JI, Traynellis C, Riggs DR, et al:** Antibiotic and steroid therapy of massive systemic Bacillus Calmette-Guerin toxicity. *J Urol* 147:738 1992
- 137.- **Chaperain P, Desplaces N, Ziza JM, et al:** BCG osteoarthritis on knee prosthesis after intravesical BCG therapy. *Rev Rhum Mal osteoartic* 59:836, 1992
- 138.- **Stilmant MM, Siroky MB:** Nephrogenic adenoma associated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment: A report of 2 cases. *J Urol* 135:359, 1986
- 139.- **Deresiewicz RL, Stone RM, Aster JC:** Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 144:1331, 1990
- 140.- **Friedell GH, Parija GC, Nagy GK, Soto EA:** The pathology of human bladder cancer. *Cancer* 45, 1823, 1980
-

141.- **Nafe R, Roth ST, Rathert P:** Analysis of criteria for grading bladder cancer in urine cytological tumor diagnosis by means of an expert system. *Eur Urol* 21:103-109, 1992

142.- **Martínez Torres JL:** Valoración de distintos citostáticos en la quimioprolifaxis de los tumores vesicales superficiales. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Granada. 1990

143.- **Gelabert-Mas A, Arango Toro O, Bielsa Gali O, Lladó Carbonell C:** Estudio prospectivo y randomizado de la respuesta completa, índice de recidivas y progresión en el carcinoma vesical superficial tratado con Mitomycina C sola versus Mitomycina C y BCG alternos. *Arch Esp Urol* 46,5:379-382, 1993

144.- **Liberti M, Tenaglia R, De Bernardinis E, Gentile V:** Neoplasie primitive della vescica allo stadio P1: Valutazione critica dei risultati ottenuti con l'impiego dell'Adriamicine e della Mitomicine C nella profilassi delle recidive. *Min Med*, 75 391-394, 1984

145.- **Moyano Calvo JL, Fernández Arjona M, Mínguez Martínez R, et al:** Estudio prospectivo y aleatorio comparando Mitomycin C e Interferon alfa 2b en la profilaxis de los tumores superficiales de vejiga. *Actas Urol Esp Vol XVIII n° 2*, 124-127, 1994

146.- **Regueiro López JC, Ruiz Alvarez-Cienfuegos F, Leva Vallejo M, et al:** Respuesta en el carcinoma superficial de vejiga al tratamiento profiláctico con

Mitomycin C versus Interferon. Estudio preliminar. Actas Urol Esp Vol XVII n° 5, 299-304, 1993

147.- **Nogueira March JL, Ojea Calvo A, Castro AM, Rodríguez B:** Estudio comparativo de 2 grupos de pacientes con Tm vesical superficial tratados por RTU, que recibieron aleatoriamente quimioprofilaxis con Mitomicina C e inmunoprofilaxis con Interferon alfa 2A. Comunicación al LVII Congreso Nacional de Urología, Madrid. C-31. 1992

148.- **Monrós JL, Casanova J, Iborra I, et al:** Evaluación de las respuestas completas en el tratamiento ablativo en los tumores vesicales superficiales Ta-T1 con Mitoxantrone (MXT) versus Mitomycin C (MMC). Comunicación al LVIII Congreso Nacional de Urología. C-100. Málaga 1993

149.- **Bordalba JR, Muñoz Seguí J, Aguiló F, et al:** BCG en el tratamiento del Ca. urotelial superficial de vejiga. Resultados de 58 casos. Comunicación al LIV Congreso Nacional de Urología. C-133. Toledo 1989

150.- **De Torres Mateos JA, Morote Robles J, López Pacios MD, et al:** BCG-terapia intravesical en el cáncer superficial de vejiga. Comunicación al LIV Congreso Nacional de Urología. C-140. Toledo 1989

151.- **Jiménez León J, Picazo ML, Navarro J, et al:** Estudio prospectivo y randomizado comparando ADM, TTPA y BCG intravesical como profilaxis en tumores superficiales de vejiga: análisis preliminar. Comunicación al LIV

Congreso Nacional de Urología. C-155. Toledo 1989

152.- Soloway MS, Perry A: Bacillus Calmette-Guerin for treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder in patients who have failed thiotepa and/or mitomycin C. J Urol 137: 871-872, 1987

153.- Bordalba JR, Muñoz Seguí J, Aguiló F, et al: BCG en el carcinoma vesical superficial: Nuestra experiencia. Actas Urol Esp Vol XVI nº 6 443-445, 1992

154.- Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, et al: Intravesical immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: Results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. J Urol Vol 149: 744-748, 1993

155.- Martínez Piñeiro JA, Solsona E, Flores N, et al del Grupo Cooperativo CUETO: Comparación entre terapia con BCG a dosis baja y BCG a dosis convencional en cáncer de vejiga superficial. Estudio prospectivo del Grupo CUETO. Comunicación al LVIII Congreso Nacional de Urología. C-101. Málaga 1993

156.- Palou J, Laguna P, Xavier B, et al: Resultados preliminares de un estudio randomizado con BCG: tratamiento de mantenimiento/grupo control. Comunicación al LVIII Congreso Nacional de Urología C-102. Málaga 1993

157.- **Fernández J, Valero J, Armora J, et al:** Estudio randomizado de BCG o Mitoxantrone (MTZ) en el tratamiento adyuvante del carcinoma superficial de vejiga. Comunicación al LVIII Congreso Nacional de Urología. C-98. Málaga 1993

158.- **Cookson MS, Sarosdy MF:** Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 148 (3): 797-801, 1992

159.- **Eure GR, Cundiff MR, Schellhammer PF:** Bacillus Calmette-Guerin therapy for high risk stage T1 superficial bladder cancer. *J Urol* 147 (2) 376-379, 1992

160.- **Espuela R, Martínez E, Noguerras MA, Abad F:** Ecografía urológica intergral II: Patología vesical. *Actas Urol Esp Vol XII n° 2*, 127-133, 1988

161.- **Parmar MKA, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA:** Prognostic factors for recurrence and following policies in the treatment of superficial bladder cancer: report fom the British Medical Council Subgroup on superficial bladder cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol Vol 142:284-288*, 1989

162.- **Morales A, León E, Maestro JL, Pobil JLP:** Ecografía y citología versus cistoscopia en el seguimiento de los enfermos con tumores vesicales superficiales. *Actas Urol Esp Vol XIII n° 6:436-438*, 1989

163.- **Lewis RW, Jackson BC Jr, Murphy WM, et al:** Cytology in the diagnosis and following of transitional cell carcinoma of the urothelium: a review with a case series. *J Urol* 116:43-46, 1976

164.- **Murphy W, Emerson L, Chandler R, Moinuddin S, Soloway M:** Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. *J Urol* 136:815-819, 1986

165.- **Salinas A, Sala J, Tomás M, Server G:** La citología urinaria para el diagnóstico y seguimiento de los tumores de vejiga. *Actas Urol Esp. Vol XI* 47-51, 1987

166.- **Cervell JM, Pérez-Guillermo M:** La citología en orina obtenida por micción espontánea. Su utilidad en el seguimiento de los tumores vesicales. *Actas Urol Esp Vol XIII n° 1* 32-35, 1989

167.- **Romero JA, Llopis J, Vendrell JR, et al:** La citología de lavado vesical en el diagnóstico y seguimiento del cáncer vesical superficial. *Actas Urol Esp Vol XVIII n° 7:* 706-708, 1994

168.- **Zein TA, Friedberg N, Kim H:** Bone marrow suppression after intravesical mitomycin C treatment. *J Urol* 136:459, 1986

169.- **Eijstein A, Knonagel H, Hotz E, et al:** Reduced bladder capacity in patients receiving intravesical chemoprophylaxis with mitomycin C. *Br J Urol*

66:386, 1990

170.- **Ojea Calvo A, Nogueira March JL, Alonso A, et al:** La toxicidad en la profilaxis de los tumores superficiales de vejiga. *Actas Urol Esp Vol XVIII n° 7* 714-722, 1994

171.- **Witjes WPM, Debruyne FMJ, Meijden APM van der, et al:** Prospective randomized study of BCG-RIVM versus Mitomycin C intravesical therapy in superficial bladder cancer (EORTC 30845). Meeting anual de la AUA. San Francisco. Abstract 21, 233-A, 1994

172.- **Vegt PDJ, Witjes A, Witjes WPJ, Doesburg WH, Debruyne FMJ, Meijden APM van der:** A randomized study of intravesical Mitomycin C, Bacillus Calmette-Guerin Tice and Bacillus Calmette-Guerin Rivm treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 153:929-933, 1995

173.- **Paulson DF:** Treatment of superficial carcinoma of the bladder. *World J Urol*, 4:52-59, 1986

174.- **Jauhiainen K, Alfthan O:** Instillation of Mitomycin C and Doxorubicin in the prevention of recurrent superficial (Ta-T1) cacinoma of the bladder. *Br J Urol*, 60:54-59, 1987

-
- 175.- **Lamm DL, Stodgill VD, Stodgill JA, Crispen RG:** Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol*, 135:272,1986
- 176.- **Corti Ortiz D, Rivera Garay P, Avilés Jasse J, Hidalgo Carmona F:** Profilaxis del cáncer vesical superficial con 1 mg de BCG endovesical: comparación con otras dosis. *Actas Urol Esp Vol XVII n° 4:239-242*, 1993
- 177.- **Issell BF, Prout GR, Soloway MS et al:** Mitomycin C intravesical therapy in noninvasive bladder cancer after failure on thiotepa. *Cancer* 53:1025, 1984
- 178.- **Nissenkorn I, Herrod H, Soloway MS:** Side effects associated with intravesical mitomycin C. *J Urol* 126:596, 1981
- 179.- **Colver GB, Inglis JA, McVittie E et al:** Dermatitis due to intravesical mitomycin C: A delayed-type hypersensitivity reaction?. *Br J Dermatol* 122:217, 1990
- 180.- **Alter AJ, Malek GH:** Bladder wall calcification after topical mitomycin C. *J Urol* 138:1239, 1987
- 181.- **Drago PC, Badalament RA, Lucas J et al:** Bladder wall calcification after intravesical mitomycin C treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 142:1071, 1989
-

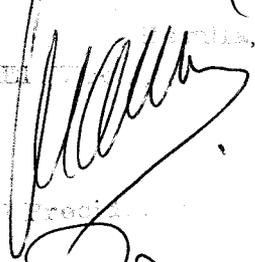
COMITÉ DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

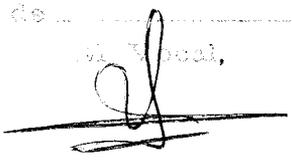
Reunido el Tribunal de Investigaciones Científicas en el día de la fecha, para proponer el Tercer Doctorado

ernesto vilches coiroi

Estudio comparativo de la quimio e inmunoproliferación intravascular en los tumores superficiales de vertebra

APRO. EVM USUBEM PV

aprobado


El Secretario,

Rovito



El Doctorado,

