

CARCINOMA SUPERFICIAL DE VEJIGA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE INSTILACION ENDOVESICAL CON THIO-TEPA E INMUNOTERAPIA INESPECIFICA INTRACAVITARIA CON BCG

Dr. Soldano, Elvio - Dr. Seoane, Iván - Dr. Gorla, Hugo - Dr. Bellver Espinosa, Enrique - Dr. Seghezze, César
Dr. Fernández Cortés, Gustavo - Dr. Dechiara, Carlos - Dr. Ibáñez Aldecoa, Abelardo - Dra. Solarolo, Elsa

Introducción

El origen multifocal de los tumores de vejiga y la tendencia a la recurrencia hacían necesaria una terapéutica efectiva y poco agresiva con un bajo índice de morbimortalidad para el enfermo, por lo que el presente trabajo tiene como objetivo la prevención de las recurrencias de los tumores superficiales de vejiga, comparando los resultados obtenidos con la instilación endovesical de Thio-Tepa (T.T.) y con bacilos de Calmette-Guérin (BCG), mejorando así el pronóstico, la sobrevida y el confort del paciente.

El porcentaje de recurrencia de los tumores superficiales oscila de 70 a 75 %, según la literatura mundial consultada. De este grupo, 65 %, aproximadamente, ocurre dentro del primer año; 20 %, al segundo, y 10 %, del segundo al quinto año.

La vía endocavitaria para el tratamiento de los tumores de vejiga fue comunicada por primera vez en 1948 por Semple, y luego en 1950 por Dukworth, utilizando ambos podofilina. En 1961, Jones y Swinney utilizan Thio-Tepa como terapéutica para los tumores vesicales; Veenema y col., en 1962, publican su experiencia terapéutica con Thio-Tepa; Esquivel y col., en 1965, asocian al Thio-Tepa el 5-fluoracilo y la actinomicina D; Harvo y col., en 1975, publican su experiencia asociando al Thio-Tepa la uroquinasa para lograr mayor difusión de la droga; Wescott, en 1966, y Veenema, en 1969, utilizan Thio-Tepa como profilaxis de las recurrencias en los tumores de bajo estadio. En nuestro medio, los trabajos de Mocerlini Iturralde y col., en 1970, y el de Petrone y col., en 1979, nos guían juntamente con nuestra experiencia al uso intraluminal de Thio-Tepa con fines terapéuticos en los tumores superficiales de vejiga, destacando nuestros trabajos de tratamiento endocavitario con ciclofosfamida en 1962.

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es un estimulante inmunológico eficaz empleado en Medicina, y se sabe que entre los mecanismos de defensa del hombre y animales en general activados contra la instalación de un microorganismo, está el de formación de anticuerpos circulantes (desarrollo de inmunidad humoral) y la acción de células especiales de diferentes tipos interactuando entre sí, como son los linfocitos T, procedentes del timo; los linfocitos B, de la médula ósea, y los macrófagos (desarrollo de inmunidad celular).

Uno de los métodos conocidos para estimular el rechazo de tumores consiste en emplear bacilos de Calmette-Guérin vivos como tratamiento de acción inespecífica por el efecto general de las microbacterias sobre la respuesta inmune celular. En los ratones, la BCG aumenta la resistencia a diversas infecciones bacterianas, favorece la eliminación de sustancias particuladas del sistema reticuloendotelial y acelera el rechazo de aloinjertos de piel y de tumores trasplantados.

En 1976, un Simposio Internacional desarrollado en Canadá reunió los trabajos experimentales sobre cáncer, inmunidad y BCG; en 1983, otro en Hungría sobre BCG y tuberculinas que incluyó conceptos actuales sobre este bacilo y las neoplasias, así como también se refirió al empleo de otras sustancias y microorganismos con resultados semejantes: endotoxinas bacterianas, polianiones, corinebacterias, levaduras, etc., siendo muchos países los que ensayan con células BCG.

El BCG es inocuo, con sólo escaso poder residual y no recupera jamás patogenicidad; sin embargo, los péptidos y proteínas de su protoplasma que va secretando al medio ambiente (medio de cultivo, tejido humano, etc.) interactúan y pueden producir lesiones por hipersensibilidad tuberculínica (celular o retardada), ocurriendo esto con el bacilo de Koch patógeno, cuya acción

destruictiva se debe tanto a la hipersensibilidad provocada como a la cantidad y virulencia de bacilos y a la resistencia del individuo. La hipersensibilidad inducida por los bacilos de Calmette-Guérin inoculados es lo que se manifiesta en el individuo sensibilizado o vacunado, por medio de la prueba tuberculínica.

La efectividad del BCG como estimulante inmunológico y de regresión de algunos tumores tiene relación con su estimulación de la respuesta inmunitaria celular en general, incluido el mecanismo de la hipersensibilidad tuberculínica, a lo que se agrega la habilidad del huésped para reaccionar con las microbacterias, el grado de resistencia de los tumores, un número adecuado de bacilos y en forma importante el contacto directo entre las células tumorales y los bacilos de Calmette-Guérin. Esto último es lo que más se logra en neoplasmas cutáneos y en cáncer superficial de vejiga donde la acción del BCG se muestra más eficaz, observando que la administración intracavitaria del BCG vivo induce por contacto directo una fuerte reacción inflamatoria, que favorece la estimulación inmunitaria y facilita la participación de sistemas protectores a partir de células sensibilizadas atraídas a sitios de localización del BCG.

Diferentes autores han trabajado con bacilos de Calmette-Guérin vivos en administración directa, intentando el íntimo contacto de los bacilos con las células tumorales, con diversas conclusiones de interés, entre las cuales podrían citarse las siguientes: para Morales y col., la respuesta favorable depende del adecuado número de bacilos vivos; para Kreider y col., la administración en altas dosis aumenta la toxicidad por BCG; Borsman consiguió la no recurrencia y hasta la extinción de tumores superficiales de vejiga, pero todos sus pacientes mostraron irritación vesical y en alto porcentaje, severos síntomas de toxicidad; Yardon y col. ensayaron con paredes de microbacterias obtenidas por el Dr. Ribli y bacilos BCG vivos, encontrando resultados aceptables con ambos, pero previenen de posible infección sistémica empleando los bacilos BCG vivos; Barlett y col. ensayaron preparados de diferentes cepas de BCG: Connaught, Tice, Phipps, Pasteur, congeladas y/o liofilizadas para tratar cobayos con hepatomas trasplantados en piel, según los modelos de Zbar, y con BCG frescos directamente, teniendo resultados variables que atribuyeron a dificultades de transporte y almacenamiento del producto.

En el presente trabajo, hemos estudiado la acción de los bacilos BCG vivos, frescos, en preparados especiales de alta reproducibilidad recientes y con todos los bacilos viables, e informamos acerca de los resultados comparativos con el tratamiento endocavitario con Thio-Tepa.

A continuación, realizaremos una revisión de los parámetros fundamentales de los tumores vesicales acerca de sus características, etiopatogenia y diagnóstico para luego describir la farmacología de las drogas y preparados utilizados en el presente trabajo.

Tumores de vejiga

a) Características generales

Los tumores de vejiga son procesos neoplásicos que nacen en cualquiera de las estructuras que constituyen las capas de la vejiga. Pueden presentarse en otros sectores del aparato urinario constituidos por estructuras semejantes, tomando el nombre genérico de *tumores del urotelio*, llevando la característica común de ser tumores de recurrencia multicéntrica.

El cáncer de vejiga produce alrededor de 9.000 muertes por año en los Estados Unidos, similar a la cifra atribuible a los tumores de cuello uterino, recto y ovario, siendo tumores frecuentes y casi siempre de naturaleza epitelial con aparición más frecuente en el hombre que en la mujer en una relación de 3 a 1 y en 80 % de los casos se observa por encima de los 50 años de edad.

Más de dos tercios del cáncer de vejiga se localiza en la pared posterior del órgano, sobre todo en el trigono y proximidades del cuello vesical y región periureteral. Los tumores de la pared anterior son menos frecuentes, mientras que los de la bóveda vesical son más propensos a producir metástasis.

b) Etiología

A continuación enumeraremos las posibles causas etiológicas intervinientes en el cáncer de vejiga:

1) Derivados de las anilinas

En 1895, Rehn informa que los hombres que trabajan en las industrias de las anilinas corrieron mayor riesgo de adquirir cáncer de vejiga, demostrándose luego que estas sustancias no tienen actividad carcinogénica en sí, pero al metabolizarse eliminan o liberan un elemento dotado de esa actividad sobre la mucosa vesical cuando es arrastrada por la orina, apareciendo en todos los casos el radical 2-aminofenol como sustancia madre.

El 2-aminofenol sulfoconjugado o glucurononconjugado en el hígado se concentra en el riñón unas 200 veces y al verse en la orina se expone a las enzimas hidrolizantes, las cuales separan el ácido glucurónico del radical aminofenol y éste se libera como sustancia agresora del epitelio vesical. Las enzimas glucuronidasa y sulfatasa no son producidas por el urotelio ni se originan en el epitelio neoplásico; no obstante, se encuentran en cantidad elevada en el cáncer de vejiga.

2) Tabaco

Holsti y Hermala sugirieron con su trabajo en 1955, la asociación entre el consumo de tabaco y el mayor riesgo de adquirir carcinoma de vejiga. Estos investigadores pintaron con alquitrán de tabaco la mucosa de los carrillos del ratón procurando producir una enfermedad neoplásica, observando en varios animales lesiones papilíferas vesicales.

3) Schistosomiasis

Desde hace aproximadamente 70 años se supone que la infección vesical por *Schistosoma Haematobium* acrecienta el riesgo de carcinoma vesical. A pesar de que se poseen pocas pruebas en contra, no se hizo hasta la fecha ninguna investigación epidemiológica adecuada sobre el particular.

4) Bilharziasis

Estos parásitos producen una irritación crónica de la mucosa vesical que facilitaría la formación de tumores en la mucosa vesical.

5) Alteraciones en el metabolismo del triptófano

Los trabajos de Dunning y col. demostraron que en el metabolismo normal del triptófano se producen aminas aromáticas, en particular 2-naftilamina, la bencidina y el 4-aminodifenilo. El exceso de producción de estas aminas aromáticas tendría un efecto carcinogénico sobre la mucosa vesical.

6) Café

Será difícil hacer una evaluación completa de la asociación entre el cáncer de vejiga y el beber café, por la gran frecuencia de esta exposición. Sin embargo es fundamental que se la realice porque el café o algo íntimamente relacionado con él, causaría cerca del tercio de los casos de cáncer vesical en los Estados Unidos.

7) Teoría virósica

En 1969, Shah informó el descubrimiento de anticuerpos séricos que neutralizaban al virus oncogénico SV 40 entre algunos pacientes con atipia vesical.

c) Patología y factores pronósticos del carcinoma superficial de vejiga

El carcinoma superficial de vejiga comprende una categoría heterogénea de tumores confinados a la mucosa y lámina propia (Estadio 0, A o TIS, Ta, T1). Este grupo incluye a los papilomas, carcinomas papilares o sésiles y al carcinoma *in situ*.

Alrededor de 90 % de los carcinomas de vejiga son del tipo transicional. La presente discusión se limitará a este tipo histológico.

El pronóstico de este grupo de pacientes con tumores superficiales es globalmente bueno; sin embargo, estas lesiones presentan múltiples recurrencias en más de 60 % de los casos, expresión del crecimiento multicéntrico o como resultado de la implantación tumoral. Alrededor de 20 % de estos pacientes desarrollarán en forma subsecuente un tumor de alto grado o la fase invasora de la enfermedad.

En tal contexto, el patólogo juega un rol de importancia en el estudio de los tumores superficiales ya que el manejo del paciente no sólo dependerá de la evaluación del tumor resecado, sino además, de la adecuada valoración del potencial neoplásico del epitelio vesical remanente.

A tal fin, fue propuesta una evaluación sistemática del tumor y la mucosa superficial vesical con la intención de definir variables del riesgo individual en la población estudiada. Se recomienda realizar la toma del tumor principal, de la mucosa adyacente, de áreas seleccionadas (una lateral a cada orificio ureteral y una de la pared posterosuperior). Obviamente, las muestras deben remitirse por separado a fin de poder confeccionar el mapeo histológico. Es también imperativo para el patólogo especificar la presencia de músculo en la muestra y si éste está invadido por el tumor. La estadificación topográfica, tal como fue propuesta por Jewett, constituye el factor pronóstico aislado más relevante, presentando una clara correlación con la sobrevida.

La evaluación de factores histológicos pronósticos en los tumores superficiales transicionales incluye definir el grado citológico, localización, número, tamaño, historia previa y presencia de displasia epitelial o carcinoma *in situ* en otras áreas de la vejiga.

La probabilidad de recurrencia o invasión está relacionada a estos factores, en particular a la multiplicidad y el grado citológico, y muy especialmente a la presencia de carcinoma *in situ*.

Williams y col. muestran en su estudio una significativa diferencia en la invasión subsecuente a la lámina propia en aquellos casos con tumores múltiples cuando se los compara al grupo de presentación única (44 % vs. 21 %). La invasión muscular ocurrió eventualmente en 7,8 % de la población estudiada.

La gradación citológica del tumor ha demostrado ser de gran valor pronóstico. Cuanto más indiferenciado es un tumor peor es el pronóstico. Pero debe tenerse en cuenta que la diferenciación de un tumor puede variar de área en área, y las biopsias suelen mostrar un grado menor al presente en la pieza quirúrgica. Por otra parte, es de interés recalcar que en las lesiones de alto grado de malignidad se observan con mayor frecuencia cambios proliferativos atípicos de la mucosa en áreas alejadas a la masa tumoral principal.

El problema del carcinoma *in situ* es, sin lugar a dudas, el más relevante en la evaluación pronóstica de este grupo de pacientes. Los estudios de biopsias múltiples marcan la presencia en 30 a 70 % de hiperplasia, atipias, CIS y carcinoma en áreas citoscópicamente normales. Esto resultó evidente en los estudios de mapeo histológico de las piezas quirúrgicas.

El carcinoma *in situ*, una lesión no invasora, se presenta en forma multifocal y difusa, reflejando el potencial neoplásico de toda la superficie urotelial con una marcada tendencia a la invasión en el corto plazo.

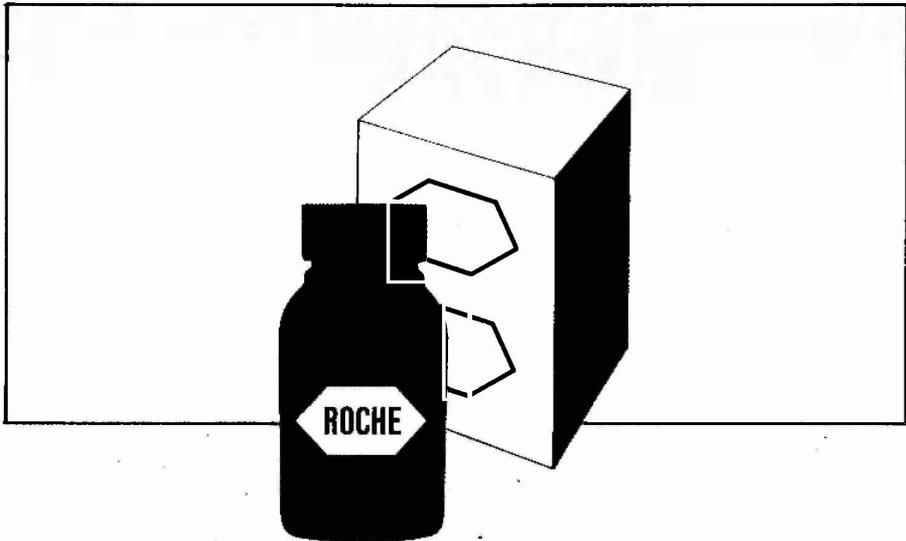
La incidencia más alta se observa en los pacientes con tumores multifocales y de alto grado de malignidad. La mayor parte de los casos de CIS de vejiga se suelen observar con un carcinoma invasor. Sin embargo, en algunos casos toda la lesión es intraepitelial y está combinada con grados variables de hiperplasias y displasia.



CUANDO UD. PRESCRIBE ROCHE



Está recetando productos con el sólido respaldo científico que caracteriza a una genuina firma de investigación.



CIENCIA Y
CONCIENCIA DE
INVESTIGACION

'Lexotanil' Roche

bromazepam

Optimo equilibrio
psíquico
por su notable
efecto ansiolítico

'LEXOTANIL' 3

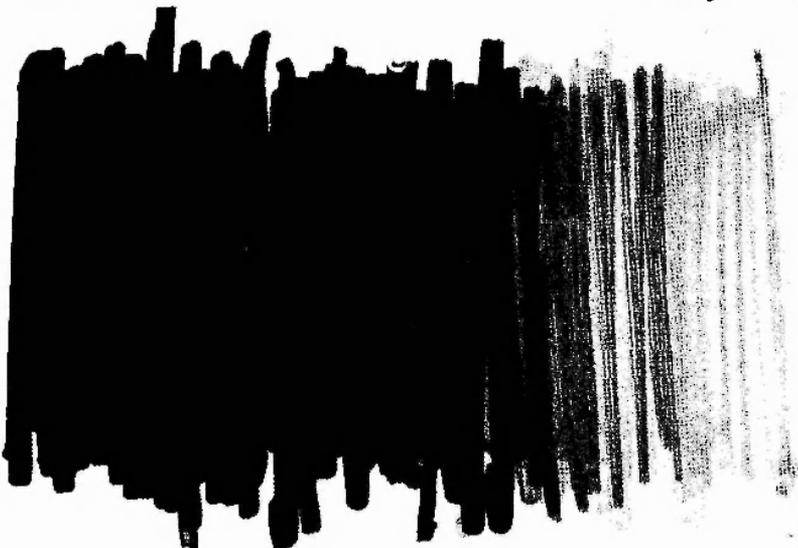
'LEXOTANIL' 6

'LEXOTANIL' 12

'Lexotanil'

El bromazepam original

"El mejor entre los conocidos"



Composición

'LEXOTANIL' Roche contiene como principio activo 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona (bromazepam).

Presentación

Comprimidos ranurados con 3 mg, 6 mg y 12 mg, envases con 20 y 50.



LEXOTANIL' Roche = marca registrada

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, propiedades, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias.

Otras características microscópicas pronosticas han sido documentadas. La presencia de tumores con bordes pujantes asociados con reacción linfocitaria presentan un mejor pronóstico. La presencia o ausencia de antígenos sanguíneos en cortes tisulares, tal como lo demostró Limas y col., ha demostrado ser pronostica.

En conclusión, el carcinoma superficial de vejiga implica un espectro de tumores con una historia natural y potencialidad biológica heterogénea. La necesidad de individualizar los procedimientos terapéuticos obliga a una adecuada valoración de múltiples variables histológicas pronosticas.

d) Diagnóstico del cáncer de vejiga

1) Diagnóstico clínico

La hematuria es el síntoma fundamental, es espontánea y sin causa, se produce en reposo o durante el ejercicio; en ocasiones la producción de abundantes coágulos puede determinar trastornos obstructivos más o menos importantes.

En general, la hematuria va aumentando en frecuencia e intensidad a medida que el mal progresa, y en muchos casos es el único síntoma. Fuera de la hemorragia, la orina es clara, y la ausencia de infección debe señalarse como una característica de los tumores vesicales benignos. En los tumores malignos infiltrantes, la hematuria es acompañada por síntomas de infección (cistitis). Esta cistitis al principio cede con el tratamiento, pero por lo común revela acentuada tendencia a la recurrencia. De ahí la importancia de no medicarlas sin precisar su verdadera causa.

En ocasiones las cistitis tumorales llegan a ser muy intensas, con estacelo y orinas amoniacales, y da lugar a la que se denomina cistitis pútrida.

No pocas veces se pueden encontrar síntomas renales de obstrucción que pueden presentarse como cólicos nefríticos o como una sensación de molestia y de tensión en la fosa lumbar correspondiente.

En otras oportunidades, el tumor se manifiesta como una masa hipogástrica, con las características de una vejiga llena o como un tumor sólido más o menos fijo al pubis.

2) Diagnóstico de laboratorio

Los exámenes de orina revelan la presencia de pus y sangre. La albuminuria es importante y manifiesta la exudación de proteínas por la superficie ulcerada del tumor. La citología exfoliativa ocupa hoy en día un papel fundamental en el diagnóstico de las neoplasias vesicales.

El procesamiento de la orina para citodiagnóstico por el método de sedimentación lenta y utilizando la coloración de Papanicolaou lo venimos realizando desde 1973 como sistemática de estudio y seguimiento.

En el trabajo publicado en 1982 en el Congreso Argentino de Urología demostramos que el porcentaje de citodiagnóstico fue de 81,58 % y los diagnósticos de sospecha o positividad en caso de neoplasias alcanzaron 82,43 %. El índice de falsos negativos fue de 17,56 %; esto se debe tanto a interpretaciones erróneas de células con escasas atipias (factor eventualmente corregible) como al hecho que los carcinomas de bajo grado de anaplasia exfolian menos células malignas.

3) Diagnóstico instrumental

A la cistofibroscopia se la considera el método insustituible de diagnóstico de los tumores vesicales. El estudio endoscópico junto con la exploración bimanual y con la urografía constituyen un elemento fundamental de diagnóstico. La inspección rigurosa de toda la vejiga es indispensable, pero el trigono y las zonas de los orificios ureterales merecen especial interés y atención.

Los tumores papilares pueden ser únicos o múltiples. Su tamaño varía desde un simple espesamiento de la mucosa hasta la invasión muy extendida de la vejiga, constituyendo la papilomatosis difusa.

La biopsia tiene indicaciones precisas en los casos dudosos entre lo inflamatorio y lo tumoral.

4) Diagnóstico radiológico

La urografía excretora suministra elementos de valor. Se estudia la morfología de contorno vesical y la repercusión que el proceso puede tener sobre la forma de terminación de los uréteres en la vejiga.

La cistografía tiene indicación en los tumores de la vejiga cuando la urografía excretora, por perturbaciones funcionales renales, no suministra informes concluyentes.

La tomografía axial computada también ocupa un lugar para el estudio de masas ganglionares tumorales perivesicales y nos demuestra adherencias neoplásicas a órganos vecinos.

Farmacología

En la quimioterapia intracavitaria se han utilizado varias drogas en los últimos años. Estas se han clasificado en tres grupos: a) coloides radiactivos; b) agentes esclerosantes que pueden tener efectos antiproliferativos, y c) drogas citotóxicas no esclerosantes.

Desde 1961 se comenzó a utilizar por vía endocavitaria la trietilenfosforamida (Thio-Tepa), compuesto soluble en agua, perteneciente al grupo de los alquilantes.

Su bajo peso molecular (189) permite absorber un tercio de la droga instilada, ya que se difunde de acuerdo con el gradiente de concentración entre la sangre y la orina, actuando la mucosa como membrana semipermeable.

Antes de cada instilación de Thio-Tepa se solicita un estudio hematológico, ya que por su acción sistémica y por su gran absorción puede producir depresión medular, ya sea parcial o total.

La cepa BCG empleada en este trabajo es la BCG 1173 P 2 del Instituto Pasteur de París, de alta potencia *in vivo* (virulencia residual, poder invasivo) recibida y mantenida en ampollas cerradas al vacío, liofilizada en el país de origen.

Se siembran inóculos de cada ampolla recibida sobre medio para tubos de Roux y se incuban a 37° C en estufa hasta la formación de una película o velo de bacilos, lo que ocurre al cabo de 20 a 30 días de cultivo líquido, sintético y de Sauton (mezcla de sales, asparagina y agua a pH neutro), y a partir de allí se van trasplantando semanalmente trozos de cada nueva película desarrollada a nuevos frascos con medio de Sauton. Todos se siembran al reparo de la luz natural e incuban a 37° C. Para recoger masa microbiana se emplean cultivos a partir del medio papa. Esta secuencia de trasplantes, con límites en el número de subcultivos, responde al método llamado "lote semilla" por la O.M.S., y aconsejado para trabajar en producción de BCG en todo el mundo por considerarse el más adecuado para evitar riesgos de selección de mutantes inherentes a trasplantes infinitos y continuos en el mismo medio, que pueden llevar a la instalación de subcepas BCG con cambios respecto de su potencia o agresividad.

Los cultivos de una semana de desarrollo en medio de Sauton, se separan asépticamente de los líquidos de cultivo por medio de embudos metálicos Birkhaug. Se determina la masa húmeda de BCG por gravimetría y se introduce en frascos adecuados con perlas de acero enfriadas a 5° C. Con ayuda de rotores mecánicos se homogeneiza el material al tiempo y velocidad determinados, para obtener al final del proceso suficiente cantidad de bacilos aislados y separados de sus grumos originales. Para preparar la suspensión madre con estos bacilos, se elige para este trabajo solución de glutamato al 2 % y la concentración de 200 mg por ml. Considerando los recuentos de unidades viables en medio de Loewenstein-Jensen, esto corresponde a aproximadamente 2×10^9 U.V. por mililitro.

Se envasa en el mismo laboratorio BCG preparador, en frascos viables de vidrio neutro, con 1 ml de suspensión madre concentrada por frasco. Se virolan los tapones de goma como medida de seguridad, y colocan etiquetas que incluyen la fecha de vencimiento y número de lote. Se emplean inmediatamente y hasta los 30 días de preparadas. Se conservan en cámaras frías entre 0° C y 5° C, siempre al abrigo de la luz natural.

Las suspensiones concentradas de BCG son sometidas a las siguientes pruebas:

- Esterilidad, en medio de cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios, a 22° C y 37° C.
- Viabilidad y estabilidad, por medio de recuentos efectuados en medio de Loewenstein-Jensen, iniciales y a los 15 y 30 días de preparadas las suspensiones, mantenidas en refrigeración a 5° C.
- Inocuidad y potencia sensibilizante en cobayos.

Los microorganismos empleados en estos tratamientos se encuentran en óptimo estado de pureza y viabilidad. Todos los lotes se preparan por duplicado y empleando los que satisfacen todos los controles enunciados. Desde el comienzo de este trabajo hasta el momento se prepararon 160 lotes con la misma técnica y cepa.

Material y métodos

Entre el mes de marzo de 1976 y mayo de 1985 se trataron en el Hospital Interzonal de Agudos Prof. Dr. Mariano Castex 217 tumores de vejiga. De ellos, fueron seleccionados 80 pacientes que reunieron las siguientes condiciones:

- Carcinoma transicional de vejiga en los estadios A y O, descartando del lote los estadios más avanzados.
- En todos los casos se realizó el diagnóstico por intermedio de los siguientes métodos clínicos, de laboratorio, instrumental y radiológico:
 - interrogatorio;
 - urograma excretor;
 - uretrrocistoscopia;
 - estudio del sedimento urinario;
 - citología exfoliativa;
 - examen rectal y exploración rectal bimanual bajo anestesia, y
 - estudio histopatológico de la resección biopsia.
- El tratamiento inicial fue en todos los casos la resección transuretral (RTU) del tumor vesical.

Los 80 pacientes seleccionados fueron divididos en dos grupos, luego del tratamiento quirúrgico, para su posterior terapéutica y seguimiento:

Grupo I: 40 pacientes, a quienes se les realizó instilación endocavitaria con Thio-Tepa, y **grupo II:** 40 pacientes a quienes se les realizó instilación endocavitaria con bacilos de Calmette-Guérin.

Del grupo I (T.T.) de 40 pacientes, 34 (85 %) pertenecían al sexo masculino y 4 (10 %) al sexo femenino. Su edad promedio fue de 64 años, con un rango entre 38 y 85 años. El grado de anaplasia de estos tumores fue del grado I en 18 casos (45 %) y de grado II de la clasificación de Broders en 22 casos (55 %). La aplicación endocavitaria de T.T. fue iniciada a los 15 días del tratamiento quirúrgico, continuándolo semanalmente por 4 semanas y mensualmente hasta cumplimentar 24 meses de tratamiento, con controles hematológicos cada 3 meses. Se realizaron, además, exámenes endoscópicos y citología exfoliativa al 1, 3 y 6 mes, y luego cada 6 meses, hasta completar el tratamiento de la instilación.

Del grupo II (BCG), 36 pacientes (90 %) pertenecían al sexo masculino y 4 (10 %) al sexo femenino. Su edad promedio fue de 65 años, con un rango entre 42 a 85 años. La histopatología comprobada fue de carcinoma transicional grado I de anaplasia en 19 casos (47,5 %) y 21 casos (52,5 %) de grado II de anaplasia (tabla 1). Previo a la instilación endocavitaria con BCG se efectuaron tests cutáneos con PPD (2 UT), y a los 30 días de comenzado el tratamiento se realizó nuevo control con PPD en aquellos con reacción negativa. Igualmente que con el Thio-Tepa (T.T.), la aplicación endocavitaria con BCG fue iniciada a los 15 días de la resección transuretral, continuando semanalmente hasta completar un mes y luego mensualmente hasta completar

24 meses de tratamiento, con controles endoscópicos y citológicos al 1°, 3° y 6° mes de comenzada la instilación, y luego cada 6 meses hasta la finalización de la misma.

T A B L A I
Generalidades

Características	Cantidad de pacientes	
	GRUPO	
	Inst. T.T.	Inst. BCG
Pacientes masculinos	34 (85 %)	36 (90 %)
Pacientes femeninos	6 (15 %)	4 (10 %)
Edad promedio y rango	64 (38-85)	65 (42-85)
Pacientes grado I anaplásicos	18 (45 %)	19 (47,5 %)
Pacientes grado II anaplásicos	22 (55 %)	21 (52,5 %)

Empleo

Inmediatamente antes de la aplicación, se utiliza en el grupo I (T.T.) 60 mg de Thio-Tepa en 60 cm³ de agua destilada, pero luego se debió utilizar onco-tepal por razones de costo y fácil adquisición; y para el grupo II (BCG), se mezcla asépticamente el contenido de cada frasco de concentrado de bacilos de Calmette-Guérin con 60 ml de solución fisiológica estéril. En ambos grupos se efectuó la administración de todo el volumen a través de un catéter uretral calibre 8 French, previo vaciado de la vejiga, y se indica al paciente la retención del preparado, por no menos de 2 horas.

Resultados

De los pacientes del grupo I tratados con Thio-Tepa, 27 (67,5 %) no tuvieron recurrencias, mientras que 13 pacientes (32,5 %) tuvieron recurrencia durante el tratamiento. Estos pacientes fueron tratados nuevamente con cirugía (RTU) y al comprobar la superficialidad del tumor, reingresaron al plan de instilación.

En los pacientes del grupo II tratados con BCG se realizó PPD previa a la instilación, resultando negativa en 30 pacientes (75 %) y positiva en los 10 restantes (25 %). A los 30 días de iniciado el tratamiento se realizó nuevo test cutáneo con PPD, observándose la positividad en todos los casos, resultado que coincide con lo referido por otros autores, que fundamentan la acción inmunológica de la BCG. De los 40 pacientes tratados con BCG se registró recurrencia en sólo 3 pacientes (7,5 %) que luego fueron tratados quirúrgicamente (RTU) y comprobando el bajo estadio del tumor, reingresaron a la instilación endocavitaria con BCG, siendo el tratamiento efectivo en 37 pacientes (92,5 %), al cabo de 24 meses de intilación (tabla II).

T A B L A II
Recurrencias

Características	Cantidad de pacientes		P*
	GRUPO		
	Inst. T.T.	Inst. BCG	
	13 (32,5 %)	3 (7,5 %)	0,05

* Chi² con corrección de Yates.

Considerando los datos precedentes y los que se enumeran en el cuadro I y en el cuadro II, realizamos Tablas actuariales, para el cálculo de probabilidad de recurrencia [tabla III A) y III B)], que determina para el grupo I (T.T.) una probabilidad de no recurrencia en 24 meses de 64 % y una probabilidad de recurrencia en el mismo período de 36 %, y para el grupo II una probabilidad de no recurrencia en 24 meses de 91 %, con una probabilidad de recurrencia de sólo 9 % en el período comprendido en el presente trabajo (gráfico I).

TABLA III-A)
Cálculo de probabilidad de recurrencia
Tratamiento de instilación con Thio-Tepa

Mes	Nº	R	p(R)	q(R)	Q(R)	P(R)
0	40	0	0	1	1	0,00
1	40	0	0	1	1	0,00
2	40	0	0	1	1	0,00
3	40	2	0,05	0,95	0,95	0,05
4	38	0	0	1	0,95	0,05
5	38	0	0	1	0,95	0,05
6	38	5	0,13	0,87	0,83	0,17
7	33	0	0	1	0,83	0,17
8	33	0	0	1	0,83	0,17
9	33	1	0,03	0,97	0,76	0,24
10	32	0	0	1	0,76	0,24
11	32	2	0,06	0,94	0,71	0,29
12	30	1	0,03	0,97	0,69	0,31
13	29	0	0	1	0,69	0,31
14	29	0	0	1	0,69	0,31
15	29	0	0	1	0,69	0,31
16	29	0	0	1	0,69	0,31
17	29	0	0	1	0,69	0,31
18	29	2	0,07	0,93	0,64	0,36
19	27	0	0	1	0,64	0,36
20	27	0	0	1	0,64	0,36
21	27	0	0	1	0,64	0,36
22	27	0	0	1	0,64	0,36
23	27	0	0	1	0,64	0,36
24	27	0	0	1	0,64	0,36

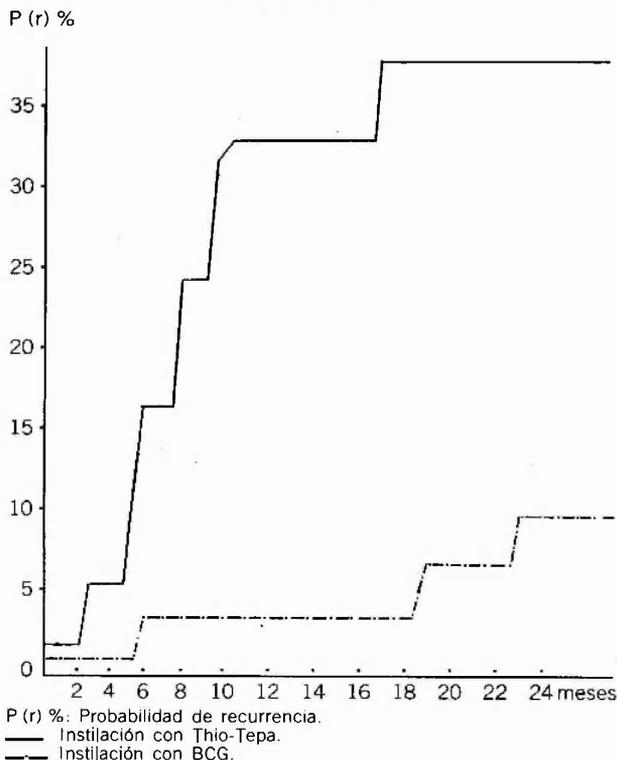
Nº = Cantidad de pacientes.
R = Pacientes con recurrencia en el mes.
p(R) = Probabilidad de recurrencia en el mes.
q(R) = Probabilidad de no recurrencia en el mes.
Q(R) = Probabilidad de no recurrencia hasta la fecha.
P(R) = Probabilidad de recurrencia hasta la fecha.

TABLA III-B)
Cálculo de probabilidad de recurrencia
Tratamiento de instilación con BCG

Mes	Nº	R	p(R)	q(R)	Q(R)	P(R)
0	40	0	0	1	1	0,00
1	40	0	0	1	1	0,00
2	40	0	0	1	1	0,00
3	40	0	0	1	1	0,00
4	40	0	0	1	1	0,00
5	40	0	0	1	1	0,00
6	40	1	0,03	0,97	0,97	0,03
7	39	0	0	1	0,97	0,03
8	39	0	0	1	0,97	0,03
9	39	0	0	1	0,97	0,03
10	39	0	0	1	0,97	0,03
11	39	0	0	1	0,97	0,03
12	39	0	0	1	0,97	0,03
13	39	0	0	1	0,97	0,03
14	39	0	0	1	0,97	0,03
15	39	0	0	1	0,97	0,03
16	39	0	0	1	0,97	0,03
17	39	0	0	1	0,97	0,03
18	39	0	0	1	0,97	0,03
19	39	1	0,03	0,97	0,94	0,06
20	38	0	0	1	0,94	0,06
21	38	0	0	1	0,94	0,06
22	38	0	0	1	0,94	0,06
23	38	1	0,03	0,97	0,91	0,09
24	37	0	0	1	0,91	0,09

Nº = Cantidad de pacientes.
R = Pacientes con recurrencia en el mes.
p(R) = Probabilidad de recurrencia en el mes.
q(R) = Probabilidad de no recurrencia en el mes.
Q(R) = Probabilidad de no recurrencia hasta la fecha.
P(R) = Probabilidad de recurrencia hasta la fecha.

GRAFICO I
Curvas actuariales



De los 80 pacientes considerados, el 46 % correspondía a carcinomas transicionales de anaplasia grado I y 54 % a grado II, y del total de recurrencias, es decir 16,6 (37,5 %) eran de grado I de anaplasia y 10 (62,5 %) correspondieron al grado II de anaplasia.

Complicaciones

Desde el comienzo del tratamiento con Thio-Tepa, se detectaron 9 complicaciones posinstilatorias (22,5 %), de las cuales se presentaron 6 casos de irritabilidad vesical (disuria, polaquiuria y hematuria), 2 casos de leucopenia y 1 síndrome febril (tabla IV). La sintomatología posinstilación con BCG fue positiva en 29 pacientes (72,5 %), describiéndose síntomas irritativos vesicales (disuria, hematuria, polaquiuria) y síndrome febril, demostrando la acción local y sistemática del tratamiento, confirmando la respuesta del huésped y su habilidad para producir fenómenos inmunológicos, hecho comprobado en nuestra experiencia (tabla IV).

TABLA IV
Complicaciones

Síntomas	Cantidad de pacientes		P*
	Grupo Inst. T.T. (%)	Grupo Inst. BCG (%)	
Disuria	2 (5 %)	18 (45 %)	0,001
Polaquiuria	2 (5 %)	12 (30 %)	0,01
Hematuria	2 (5 %)	6 (15 %)	NS
Fiebre	1 (2,5 %)	5 (12,5 %)	NS
Urgencia miccional	0 (0,0 %)	3 (7,5 %)	NS
Leucopenia	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	NS

Total de pacientes con complicaciones 9 (22,5 %) 29 (72,5 %)

* Chi² con corrección de Yates.

CUADRO I
Protocolo del tratamiento de instilación con Thio-Tepa

Nº	Edad	Sexo	Grado de anaplasia	TRATAMIENTO		Recurrencia	Síntomas posinst. T.T.	Alteraciones hematológicas pos T.T.
				Inicial	Inst. T.T.			
1	38	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
2	49	M.	II	RTU	6 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
3	74	M.	II	RTU	24 meses	-	—	Leucopenia
4	58	M.	II	RTU	24 meses	-	—	—
5	62	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
6	41	M.	II	RTU	18 meses	+	Polaquiuria	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
7	61	M.	I	RTU	11 meses	+	—	—
R			I	RTU	11 meses	+	—	—
R			I	RTU	6 meses	+	—	—
R			I	RTU	11 meses	+	—	—
R			I	RTU	3 meses	Fallece	—	—
8	69	M.	II	RTU	24 meses	-	Hematuria	—
9	61	M.	II	RTU	6 meses	+	—	—
R			II	RTU	5 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
10	59	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria	—
11	72	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
12	68	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
13	68	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
14	79	M.	II	RTU	18 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	Hematuria	—
15	49	M.	II	RTU	6 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
16	61	F.	II	RTU	24 meses	-	—	—
17	49	M.	II	RTU	6 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
18	53	M.	I	RTU	3 meses	+	—	—
R			I	EC	24 meses	-	Fiebre	—
19	62	M.	II	RTU	24 meses	-	—	—
20	41	M.	II	RTU	24 meses	-	—	—
21	65	F.	I	RTU	3 meses	+	—	—
R			I	RTU	24 meses	-	—	Leucopenia
22	72	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria	—
23	66	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
24	76	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
25	74	F.	I	RTU	24 meses	-	—	—
26	71	M.	II	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	—
27	61	F.	II	RTU	24 meses	-	—	—
28	67	M.	I	RTU	11 meses	+	—	—
R			I	RTU	24 meses	-	—	—
29	54	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
30	67	M.	II	RTU	24 meses	-	—	—
31	77	F.	II	RTU	24 meses	-	—	—
32	73	M.	II	RTU	12 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
33	52	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
34	73	F.	II	RTU	24 meses	-	—	—
35	62	M.	II	RTU	6 meses	+	—	—
R			II	RTU	24 meses	-	—	—
36	60	M.	II	RTU	24 meses	-	—	—
37	68	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
38	85	M.	I	RTU	24 meses	-	—	—
39	69	M.	I	RTU	9 meses	+	—	—
R			I	RTU	3 meses	+	—	—
R			I	RTU	24 meses	-	—	—
40			I	RTU	24 meses	-	—	—

Considerando los 29 pacientes con sintomatología posinstilación de BCG, observamos que ninguno presentó recurrencia; del resto (11 pacientes), 3 tuvieron un episodio de recurrencia. Cabe destacar, a propósito de 1 caso, en que se observó en el control endoscópico una formación eritematosa, mamelonada, que se biopsió u cuyo resultado histopatológico informó *granuloma específico linfoplasmocitario de tipo tuberculoide*.

En cuanto al tratamiento de las complicaciones de ambos grupos, fueron tratados en forma sintomática, cediendo a las 24-48 horas posinstilación, y no debieron suspenderse las mismas en ningún caso.

Evolución de recurrencias

Del grupo I se registraron 13 recurrencias (32.5 %), de las cuales 2 tuvieron 2 recurrencias (al 6º y 5º mes en el primer caso y al 9º y

3º mes en el segundo caso) y 1 caso con 4 recurrencias (11º mes en la 1ª y 2ª recurrencia, y al 6º y 11º mes en la 3ª y 4ª recurrencia, respectivamente), falleciendo a los 3 meses libres de tumor por presentar un infarto agudo de miocardio. A excepción de este último caso, el resto persistió libre de tumor durante 24 meses.

En cuanto a las recurrencias durante el tratamiento con BCG, el total fue de 3 casos (7,5 %), que se presentaron al 6º, 19º y 23º mes del tratamiento, siendo negativas durante 24 meses posterior al nuevo ciclo de RTU e instilación con BCG.

Métodos estadísticos

Se analizaron los resultados del presente trabajo mediante tablas *Actuariales de probabilidad de recurrencia por el método del Chi² con corrección de Yates*.

'LAROCILIN' balsámico

ROCHE

'LAROCILIN' Roche + bromhexina

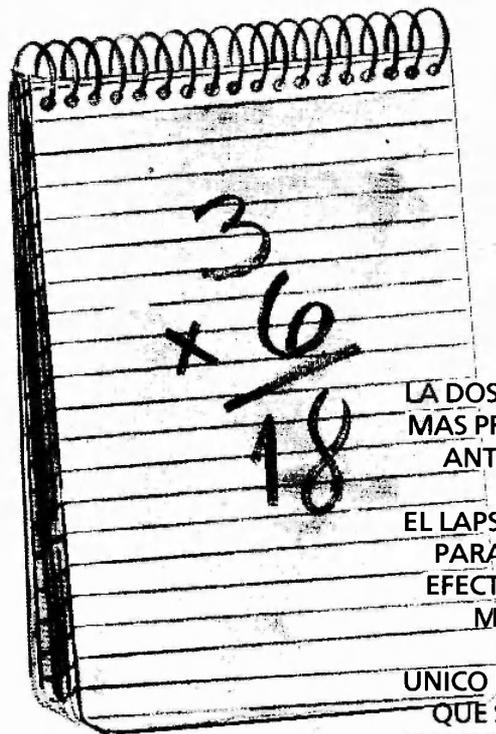
Antibiótico bactericida de amplio espectro,
expectorante y mucolítico

CAPSULAS

3 cápsulas por día
6 días de tratamiento
18 cápsulas 1 envase

JARABE

3 tomas diarias
6 días de tratamiento
1 envase con 90 ml



LA DOSIFICACION DIA
MAS PRACTICA PARA
ANTIBIOTICO ORAL

EL LAPSO MAS RACIONAL
PARA ASEGURAR UN
EFECTO TERAPEUTICO
MAS DECISIVO

UNICO ENVASE INTEGRAL
QUE SE ADAPTA CON
EXACTITUD AL ESQUEMA
POSOLOGICO Y AL PERIODO
TERAPEUTICO DESEADOS



COMPOSICION

Cada cápsula contiene 500 mg de amoxicilina y bromhexina clorhidrato 8 mg.
Cada 5 ml de jarabe contiene 250 mg de amoxicilina y bromhexina clorhidrato 8 mg.

PRESENTACIONES

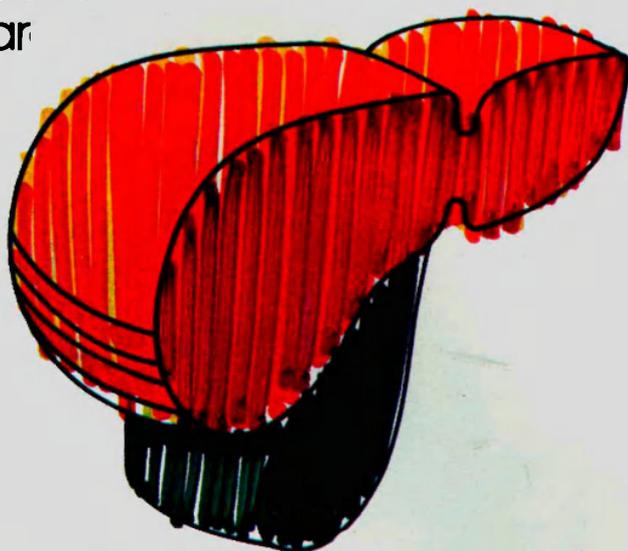
Cápsulas con 500 mg, envase con 18.
Jarabe (5 ml = 250 mg), envase con 90 ml.

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, propiedades, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias.

'LAROCILIN' balsámico Roche = marca registrada

'Ledanal' Roche

Protector integral de la estructura hepática y de la función hepatovesicular



Composición

Cada comprimido laqueado contiene:

siliimarina, 70 mg;
colina bitartrato, 100 mg;
vitamina E, 10 mg;
vitamina B₁, 2 mg;
vitamina B₂, 2 mg;
vitamina B₆, 2 mg;
vitamina B₁₂, 3 γ;
nicotinamida, 20 mg;
pantotenato de calcio, 5 mg;
biotina, 0,1 mg;
ácido fólico, 0,2 mg;
ácido dehidrocólico, 100 mg;
ácido desoxicólico, 30 mg.

Presentación

Comprimidos laqueados, envases con 20 y 50.

LEDANAL® = marca registrada

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, propiedades, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias.

CUADRO II
Protocolo del tratamiento de instilación con BCG

Nº	Edad	S.	Grado de anaplasia	TRATAMIENTO		Recurrencia	Síntomas posinst. BCG	P.P.D.	
				Inicial	Inst. BCG			Pretrat.	Posttrat.
I	51	M.	II	RTU	6 meses	+		-	+
R				RTU	24 meses	-	Disuria	+	+
2	83	M.	II	RTU	24 meses	-	Fiebre, urgencia miccional	-	+
3	65	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria, fiebre	-	+
4	57	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria	+	+
5	77	M.	II	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	+	+
6	47	M.	II	RTU	24 meses	-		+	+
7	65	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria, polaquiuria	-	+
8	85	M.	II	RTU	24 meses	-		-	+
9	62	M.	II	RTU	24 meses	-	Urgencia miccional	+	+
10	72	M.	I	RTU	24 meses	-	Hematuria	-	+
11	58	M.	II	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	+	+
12	67	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria, polaquiuria	-	+
13	70	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria	-	+
14	63	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria	-	+
15	65	M.	I	RTU	24 meses	-	Polaquiuria, hematuria	-	+
16	67	M.	II	RTU	24 meses	-		-	+
17	74	M.	II	RTU	24 meses	-		-	+
18	65	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria	-	+
19	58	M.	I	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	-	+
20	76	M.	I	RTU	24 meses	-		-	+
21	77	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria, polaquiuria	-	+
22	61	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria, fiebre	-	+
23	74	M.	I	RTU	19 meses	+		-	+
R				RTU	24 meses	-		-	+
24	53	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria, polaquiuria, hematuria	+	+
25	62	M.	II	RTU	24 meses	-	Disuria, hematuria	-	+
26	67	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria, hematuria	-	+
27	44	M.	II	RTU	24 meses	-		+	+
28	78	F.	I	RTU	24 meses	-	Fiebre, disuria	-	+
29	74	M.	I	RTU	24 meses	-	Disuria	-	+
30	71	M.	I	RTU	24 meses	-		-	+
31	59	M.	II	RTU	23 meses	+		-	+
R				RTU	24 meses	-		+	+
32	54	M.	I	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	+	+
33	59	F.	I	RTU	24 meses	-	Fiebre	-	+
34	63	M.	I	RTU	24 meses	-		-	+
35	63	F.	II	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	-	+
36	47	M.	I	RTU	24 meses	-		-	+
37	62	M.	II	RTU	24 meses	-	Polaquiuria	+	+
38	60	M.	II	RTU	24 meses	-	Hematuria	-	+
39	68	F.	II	RTU	24 meses	-	Disuria, polaquiuria	-	+
40	42	M.	I	RTU	24 meses	-	Urgencia miccional	-	+

Conclusiones

En el lapso comprendido entre marzo de 1976 y mayo de 1985 se trataron 217 carcinomas de vejiga, de los cuales se seleccionaron 80 pacientes de bajo grado y estadio tumoral, a quienes se les realizó como tratamiento inicial la resección transuretral. Estos fueron divididos en dos grupos, para su posterior terapéutica profiláctica y seguimiento:

Grupo I: 40 pacientes a quienes se les realizó aplicación endocavitaria de Thio-Tepa, 60 mg en 60 cm³ de agua destilada semanalmente durante 1 mes, y luego mensualmente hasta completar 2 años de tratamiento.

Grupo II: 40 pacientes con instilación intravesical con BCG, 200 mg/ml en 50 cm³, solución fisiológica semanalmente durante 1 mes, y luego mensualmente durante 24 meses de tratamiento.

En el presente trabajo se demuestra la eficacia de los tratamientos endocavitarios profilácticos con quimioterapia o inmunoterapia en relación a los seguimientos de los tumores superficiales con resección endoscópica y expectación solamente. Es sabido que las recurrencias de este último grupo, sin tratamiento adyuvante, representa, según la literatura mundial citada, de 60 a 70 %, aproximadamente. En nuestra experiencia de los casos tratados con instilación de Thio-Tepa hemos tenido una recurrencia de 32,5 % (13 casos) durante 24 meses de tratamiento, y en el grupo de BCG la recurrencia fue de sólo 7,5 % (3 casos), en el mismo período.

Nuestra experiencia demostró la acción combinada de la BCG sobre la mucosa vesical, resumida en los siguientes efectos hipotéticos de la misma:

a) **Efecto irritativo.** La acción directa de la BCG sobre la mucosa vesical, demostrado por otros autores por intermedio de *scanning* y microscopía electrónica, señaló la presencia de microcolonias de BCG adheridas a la mucosa vesical y una interacción entre ambas. Los resultados obtenidos nos permitieron comprobar esta afirmación, de los 29 pacientes con sintomatología posinstilación, ninguno presentó recurrencia.

b) **Efecto metabólico.** Sabido es que toda célula se encuentra presionada por estímulos proteiformes propios de su medio y, como consecuencia de ello, se iniciaría en la célula receptora una serie de cambios a nivel endocelular que determinará respuestas fisiológicas, acorde con las modificaciones que sufrirán sus esquemas metabólicos.

c) **Efecto inmunológico.** La acción sistémica de la BCG para producir estimulación inmunológica quedó demostrado con la positivización de la PPD luego del tratamiento endocavitario.

Al hacer la comparación respecto al porcentaje de recurrencia observado en el grupo de pacientes de BCG con el obtenido por otros autores citados en la bibliografía, surge una clara diferencia a nuestro favor. No conocemos los motivos de la misma, aunque la correcta selección de los pacientes, su exacta estadificación, la mayor dosis de BCG y su tratamiento más prolongado, pueden ser las causas.

Bibliografía

1. Mac Kness, G. B.; Auclair, D. J.; La Grange, P. H.: "Immunotention with BCG immune response to different stains and preparation". *Nat. Cancer Inst.*, 57:1655-1667, 1973
2. Turk, J. L.: "Citology of the induction of hipersensitivity". *Brit. Med. Bull.*, 23:3-8, 1967.
3. Solarolo, E.: "BCG in cancer immunotherapy". *Rev. Arg. Tuberc. y Enf. Pul.*, 39:70-74, 1978.
4. Summaries and conclusions of the IABS Symposium on BCG vaccines and tuberculins. *Bulletin d'Information Newsletter*, 54-8, 1983.
5. Morales, A.; Eidinger, D., y Bruce, A. W.: "Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors". *J. Urol.*, 116:180-182, 1976.
6. Kreider, J.; Barlett, G.; Purnell, D.: "Immunotherapeutic effectiveness of BCG inactivated by various modalities". *Cancer*, 46:480-487, 1980.
7. Brossman, S.: "Experiencia with BCG in patients with superficial bladder carcinoma". *J. Urol.*, 128:27-30, 1982.
8. Yarkoni, E.; Rapp, H. J., y Zbar, B.: "Immunotherapy of a Guinea pig hepatoma with ultrasonically prepared mycobacterial vaccines". *Cancer Imm.*, 2:143-146, 1977.
9. Bartlett, G., y col.: "Augmentation of immunity to line 10 hepatoma by BCG - Comparison of different BCG preparations". *Cancer*, 46:488-496, 1980.
10. Zbar, B.; Ribl, E.; Rapp, H. J.: "Immunotherapy of a Guinea pig hepatoma with living BCG. A frozen liquid and a lipophilized: Preparation are equally active". *Cancer*, 40:2930-2932, 1977.
11. Requirements for dried BCG vaccine". *WLD, Hlth. Org. Tech. Rep. Serv.*, 39:35, 37 y 47, 1966.
12. Melamed, M. R.; Voutsas, N. G.; Grabstald, H.: "Natural history and clinical behavior of *in situ* carcinoma of the urinary bladder". *J. Urol.*, 17:1533-1545, 1964.
13. Melicow, N. M.: "Carcinoma *in situ*. History perspective". *Clin. North. Am.*, 3:5-11, 1976
14. Farrow, G. M.; Utz, D. C.; Rife, C. C.; Greene, L. F.: "Clinical observation of 69 cases of *in situ* carcinoma of the urinary bladder cancer". *Cancer Res.*, 37:2794-2798, 1977.
15. Friedell, G. H.; Jacobs, J. B.; Nagy, G. K.; Cohen, S. M.: "The pathogenesis of bladder cancer". *Am. J. Pathol.*, 89:431, 1977.
16. Whitmore, W. F., Jr.: "Management of bladder cancer, current problems". *Cancer*, 4:2-48, 1977.
17. Camacho, F.; Pinsky, C. M.; Kerr, D.; Whitmore, W. F., Jr.; Oeltgen, I. J.: "Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG". *ASCO*, 21, 359, 1980.
18. Pinsky, C. M.; Camacho, F. J.; Kerr, D.; Braun, D. W.; Whitmore, W. F., Jr.; Oeltgen, W.: "Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG". En: Terry, W.; Rosenberg, S. (edit.): "Immunotherapy of human cancer. Present status of trials in man", vol. 2, Elsevier, North-Holland, 309-312. Nueva York, 1982.
19. Morales, A.: "Treatment of carcinoma *in situ* of the bladder with BCG. A phase II trial". *Cancer Imm. Imm.*, 9:69-72, 1980.
20. Klein, F. A.; Herr, H. W.; Whitmore, W. F., Jr.; Pinsky, C. M.; Oeltgen, H.; Melamed, M. R.: "Automated flow cystometry to monitor intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer". *Urology*, 27:310-314, 1981.
21. Stober, V.; Peter, H.: "BCG immunotherapy for prevention of relapse in patients with bladder cancer". *Therapiewoche*, 30:60-77, 1980.
22. Lamm, D. L.; Harris, S. C.; Gittes, R. F.: "Bacillus Calmette-Guérin and dinitrochlorobenzene immunotherapy of chemically induced bladders tumors". *Inv. Urol.*, 14:369-372, 1977.
23. Lamm, D. L.; Reichert, D. F.; Radwin, H. M.; Thor, D.: "Bacillus Calmette-Guérin and immunotherapy of the cancer contaminated wound". *J. Surg. Res.*, 27:14-22, 1979.
24. Lavergne, J. A.; Lamm, D. L.; Radwin, H. M.; Harrington, J. T.: "Leukocyte migration inhibition *in vitro* in bladder carcinoma". *Cancer Res.*, 39:1985-1988, 1979.
25. Lamm, D. L.; Thor, D. E.; Harris, S. C.; Reyna, J. A.; Stogdill, V. D.; Radwin, H. M.: "BCG immunotherapy of superficial bladder cancer". *J. Urol.*, 124:38-42, 1980.
26. Morales, A.; Ottenhoff, P.; Emerson, L.: "Treatment of residual, non-infiltrating bladder cancer with bacillus Calmette-Guérin". *J. Urol.*, 125:649, 1981.
27. Herr, H. W.: "Carcinoma *in situ* of the bladder". *Sem. Urol.*, 1:15, 1983.
28. Morales, A.: "Immunoprophylaxis of bladder cancer". *Prog. Cancer Res. Ther.*, 18:177, 1981.
29. Lamm, D. L.; Thor, D. E.; Stogdill, V. D.; Radwin, H. M.: "Bladder cancer immunotherapy". *J. Urol.*, 128:931, 1982.
30. Robinson, M. R.; Richards, B.; Adib, R.; Akdas, A.; Rigby, C. C.; Pugh, R. C.: "Intravesical BCG in the management of T1, Nx, Mx transitional cell tumors of the bladder cancer, a toxicity study". En: "Tumors and other topics in urological oncology". Editado por M. Pavone-Macaluso, Plenum Press, pág. 171, Nueva York, 1980.
31. Conolly, J. G.: "Reimmunotherapy of superficial bladder cancer. Letter to the Editor". *J. Urol.*, 130:368, 1983
32. Morales, A.; Ottenhoff, P. C.: "Clinical application of a whole blood assay for human natural killer (NK) cell activity". *Cancer*, 52:667, 1983.
33. Morales, A.: "Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer". *J. Urol.*, 132:457, 1982.
34. Reynolds, R.; Stogdill, V.; Lamm, D.: "Disease progression in BCG treated patients with transitional cell carcinoma of the bladder". *J. Urol.*, 133/2:211 A, 1985.
35. Haff, E. O.; Kelley, D.; Dressner, S., y col.: "Results of retreatment with intravesical BCG therapy for patients failing the initial BCG treatment course". *J. Urol.*, 133/2:186 A, 1985.
36. Nickel, J. C.; Morales, A.; Heaton, J. P.; Costerton, J. W.: "Ultrastructural study of the interaction of BCG with bladder mucosa after intravesical treatment of bladder cancer". *J. Urol.*, 133/2:267 A, 1985.
37. El-Housseim, J.; Ibrahim, H.: "Prophylactic MTP and BCG immunotherapy for recurrent superficial bladder tumors". *J. Urol.*, 133/2:211 A, 1985.
38. Babayan, R.; Krane, R.: "Intravesical BCG for superficial bladder cancer". *J. Urol.*, 133/2:211 A, 1985.
39. Kelley, D. R.; Lage, J.; Bauer, W. C.; Catalona, W. J.: "Prognostic value of PPD skin test and granulomas in bladder biopsies of patients treated with intravesical BCG". *J. Urol.*, 133/2:212 A, 1985.
40. Kojima, H.; Ishida, Y.; Chuzo, Mori: "Eradication of superficial transitional cell carcinoma of the bladder by intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin (BCG)". *J. Urol.*, 133/2:212 A, 1985.
41. Stogdill, B.; Reichert, D.; Lucio, R.; Pickett, S.; Lamm, D.: "Ethylchloroformate polymerized tumor proteins and BCG in the immunotherapy of murine bladder cancer". *J. Urol.*, 133/2:267 A, 1985.
42. Pront, G., Jr.; Coombs, J.: "A long term comparison of patients treated with Thio-Tepa success versus failure". *J. Urol.*, 133/2:212 A, 1985.
43. Moccellini Iturraide, J.; Rapaport, M.; Montenegro, L., y Arrighi, A.: "Quimioterapia intravisceroluminal de los cánceres no infiltrantes de la vejiga". *Rev. Arg. Urol.*, vol. 39, pág. 144, 1970.
44. Oravisto, X. J.: "Tropical use of Thio-Tepa for tumors of the bladder". *Urol. Int.*, 20:23, 1965.
45. Jones, H. C.; Swinney, J.: "Thio-Tepa in the treatment of tumors of the bladder". *Lancet*, 2:615, 1961.
46. Veenema, R. J.: "Topical Thio-Tepa in bladder carcinoma; a three year evaluation". Scientific Exhibition XIIIth. Congress of the International Society of Urology Londres, 1964.
47. Veenema, R. J.; Dean, A. L., Jr.; Ajon, A. G.; Roberts Longo, F.: "Thio-Tepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors". *J. Urol.*, 101:711, 1969.
48. Petrone, E.; Rochman, E.; DeMarco, J. M.; Romano, H.: "Quimioterapia endocavitaria de los tumores de la vejiga". *Rev. Arg. Urol.*, vol. 47, n° 2, pág. 46, 1981.