

INDICACIONES DE LA BCG EN LOS TUMORES SUPERFICIALES DE VEJIGA

J.L. NOGUEIRA MARCH, A. OJEA CALVO, B. RODRIGUEZ IGLESIAS, F. DOMINGUEZ FREIRE, A. RODRIGUEZ ALONSO, D. PEREZ GARCIA, A. ALONSO RODRIGUEZ, J.M. BARROS RODRIGUEZ, J. BENAVENTE DELGADO

Servicio de Urología. Hospital Xeral de Vigo. Vigo.

PALABRAS CLAVE:

Tumor vesical superficial. Inmunoterapia. BCG. Quimioterapia. Mitomycina C.

KEY WORDS:

Surface tumour of the bladder. Immunotherapy. BCG. Chemotherapy. Mitomycin C.

Actas Urol Esp. 23 (8): 643-656, 1999

RESUMEN

En esta visión global de la inmunoterapia con Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) en la profilaxis y tratamiento del cáncer vesical superficial, se discuten una serie de aspectos, en parte de los cuales se ha alcanzado un consenso y otros en los que persiste la controversia. En relación con la elección de la mejor vía de administración, la instilación intravesical de BCG como única ruta, ha sido considerada la vía de administración más adecuada. En cuanto a la cepa de BCG a utilizar no se ha alcanzado consenso después del análisis de los datos suministrados por los estudios realizados. Respecto al esquema de tratamiento a seguir, parece evidente que el tratamiento de mantenimiento es superior al de inducción exclusivamente. No se ha alcanzado consenso en relación con la dosis óptima, ni en cuanto a la posibilidad de reducir la toxicidad. Aunque algunos estudios apoyan la creencia de que la inmunoterapia intravesical con BCG es superior a la quimioterapia, es necesario obtener nuevos datos que confirmen esta suposición.

En conclusión, aunque el tratamiento con BCG ha demostrado su eficacia en los pacientes con tumores vesicales superficiales, no debe ser considerado como una panacea para utilizar indiscriminadamente en cualquier paciente portador de un tumor vesical superficial.

ABSTRACT

Overall view of Bacille de Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in the prophylaxis and treatment of surface cancer of the bladder. A series of issues, on some of which a consensus has been reached while controversy is still frequent in others are discussed. Intravesical instillation of BCG as the single route has been considered to best mode of administration. With regard to the BCG strain to be used, there is still no consensus after the analysis of the data provided by the studies conducted. Relative to the treatment schedule, it appears clear that maintenance therapy is superior to an exclusively induction regime. No consensus has been reached about optimal dosage or the possibility to reduce toxicity. Although some studies support the belief that intravesical immunotherapy with BCG is superior to chemotherapy, further data is required to confirm such assumption.

In conclusion, although treatment with BCG has proven to be effective in patients with surface tumours of the bladder, it should not be considered a panacea to be indiscriminately used in any patient with this malignancy.

Dentro de la patología tumoral urológica, la mayor atención y el mayor número de estrategias terapéuticas, se han dirigido al control del tumor superficial de vejiga (TVS), no solo porque cuantitativamente representa el grupo más importante, sino también, porque cualquier avance redundaría en la disminución del número de recidivas y progresión de la enfermedad. La importancia del problema se refleja en los datos suministrados por la American Cancer Society en 1992, que estima en 50.000 los diagnósticos anuales de pacientes con TVS y en 20.000 el número de defunciones. De ellos, el 70-80% debutan como tumores superficiales Ta-T1, con una recurrencia del 50-70% y una progresión del 20-25%. Una variedad dentro de los tumores superficiales de vejiga, está representada por el "carcinoma in situ" (CIS), histológica y biológicamente diferente y que comporta un pronóstico grave, debido a su tendencia a metastatizar precozmente, razón por la cual, durante muchos años se consideró que el tratamiento adecuado era la cistectomía radical.

Inicialmente se utilizaron múltiples agentes quimioterapéuticos con resultados más o menos satisfactorios, parte de los cuales mantienen su vigencia en la actualidad, tras haber demostrado su eficacia frente a la prevención de recidivas o a la ablación de lesiones papilares, pero con escasa efectividad, en la prevención de la progresión y en el tratamiento del CIS.

La introducción hace ya más de 20 años, de la inmunoterapia inespecífica, que mostró la eficacia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), tuvo como resultado un cambio profundo en el tratamiento del cáncer vesical.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El año 1976, fue crucial en la aproximación al tratamiento del cáncer vesical superficial. En esta fecha, Morales introduce el BCG en la terapéutica de esta enfermedad. El fue el primero en utilizar el bacilo de Calmette-Guérin, una cepa atenuada de *Mycobacterium Bovis*, como inmunoterapia activa. Inicialmente, el BCG fue administrado por vía intravesical e intradérmica. Los resultados preliminares fueron muy prometedores. Morales, introdujo esta nueva orientación en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga, basándose por una parte en las observaciones de Coe y

Feldman en 1966¹ y por otra, en los resultados experimentales del Grupo de Investigación de Zbar y Rapp en 1972².

Coe y Feldman, demostraron que la vejiga era el órgano adecuado para una reacción de hipersensibilidad retardada. Zbar y Rapp, pusieron de manifiesto, que podían obtenerse unos resultados óptimos con BCG, si se cumplían ciertos principios básicos, como: a) Un contacto directo entre las células tumorales y el BCG; b) Una dosis adecuada del agente inmunizante; c) Un tumor confinado al órgano.

El tumor superficial de vejiga, representa el prototipo ideal para una inmunoterapia activa no específica con BCG, después de practicada la resección transuretral (RTU), ya que asegura la ausencia o la persistencia de una mínima parte de tumor en la vejiga, y por otra parte, el contacto intenso entre las posibles células tumorales residuales y el BCG, está garantizado mediante la instilación intravesical.

Desde otro punto de vista, la inmunoterapia parece estar indicada en el carcinoma de células transicionales de vejiga, ya que ha sido demostrada la existencia de antígenos asociados al tumor y estos antígenos, pueden ser reconocidos por el huésped (Bubernik, 1970)³. Por ello, parece existir una interacción entre el sistema inmune y el cáncer vesical.

El BCG, es actualmente aceptado como una eficaz terapéutica frente al carcinoma in situ vesical (CIS). Su eficacia como terapia adyuvante en el cáncer vesical, después de la RTU completa o incompleta, también ha sido demostrada. En virtud de estos prometedores resultados, BCG, ocupa hoy un lugar primordial en el tratamiento, después de sucesivas décadas, en las que los agentes quimioterápicos fueron usados con carácter exclusivo.

A pesar de este incremento en el uso del BCG y de la experiencia clínica acumulada, la mayoría de las cuestiones planteadas hace más de 10 años, permanecen en la actualidad sin respuesta. Los mecanismos mediante los cuales, el BCG desarrolla su efecto antitumoral, no han sido totalmente aclarados. La elección de la cepa adecuada, esquema de tratamiento y dosis óptima, siguen siendo motivo de controversia. La superioridad del BCG, frente a la quimioterapia, ha sido demostra-

da en distintos ensayos. Sin embargo, es preciso desarrollar nuevos estudios prospectivos randomizados, para determinar el mecanismo exacto, de esta forma de inmunoterapia activa no específica. Teniendo en cuenta que esta terapia adyuvante genera efectos secundarios, cuya toxicidad supera a la quimioterapia, es necesario realizar el análisis del riesgo-beneficio, para decidir el uso sistemático del BCG. Todas estas consideraciones, continúan siendo motivo de controversia en el momento actual (Tabla I).

Como consecuencia de los resultados preliminares esperanzadores comunicados por Morales⁴, múltiples estudios prospectivos randomizados, han sido desarrollados en USA y Europa⁵⁻¹⁰, con el fin de comparar la eficacia del BCG, frente a la RTU sola o frente a otros agentes quimioterápicos utilizados previamente, como Thiotepa, Adriamicina o Mitomicina C.

BCG MECANISMO DE ACCIÓN

Pese al tiempo transcurrido, el mecanismo de acción antitumoral del BCG, no ha sido totalmente aclarado^{11,12}. Los datos más relevantes, relacionados con el mecanismo de acción de la vacuna, proceden de la investigación animal^{13,14}. Desde el primer momento, Morales destacó la presencia de una marcada reacción granulomatosa submucosa, en los pacientes que recibían BCG intravesical. La intensidad de esa rigurosa reacción, parece guardar relación con la efectividad del tratamiento. Se mantiene la hipótesis de que la acción del BCG sería a través de un mecanismo mixto, mediante un efecto citotóxico inespecífico inflamatorio y un efecto inmunológico local antitumor, asociado a una respuesta inmunosistémica^{15,16}. La fibronectina, como elemento de adhesión tisular y penetración celular, jugaría un importante papel, tanto en la acción antitumoral directa, como en el inicio de la respuesta inmune¹⁷.

TABLA I - BCG CONTROVERSIAS

- Cepa
- Vía de administración
- Dosis
- Ciclos
- Duración
- Mantenimiento

La respuesta inmune-sistémica, se manifiesta por la secreción de linfoquinas urinarias, así como por un importante incremento del número de poblaciones de los linfocitos T¹⁸ (Tabla II).

Thalmann, en un reciente trabajo publicado en 1997¹⁹, confirma la presencia de Interleukina 8 (IL8), una de las primeras citoquinas expresadas en la orina tras la administración de BCG, y valora esta determinación, como posible factor pronóstico, en la probabilidad de recidiva y progresión de los tumores superficiales del tracto urinario. De un estudio, en el que incluye 20 pacientes, se deduce, que las probabilidades de recidiva y progresión tumoral, son mayores con diferencia estadísticamente significativa en los pacientes en los que la IL8 alcanza valores inferiores a 4.000 ngr, en la determinación practicada en las 6 primeras horas, subsiguientes a la administración de BCG.

TABLA II - BCG. MECANISMO DE ACCIÓN

- Múltiple:
 - Efecto citotóxico inespecífico inflamatorio
 - Efecto inmunológico local antitumor
 - Respuesta inmune sistémica

*Fibronectina

BCG VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Cinco diferentes vías de administración han sido usadas para el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga con BCG:

- 1) Administración percutánea.
- 2) Inyección intralesional.
- 3) Administración oral.
- 4) Instilación combinada con administración percutánea.
- 5) Instilación intravesical sola.

En el momento actual la inyección intralesional y la administración oral han sido abandonadas. En cuanto a la inoculación percutánea, no se considera esencial para lograr el efecto antitumor, pero el verdadero valor de la administración percutánea, no ha sido suficientemente investigado y no se puede descartar su reincorporación a la práctica en el futuro^{20,21}. Por lo tanto, en el pre-

sente, la instilación intravesical es considerada por todos los autores como la mejor vía de administración de la BCG, para el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga^{22,23}.

ELECCIÓN DE LA CEPA

Puesto que sólo existe un estudio prospectivo con suficiente número de pacientes, es necesario desarrollar nuevos protocolos de investigación para definir si existe una cepa óptima de BCG.

En relación con las cepas de BCG, hasta ahora se han utilizado fundamentalmente 7 cepas, en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga: la Pasteur del Instituto Pasteur (Paris), la Pasteur de Armand Frappier (Toronto-Canadá), la Pasteur de Tice (Chicago-USA), la Pasteur de Connaught (Toronto-Canadá), la Glaxo (Greenford-Inglterra), la Moreau (San Paulo-Brasil) y la RIVM (Bilthoven-Paises Bajos). Se sabe que su eficacia depende del número de bacilos vivos, capaces de multiplicarse y formar colonias (unidades formadoras de colonias, UFC), es decir de su viabilidad. Kelley, pudo comprobar que el 71% de los pacientes tratados con 6×10^6 UFC por ampolla, presentaban recidivas, mientras que en los tratados con 3×10^{11} UFC por ampolla, el índice de recidivas se reducía al 25%. Parece ser que la dosis óptima, se sitúa entre 5×10^8 a 5×10^9 UFC. Esta dosis, es la que contiene por lo general una ampolla del preparado, expresada en mg de producto liofilizado en seco (Tabla III).

En 1988, Debruyne²⁴, coordinó un estudio prospectivo randomizado, comparando la eficacia de la BCG-RIVM versus Mitomycina (MMC). Representó el primer estudio en que la BCG era comparada con la MMC. No hubo diferencia en la eficacia entre las dos drogas, pero hay que significar que el esquema de tratamiento fue diferente

entre los dos brazos. Los pacientes tratados con BCG, siguieron una pauta de 6 semanas, mientras que los tratados con MMC, la prolongaron por 6 meses. Los resultados hicieron suponer que la cepa RIVM, podía ser inferior a otras cepas por dos razones. Primero porque la eficacia del BCG-RIVM no fue superior a un agente quimioterapéutico (MMC), y en segundo lugar, porque los efectos secundarios de la BCG-RIVM fueron significativamente menores, comparados con otras cepas.

Con el fin de investigar la calidad de la BCG-RIVM, el Dutch Southeast Cooperative Urological Group²⁵, decidió desarrollar un estudio randomizado prospectivo con tres brazos, comparando BCG-RIVM vs BCG-TICE, vs MMC. Este fue el primer estudio randomizado que se realizó en el mundo, comparando dos cepas de BCG con MMC, en pacientes con tumor superficial de vejiga, primario o recurrente, incluido el carcinoma in situ. El análisis realizado tras un seguimiento medio de 36 meses, indica que la eficacia de la MMC y BCG-RIVM es equivalente, siendo la BCG-TICE menos efectiva. Los efectos secundarios locales y sistémicos, son comparables en las dos cepas de BCG.

TOXICIDAD

En comparación con la quimioterapia intravesical, las instilaciones de BCG provocan una mayor toxicidad local y sistémica. Además de la reacción inflamatoria granulomatosa en la mucosa vesical, origen de los síntomas irritativos, la BCG puede causar efectos secundarios sistémicos que pueden variar desde un proceso gripal y fiebre, hasta en algunos casos, un cuadro grave o incluso una sepsis fatal. Sin lugar a dudas, la posibilidad de estos efectos secundarios graves ha sido la causa de que no se generalizase el uso de la BCG, en el tratamiento de los tumores vesicales superficiales, como terapia de primera línea.

En el tratamiento de los efectos adversos, las opciones varían según la severidad de la toxicidad, desde el distanciamiento de las instilaciones o suspensión de las mismas, hasta la instauración de un tratamiento antituberculoso²⁶.

Es difícil distinguir lo que son síntomas relacionados con la propia acción de la BCG, que pone de manifiesto la eficacia de la misma y los síntomas que representan una auténtica toxicidad. Y

TABLA III - BCG. CEPAS

- Pasteur - París
- Armand-Frappier - Toronto
- Tice - Chicago
- Connaught - Toronto
- Glaxo - Inglaterra
- Moreau - Sao Paulo
- RIVM - Paises Bajos

así, con presencia de síntomas irritativos vesicales, algunos autores distancian o suspenden las instilaciones, mientras que otros mantienen el tratamiento, considerando que la inflamación de la mucosa vesical, es la demostración de que la BCG está logrando un efecto óptimo en ese caso concreto²⁷.

Si bien se ha venido manteniendo que la eficacia antitumoral del BCG guarda relación con la dosis administrada, la contrapartida a la mayor eficacia está representada por los efectos tóxicos, locales o sistémicos. En una reciente revisión de 2.602 pacientes incluidos en diversos protocolos, realizada por Lamm en 1989²⁸, se comprobó que el 91% de los pacientes sufrían irritabilidad vesical; el 43% hematuria leve; el 28% sensación de malestar y el 24% síndrome gripal. Estas reacciones, suelen durar 2 ó 3 días después de cada instilación y no siempre obligan a modificar el tratamiento, ni a establecer pautas de terapia antituberculosa (Tabla IV).

El 5% de todos los pacientes revisados, sufrieron efectos secundarios graves, siendo los más frecuentes: fiebre de más de 39°C (2,9%), siguiéndole la hematuria grave (1%), la prostatitis granulomatosa (0,9%), la infección sistémica por BCG (neumonía o hepatitis) (0,7%), la sepsis por BCG (0,4%), la epididimitis (0,4%) o la retracción vesical (0,2%). La sepsis es una complicación muy grave, que amenaza la vida del paciente y cuya frecuencia ha ido en aumento, a medida que se ha extendido el uso del BCG. En la revisión antes mencionada, se refieren por lo menos 3 casos de complicación fatal por el uso de BCG intravesical y aunque es difícil calcular su verdadera incidencia, ésta puede estar alrededor del 0,3% (Tabla V).

La mayor parte de las complicaciones graves o fatales han sobrevenido después de cateterismos traumáticos, que han abierto una puerta de entra-

TABLA IV - BCG. TOXICIDAD

• Leve	
– Irritabilidad vesical	91%
– Hematuria leve	45%
– Febrícula	28%
– Síndrome gripal	24%

*Revisión 2.602 pacientes

Lamm, 1989

TABLA V - BCG. TOXICIDAD

• Grave (5%)	
– Fiebre > 39,5°C	2,9%
– Hematuria intensa	1%
– Prostatitis granulomatosa	0,9%
– Infección sistémica	0,7%
– Sepsis por BCG	0,4%
– Obstrucción uretral	0,3%
– Epididimitis	0,4%
– Retracción vesical	0,2%

Lamm, 1989

da intravascular a los bacilos de Calmette-Guerin, o por haber iniciado demasiado pronto las instilaciones²⁹⁻³².

En presencia de síntomas alarmantes (fiebre alta con escalofríos y malestar), es recomendable reducir la dosis de BCG a la mitad y administrar 300 mg de Isoniazida (INH) diarios, comenzando el día antes y prolongándolo 3 días en cada instilación. Los anti-inflamatorios no esteroideos y los anticolinérgicos suelen ser útiles en el tratamiento de estos pacientes. Hay que destacar que el tratamiento tuberculostático parece no interferir con el efecto antitumoral del BCG, según se desprende de estudios de experimentación animal (Tabla VI).

TABLA VI - BCG. TOXICIDAD LEVE

• Pautas	
– No iniciar antes de 2 semanas	
– Reducir dosis BCG o espaciar	
– Administrar INH, 300 mgrs/día	
– Anti-inflamatorios no esteroideos	

Cuando los efectos secundarios son graves, es conveniente suspender el tratamiento con BCG y establecer una triple terapia antituberculosa, durante un periodo de 3 a 6 meses (INH 300 mg diarios, Rifampicina 600 mg diarios y Ethambutol 1.200 mg diarios). Si se diagnostica una sepsis, es preferible utilizar como tratamiento de choque la Cicloserina (250-500 mg, dos veces al día), hasta que el paciente se haya estabilizado (3-7 días), ya que este fármaco puede inhibir el crecimiento de los bacilos en 24 horas^{33,34} (Tabla VII).

TABLA VII - BCG. TOXICIDAD GRAVE

- Pautas
 - Suspender tratamiento con BCG
 - Terapia triple 3 a 6 meses*
- Sepsis ——— administrar ——— Cicloserina
- *INH + Rifampicina + Ethambutol
- El tratamiento tuberculostático no interfiere el efecto antitumoral de la BCG.

Teniendo en cuenta que la toxicidad global de las instilaciones de BCG es superior a la quimioterapia intravesical, se han ideado estrategias, con el fin de reducir la toxicidad de la BCG sin afectar a la eficacia del tratamiento. Una de las posibilidades apuntadas es la reducción de la dosis, que ha sido ensayada en distintos protocolos, ya cerrados o en desarrollo en la actualidad.

PAUTA DE TRATAMIENTO

La mejor pauta terapéutica está todavía sin definir. Básicamente, han sido usados dos esquemas de tratamiento. Morales inició su investigación con un tratamiento corto de inducción de 6 semanas. Por una parte existen dos estudios prospectivos (Hudson, Badalament)^{35,36} que parecen indicar que un tratamiento de inducción corto, de 6 a 8 semanas, proporciona resultados similares a los de un tratamiento de mantenimiento largo, durante 1 ó 2 años. Por otra parte, la experiencia clínica de Lamm³⁷, propugna la mayor eficacia de pautas de tratamiento prolongado, especialmente en pacientes que recidivan tras un primer ciclo de tratamiento.

La pauta de mantenimiento propugnado por Lamm, usando tres instilaciones semanales adicionales consecutivas de BCG (Counaught) a los 3 meses, incrementa la respuesta completa en el carcinoma in situ de un 73 a un 87%. En pacientes libres de enfermedad, el mantenimiento de BCG, utilizando un ciclo de 3 semanas cada 6 meses, hasta 36 meses, incrementa el tiempo libre de enfermedad, en pacientes con tumores vesicales Ta-T1 de un 50 a un 83%.

El estudio más numeroso e importante fue realizado por el grupo SWOG, comparando un tratamiento de BCG de 6 semanas con la pauta de man-

tenimiento. La conclusión del estudio evidencia que el tratamiento de mantenimiento subsiguiente al de inducción, con respuesta completa, proporciona mayor protección contra la recurrencia, que el tratamiento de inducción único³⁸.

DOSIS ÓPTIMA

La dosis óptima terapéutica de BCG no ha sido identificada. En la actualidad, existe una tendencia a reducir la dosis estándar de 120 mg, establecida por Morales en los primeros programas, con el fin de disminuir los efectos tóxicos secundarios.

En un intento de disminuir la frecuencia e intensidad de dichos efectos secundarios, dos grupos de investigadores han utilizado protocolos de tratamiento con dosis menores a las usuales. Uno es el Grupo Cooperativo finlandés, que en sus estudios Finnbladder 1 y 2³⁹, utilizó 75 mg de BCG Pasteur (Paris), comparándolos con 20 mg de Mitomycina C, consiguiendo demostrar la superioridad del BCG a esta dosis, con relación a la Mitomycina C, pero sin lograr reducir la toxicidad (90% de cistitis, 30-50% de síndrome gripal, 33% de hematuria), incluso con necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en el 19% de los pacientes (Tabla VIII). El otro Grupo, es el representado por Pagano⁴⁰, quien usando esa misma dosis de 75 mg de BCG Pasteur (Paris), en el tratamiento del CIS y como profilaxis de las recidivas de los tumores superficiales de vejiga, consiguió reducir considerablemente el porcentaje de efectos secundarios, sin disminuir la eficacia terapéutica y profiláctica (27% de cistitis, 16% fiebre, 3% de hematuria, con interrupción del tratamiento solamente en el 2%) (Tabla IX).

Esta discordancia entre los 2 estudios que han utilizado la misma cepa, la misma dosis por instilación y parecidos esquemas terapéuticos, junto a la necesidad de encontrar pautas de tratamiento

TABLA VIII - BCG. CONTROVERSIAS

Finnbladder - Group

- BCG Pasteur 75 mg vs. MMC 20 mg
- Superioridad de BCG frente a MMC
- No reducción toxicidad (90%)

Rintala, 1989

TABLA IX - BCG CONTROVERSIAS

Pagano et al.

- BCG Pasteur 75 mg vs RTU
- BCG Pasteur 150 mg vs 75 mgrs
- Menor toxicidad con 75 mg (27%), sin reducción de la eficacia terapéutica

Pagano, 1991

TABLA X - BCG. ESTUDIO CONTROLADO 97 PACIENTES

*BCG120 mg vs. 60 mg (Armand-Frappier)

- Dosis alta mayor respuesta Tis
- No diferencias estadísticas en otras categorías
- Significativa menor toxicidad

A. Morales, 1992

menos tóxicas, ha movido al Grupo CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico) a realizar un estudio prospectivo aleatorio, coordinado por Martínez-Piñero⁴¹, con el fin de comparar los resultados obtenidos en dos esquemas de tratamiento de BCG (Connaught), con una dosis de 81 mg frente a 27 mg.

Las conclusiones preliminares de este estudio, pueden resumirse de la siguiente forma:

- a) Indicios de mayor efectividad en los tumores de alto riesgo (TIS, T1 G3), sin significación estadística, en dosis de 81 mg.
- b) Idéntica efectividad en el resto de las categorías (Ta G2, T1 G1-G2), usando 27 mg.
- c) Significativa menor toxicidad, en el brazo en que se utilizó la dosis baja (27 mg).

Estos resultados preliminares, nos han movido a proseguir en la misma línea de investigación, ensayando el manejo de dosis menores, al ser coincidente nuestro punto de vista con el de otros autores que citaremos a continuación.

Morales en una reciente publicación (1992)⁴², presenta los resultados de un estudio, comparando dos dosis de BCG (Armand-Frappier), 60 y 120 mg, en un grupo de 97 pacientes en los que no encuentra diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la eficacia terapéutica, pero si una menor toxicidad con la dosis baja (60 mg) (Tabla X). En el comentario editorial a este artículo, Herr, puntualiza que el estudio sugiere que la dosis alta es la indicada para erradicar el carcinoma in situ y los tumores de alto riesgo, mientras que la dosis baja puede ser la adecuada para prevenir recidivas de tumores de bajo riesgo (Ta G2, T1 G1-G2), con la ventaja adicional de disminuir la toxicidad (Tabla XI).

En la actualidad el grupo SWOG (South West Oncology Group), está preparando un protocolo en

TABLA XI - BCG. COMENTARIO EDITORIAL

El estudio de Morales, sugiere que la dosis alta y por tanto más tóxica, es necesaria para erradicar el Tis, mientras que la dosis baja y por tanto menos tóxica, puede ser adecuada para prevenir recurrencias.

Esta cuestión merece ser aclarada mediante el desarrollo de futuros protocolos, utilizando dosis bajas de BCG frente a tumores de bajo riesgo (Ta G2, T1 G1-2).

H. Herr, J Urol 1992; 147

Fase III, con una dosis reducida de BCG. Otros autores (Conti Ortiz, Rivera)^{43,44} han ensayado dosis mínimas de BCG, demostrando su eficacia terapéutica y ausencia de toxicidad.

Conti Ortiz de la Universidad Austral de Chile, desarrolla un estudio prospectivo en Fase III, comparando una minidosis de 1 mg semanal, frente a otros esquemas de tratamiento, entre ellos los 120 mg, sin encontrar diferencias significativas entre los diversos grupos. Los resultados obtenidos por este autor han sido francamente satisfactorios, pues de los 61 enfermos incluidos en la dosis de 1 mg, el 83% está libre de enfermedad con un periodo medio de seguimiento de 41 meses, con ausencia de toxicidad (Tabla XII).

La misma dosis de 1 mg es utilizada por Rivera para el tratamiento de pacientes con tumores T1, obteniendo como resultado, después de un seguimiento de 37 meses, un 79,6% de pacientes libres de enfermedad y ausencia de toxicidad. La respuesta inmunosistémica frente a 1 mg de BCG, ha sido puesta de manifiesto por el incremento de poblaciones de linfocitos T y prueba positiva frente al Dinitrobenzeno, en pacientes previamente anérgicos.

TABLA XII

BCG. RESULTADOS DIFERENTES ESQUEMAS

BCG	Pacientes sin enfermedad	Seguimiento (meses)	
120 mg x 6 semanas	7/10	70,0%	45,9
100 mg x 12 meses	31/34	91,2%	44,6
100 mg x 2 meses	24/28	85,7%	96,0
50 mg x 12 meses	23/29	79,3%	22,1
50 mg x 6 semanas	2/5	40,0%	19,4
20 mg x 12 meses	5/5	100,0%	37,4
1 mg x 12 meses	50/60	83,4%	45,6
Conti, 1993			

Estos planteamientos nos han movido a diseñar un estudio prospectivo aleatorio, a desarrollar por el Grupo CUETO, coordinado por Nogueira-March, con el fin de comparar la eficacia, de una dosis baja de BCG Connaught (27 mg) frente a otros 2 esquemas de tratamiento, uno con BCG a dosis muy baja (13,5 mg) y otro con Mitomycina C tipo estándar (30 mg en 50 ml de agua destilada), como terapéutica profiláctica de las recidivas de los tumores superficiales de vejiga, de bajo y medio riesgo.

En el momento actual, se han reclutado 319 pacientes y se han randomizado en tres grupos, para recibir aleatoriamente una de las tres pautas de tratamiento.

Las conclusiones provisionales, parecen indicar, que la toxicidad local y sistémica es superior, con diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos que recibieron BCG. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de BCG. El tiempo de seguimiento es aún corto para evaluar los índices de recurrencia y progresión, en relación con las tres modalidades de tratamiento.

La posibilidad de asociar la quimioterapia a la inmunoterapia ya ha sido investigada años atrás, combinando el uso de la BCG y la ciclofosfamida.

Recientemente, la posibilidad de combinar un citostático con un inmunoterápico está despertando un creciente interés, por la posibilidad de reforzar la acción terapéutica, ya que sabemos que

el citostático origina una reacción inflamatoria y descamativa, que favorece la presencia de la fibronectina en la superficie descamada, lo que a su vez, facilitaría la adherencia del bacilo y la posibilidad de inducir e incrementar las reacciones inmunológicas.

Abbolito (1992)⁴⁵ es autor de un trabajo, en el que demuestra que la secreción de linfoquinas es mayor cuando se administra el citostático seguido del agente inmunoterápico, que cuando la administración tiene lugar de forma inversa.

En otro estudio, Serretta (1992)⁴⁶ detecta la máxima secreción de linfoquinas urinarias, cuando el agente inmunoterápico se administra a las 24 horas del quimioterápico.

De lo expuesto anteriormente, podemos deducir que existen bases racionales para la actuación secuencial quimio-inmunológica. Estas experiencias, justifican la necesidad de desarrollar estudios clínicos que puedan confirmar esta teoría.

Por esta razón, el CUETO ha desarrollado un estudio prospectivo, coordinado por Solsona Narbón, con el fin de comparar el efecto profiláctico de la asociación de Mitomycina C y BCG, frente a BCG como terapia única, en tumores vesicales superficiales de alto riesgo (TIS, Ta G3, T1 G2-G3).

Los resultados preliminares indican una mayor toxicidad en el brazo en que se asocia la Mitomycina C al BCG frente al BCG solo, toxicidad que logra disminuirse al rebajar la dosis de Mitomycina C a 10 mg, pero siendo de todos modos superior al BCG solo.

No se han observado diferencias significativas entre ambos brazos, respecto a los end points del ensayo.

Como conclusión de lo expuesto anteriormente, podemos decir que 16 años después de la incorporación del BCG al tratamiento del cáncer vesical superficial, las controversias relativas a la dosis a utilizar, valorando la eficacia y la toxicidad, persisten en la actualidad.

La investigación actual se ha planteado como objetivo el tratar de identificar la dosis terapéutica mínima eficaz, exenta de toxicidad.

Como hemos dicho, en el momento actual el Grupo CUETO está desarrollando tres protocolos con los siguientes diseños (Figs. 1, 2 y 3).

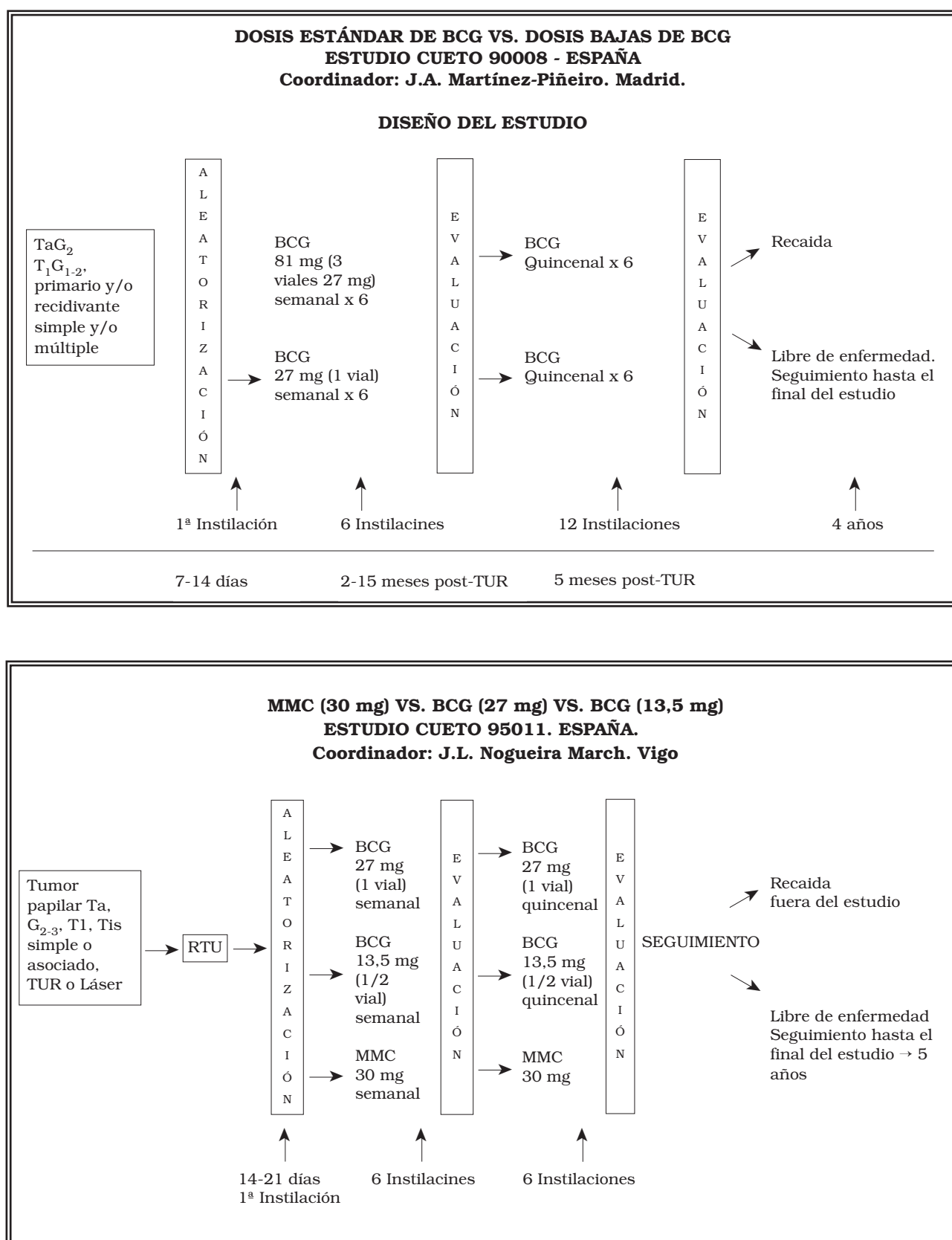


FIGURA 2

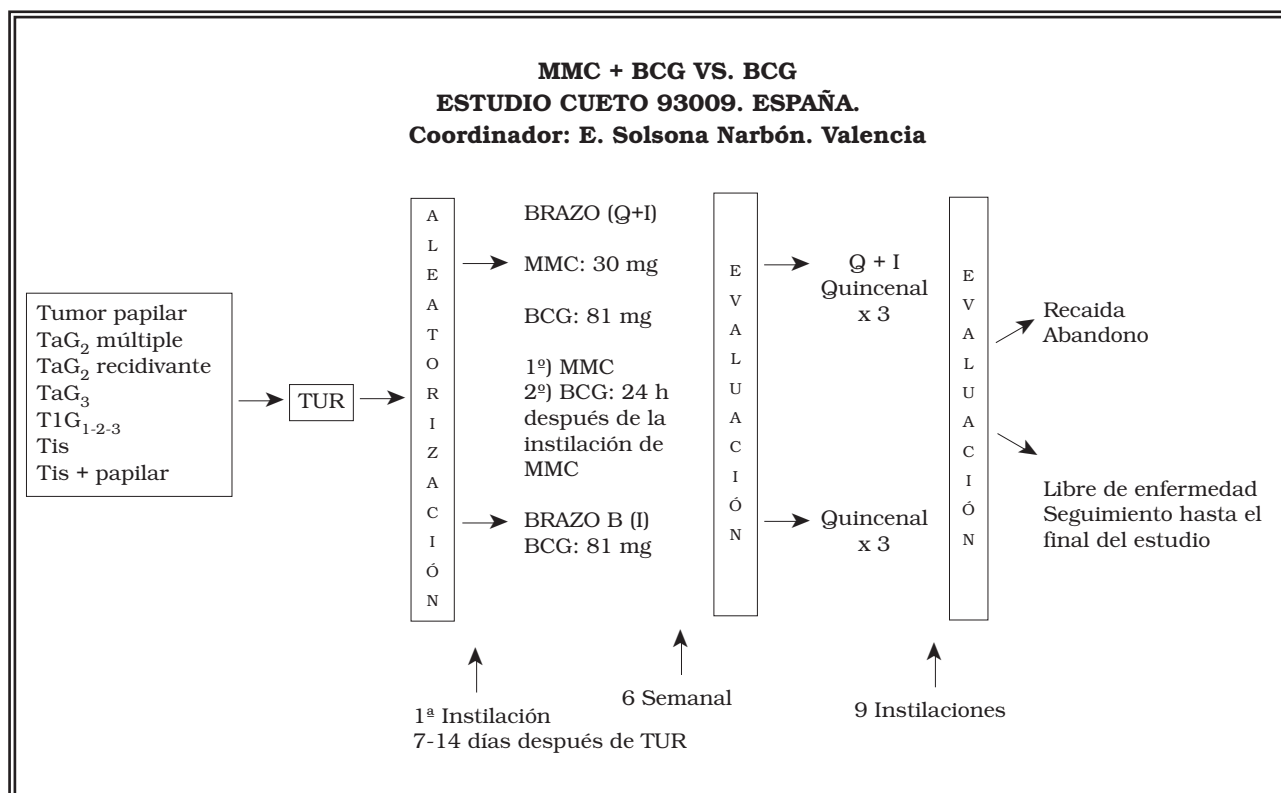


FIGURA 3

¿ES LA INMUNOTERAPIA INTRAVESICAL SUPERIOR A LA QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL?

No hay duda en cuanto a la eficacia de la BCG, en su capacidad para erradicar el CIS o prevenir la recidiva tumoral después de la RTU. Numerosas comunicaciones parecen indicar que la BCG es eficaz en la prevención de la infiltración de la capa muscular, si bien las series publicadas no son amplias y el tiempo de seguimiento no es suficientemente largo⁴⁷⁻⁵². Es necesario reunir más datos para confirmar esta observación. Teniendo en cuenta que el índice de progresión es largo en los tumores de intermedio y de bajo riesgo, el objetivo fundamental es prevenir las recidivas, objetivo que se logra, tanto usando la quimioterapia como la inmunoterapia. Sin embargo, la BCG es más tóxica. Por lo tanto, el urólogo tiene que valorar el riesgo-beneficio, individualmente en cada paciente. El dilema está en utilizar una droga potente con pronunciados efectos secundarios, frente a otra menos potente, virtualmente exenta de toxicidad.

CONTRAINDICACIONES DE LA BCG

No debe administrarse BCG en pacientes inmunocomprometidos (HIV, trasplantados) o con tuberculosis activa. Está contraindicada también, en caso de hematuria intensa, fiebre alta, diabetes descompensada o uso de anticoagulantes. El reflujo vésico-ureteral no es una contraindicación formal (Tablas XIII y XIV).

TABLA XIII

BCG. CONTRAINDICADO

- Hematuria
- Fiebre alta
- Diabetes descompensada
- Anticoagulantes

TABLA XIV

BCG. NO CONTRAINDICADO

- Hematuria discreta
- Fiebre discreta
- Diabetes compensada
- Infección (bacteriuria)
- Reflujo

CONCLUSIONES

La inmunoterapia intravesical con BCG, ha probado ser altamente eficaz en la profilaxis y tratamiento de los tumores superficiales de vejiga y del CIS⁵³⁻⁶². En numerosas series la BCG es superior a la quimioterapia intravesical, pero a expensas de una mayor toxicidad. Por ello, es necesario analizar el riesgo-beneficio, individualmente en cada paciente. Ello significa que en los pacientes con tumores de intermedio y bajo riesgo, puede considerarse indicada la quimioterapia intravesical.

Por lo tanto, no se administrará BCG a pacientes con tumores de bajo grado y estadio (pTa G1), únicos o primarios. En pacientes con tumores de riesgo intermedio (T1-G1 - G2), es cuestionable la elección entre un agente quimioterápico eficaz o BCG. Esta duda justifica el desarrollo de nuevos ensayos clínicos. En pacientes con tumores de alto riesgo (T1-G3, CIS), BCG, es el tratamiento de elección. En esta categoría, el beneficio terapéutico compensa el riesgo de unos efectos secundarios acusados (Tablas XV y XVI).

En el momento actual, se ha alcanzado consenso en algunos aspectos relativos a la inmunoterapia con BCG. Se ha definido la mejor vía de administración, así como el mejor esquema de tratamiento. No se han realizado suficientes estudios para aclarar cuál es la cepa más eficaz, suponiendo que sea una en concreto. Respecto a la dosis óptima, se están desarrollando diversos protocolos, con el fin de definir la dosis eficaz de menor toxicidad (Tablas XVII y XVIII). Por lo tanto, hemos de plantearnos como objetivos, demostrar la supe-

TABLA XV

BCG. INDICACIONES ABSOLUTAS

- Carcinoma in situ
- Ta - T1 G3

TABLA XVI

BCG. INDICACIONES RELATIVAS

- Ta G2
- T1 G1 - G2
- Pacientes incluidos en protocolos

TABLA XVII

BCG. CONCLUSIONES.
CONSENSO

- La vía de administración óptima, es la vía intravesical sola.
- Ninguna cepa en particular, ha mostrado una eficacia superior a las demás.
- Existe evidencia de que la terapia de mantenimiento es superior a la terapia de inducción.

TABLA XVIII

BCG. CONCLUSIONES.
CONTROVERSIAS

- No se ha alcanzado consenso en relación con la dosis óptima de BCG.
- No se ha alcanzado consenso en el intento de reducir la toxicidad.
- No puede generalizarse que la inmunoterapia con BCG sea superior a la quimioterapia en todos los pacientes (valorar riesgo-beneficios).

rioridad de la eficacia de la BCG frente a la quimioterapia, para justificar su indicación en pacientes con tumores de riesgo intermedio. Es primordial llegar a definir "la dosis terapéutica mínima, eficaz y no tóxica" (Tablas XIX y XX).

Por ello, en el momento actual, es necesario insistir en que la inmunoterapia intravesical con BCG, no ha de ser considerada como un tratamiento rutinario de elección en cualquier portador de un tumor vesical.

TABLA XIX

BCG. OBJETIVOS

Demostrar la superioridad de la eficacia de BCG frente a la quimioterapia en pacientes de riesgo medio (> 50%) (Ta G2, T1 G1-2).

TABLA XX

BCG. OBJETIVOS

Es primordial llegar a definir la "dosis terapéutica mínima, eficaz, no tóxica".

Nota: Los resultados preliminares correspondientes a los protocolos del CUETO 90008 (Dr. Martínez Piñeiro), 95011 (Dr. Nogueira March) y 93009 (Dr. Solsona Narbón) no corresponden a los datos de que disponemos en la actualidad. Por ello, los resultados actuales después de un seguimiento mayor, serán dados a conocer en una próxima publicación.

REFERENCIAS

1. COE JE, FELDMAN JD: Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. *Immunology* 1966; **10**: 127.
2. ZBAR B, BERNSTEIN ID, BARTLETT GL, HANNA Jr MG, RAPP HJ: Immunotherapy of cancer: regression of intradermal tumors and prevention of growth of lymph node metastases after intralesional injection of living *Mycobacterium bovis*. *J Natl Cancer Inst* 1972; **49**:119.
3. BUBENIK J, PERLMAN P, HERLMSTEIN K, MOBERGER G: Cellular and humoral immune responses to human urinary bladder carcinomas. *Int J Can* 1970; **5**: 310-316.
4. MORALES A, EIDINGERD, BRUCEAW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; **116**: 180-183.
5. BROSMAN SA: The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985; **134**: 36-39.
6. HERR HW, PINSKY CM, WHITMORE WF Jr, OETTGEN HF, MELAMED MR: Long-term effect of intravesical BCG on carcinoma in situ of bladder. *Cancer* 1983; **51**: 1.323-1.326.
7. MORALES A, CURTIS NICKEL J, WILSON JW: Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 1.256-1.258.
8. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA: BCG vaccine in superficial bladder tumors: Eight years later. *Eur Urol* 1984; **10**: 93-100.
9. LAMM DL, PILOT S, SARDOSI MF: Oral bacillus Calmette-Guerin versus intravesical plus percutaneous bacillus Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. *J Urol* 1986; **135**: 186a.
10. CATALONA WJ, HUSON M'LISS A, GILLEN DP, ANDRIOLE GL, RATLIFF TL: Risk and benefits of repeated course of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; **137**: 220-224.
11. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA, JIMÉNEZ LEÓN J, MARTÍNEZ-PIÑEIRO LJ et al: Intravesical therapy comparing BCG Adriamycin and Thiotepa in 200 patients with superficial bladder cancer: a randomized prospective study; in Debruyne FMJ, Denis L, Van der Meijden APM (eds): EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 237-252.
12. ROSENTHAL SR: The general tissue and humeral response to an avirulent tubercle bacillus; in Illinois Medical and Dental Monographs. Urbana, University of Illinois Press, 1928.
13. MATHÉ G, AMIEL J, SCHWARTZINGER L et al: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1969: 697-699.
14. BARTLETT GL, ZBAR B, RAPP HJ: Suppression of murine tumor growth by immune reaction to the bacillus Calmette-Guérin strain of mycobacterium bovis. *J Natl Can Inst* 1972; **48**: 245-257.
15. LAMM DL, REICHERT DF, HARRIS SC: Immunotherapy of murine transitional cell carcinoma. *J Urol* 1982; **128**: 1.104-1.108.
16. KALLEY DR, HAAFF EO, BECICH M et al: Prognostic value of purified PPD skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical BCG. *J Urol* 1986; **135**: 268-270.
17. MINDEN P, McCLATCHY JK, WAINBERG M: Shared antigens between *Mycobacterium bovis* (BCG) and neoplastic cells. *J Natl Can Inst* 1974; **53**: 1.325-1.329.
18. HAAFF EO, CATALONA WJ, RATLIFF TL: Detection of interleukin-2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. *J Urol* 1986; **136**: 970-974.
19. THALMANN GN, DEWALD B, BAGGIOLINI M, URS E: Studer. *J Urol* 1997; **158**: 1.340-1.344.
20. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA, MUNTANOLA P: Non-specific immunotherapy with BCG vaccine in bladder tumors. A preliminary report. *Eur Urol* 1977; **3**: 11-22.
21. NETTO NR Jr, LEMOS CG: Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of infiltrating bladder cancer. *J Urol* 1984; **132**: 675-677.
22. MORALES A, KICKEL JG: Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG. *World J Urol* 1986; **3**: 209-214.
23. BROSMAN SA: Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1982; **128**: 27-30.
24. DEBRUYNE FMJ, VAN DER MEJIDEN APM, GEBOERS ADH: Bcg-RIVM versus Mitomycin C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1988; **31 (suppl)**: 20-25.
25. VEGT PDJ, DEBRUYNE FMJ, VAN DER MEJIDEN APM: Bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder cancer: consensus and controversies. *Eur Urol* 1995; **27**: 89-95.
26. LAMM DL, STOGDILL VD, STOGDILL BJ, CRISPEN RG: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; **135**: 272-274.
27. MORALES A: Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *J Urol* 1984; **132**: 457.
28. LAMM DL, STEG A, BOCCON-GIBOD L et al: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 335-355.
29. RITCH PS, McCREDIE KB, GUTTERMAN JU, HERSH EM: Disseminated BCG disease associated with immunotherapy. *Cancer* 1978; **42**: 167-170.
30. FLIPPIN T, MUKHERJI B, DAYAL Y: Granulomatous hepatitis as a late complication of BCG immunotherapy. *Cancer* 1980; **46**: 1.759-1.762.

31. HUNT JS, SILVERSTEIN MJ, SPARKS FC, HASKELL EM, PILCH YH, MORTON DL: Granulomatous hepatitis: a complication of BCG immunotherapy. *Lancet* 1980; **2**: 820-821.
32. JENKINS MJ, KILPATRICK GS: Pulmonary tuberculosis due to BCG. *Br Med J* 1971; **3**: 229-230.
33. RAWLS WH, LAMM DL, LOWE BA et al: Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guérin administration for bladder cancer. *J Urol* 1990; **144**: 1.328.
34. DERESIEWICZ RL, STONE RM, ASTER JC: Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1990; **144**: 1.331.
35. HUDSON MA, RATLIFF TL, GILLEN DP, HAAFF EO, DRESNER SM, CATALONA WJ: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol* 1987; **138**: 295.
36. BADALAMENT RA, HERR HW, WONG GY et al: A prospective randomized trial of maintenance versus con-maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 441.
37. LAMM DL: Maintenance versus non-maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 274a.
38. SAROSDY MF, LAMM DL: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1989; **142**: 719.
39. RINTALA E, YAUHIAINEN K, ALFTHAN O, the Finnbladder Research Group: Mitomycin C and BCG intravesical chemotherapy and immunotherapy of superficial bladder cancer; in Debruyne F, Denis L, van der Meijden A (eds): EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 271-274.
40. PAGANO F, BASSI P, MILANI C, MENEGHINI A, MARUZZI D, GARBEGLIO A: A low dose bacillus Calmette-Guérin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective?. *J Urol* 1991; **146**: 32-35.
41. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA, SOLSONA E, FLORES N, ISORNA S, Cooperative Group CUETO: Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; **27 (suppl 1)**: 13-18.
42. MORALES A, NICKEL JC, WILSON JW: Dose-response of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 1.256-1.258.
43. CORTI D, RIVERA P, AVILES J, HIDALGO F, MacMILLAN G, COZ LF, VARGAS R, SUSAETA R: Profilaxis del cancer vesical superficial con 1 mg de BCG endovesical. Comparación con otras dosis. *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 239-242.
44. RIVERA P, CAFFARENA E, CORNEJO H et al: Microdosis de vacuna BCG como profilaxis en cáncer vesical etapa T1. *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 243-346.
45. ABBOLITO A, AMOROSO G, CERTOMA et al: Epirubicin plus Interferon versus Interferon in superficial bladder cancer. *Eur Urol Abstracts*, Genova 1992: 173.
46. SERRETTA V, CORSELLI G, SCALICI G et al: Correlation between clinical response and urinary interleukin (IL1, IL2, IL4) levels using different doses and intravesical. Administration schedules of interferon alpha 2b (INf) combined with Epirubicin (EPI). A pilot study. *Eur Urol Abstracts*, Genova 1992: 164.
47. HERR HW: Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; **6**: 1.450.
48. SAROSDY MF: Principles of intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; **19**: 509-519.
49. SOLOWAY MS, JORDAN AM, MURPHY WM: Rationale for intravesical chemotherapy in the treatment and prophylaxis of superficial transitional cell carcinoma. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 215-236.
50. LAMM DL, CRISSMANN J, BLUMENSTEIN B et al: Adriamycin versus BCG in superficial bladder cancer. a southwest oncology group study. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 263-270.
51. FISHER HAF: BCG versus Thiotepa in non CIS, stage Ta, T1 bladder cancer: rationale and design of ECOG trial. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 275-283.
52. LAMM DL, BLUMENSTEIN BA, CRAWFORD DE, MONTIE JE, SCARDINO P: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin of transitional cell carcinoma of the bladder. *N Eng J Med* 1991; **325**: 1.205-1.209.
53. LAMM DL, THOR DE, WINTERS WD, STOGDILL V, RADWIN HM: BCG immunotherapy of bladder cancer: Inhibition of tumor recurrence and associated immune responses. *Cancer* 1981; **48**: 82.
54. CATALONA WJ, HUDSON MA, GILLEN DP, ANDRIOLE GL, RATLIFF TL: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; **134**: 40.
55. MORALES A: Immunoprophylaxis of bladder cancer. *Prog Cancer Res Ther* 1981; **18**: 177.
56. LAMM DL, THOR DE, STOGDILL VD, RADWIN HM: Bladder cancer immunotherapy. *J Urol* 1982; **128**: 931.
57. HERR HW, BADALAMENT RA, AMATO DA, LAUDONE VP, FAIR WR, WHITMORE WF Jr: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989; **141**: 22-29.

58. STEG A, BELAS M, LELEU C, BOCCON-GIBOD L: Intravesical BCG therapy in patients with superficial bladder tumors. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 153-160.
 59. BOCCON-GIBOD L, LELEU C, HERVE JM, BELAS M, STEG A: Bladder tumors invading the lamina propria (Stage T1): Influence of endovesical BCG therapy on recurrence and progression. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 161-169.
 60. REITSMA DJ, GUINAN P, LAMM DL et al: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) tice strain on flat carcinoma in situ of the bladder. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 171-185.
 61. JAKSE G and Members of the EORTC-GU Group. Intravesical instillation of BCG in carcinoma in situ of the urinary bladder: EORTC protocol 30861. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 187-192.
 62. BROSMAN S: The influence of tice strain BCG in treatment in patients with transitional cell carcinoma in situ. EORTC genitourinary group monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, Alan R. Liss, Inc., New York 1989: 193-205.
-

Dr. J.L. Nogueira March
Servicio de Urología. Hospital Xeral de Vigo
C/ Pizarro, 22
36204 Vigo (Pontevedra)

(Trabajo recibido el 8 Mayo de 1998)