

**Boletín del
Colegio Mexicano de Urología**

Volumen
Volume **18**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:




Tratamiento profiláctico del carcinoma vesical superficial (Ta-T1) con BCG. Estudio comparativo entre dosis bajas (10 mg) y dosis convencionales (50 mg)

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Tratamiento profiláctico del carcinoma vesical superficial (Ta-T1) con BCG. Estudio comparativo entre dosis bajas (10 mg) y dosis convencionales (50 mg)

Vicente Xavier García Torres,* Vicente García Pérez,** Filiberto Preciado Preciado,***
Carlos Cabrera Pivaral****

* Residente del 5to año de la Especialidad de Urología.

** Urólogo, Jefe de División de Educación e Investigación Médica.

*** Médico Urólogo Jefe del Servicio de Urología.

**** Jefe del Departamento de Investigación Médica.

Servicio de Urología y División de Educación e Investigación Médica. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección para correspondencia:
Dr. Vicente Xavier García Torres
Calle ocho # 630, Patria Raquet,
Zapopan, Jalisco, México.
C.P. 45100 Tel. (3) 6 36 64 39
Fax. (3) 6 15 66 10

RESUMEN

El cáncer de vejiga, ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias urinarias, del 76 al 90% se presentan como lesiones superficiales (Ta-T1) y por lo tanto, potencialmente curables. La tasa de recurrencias varía desde 30% para los tumores únicos de bajo grado, hasta el 90% para los implantes múltiples de alto grado. Es bien conocida la utilidad de la instilación intravesical de BCG como tratamiento profiláctico de las recurrencias en el cáncer superficial de vejiga posterior a la resección transuretral de tumor. Las complicaciones por la aplicación intravesical de BCG también son bien conocidas, se reportan hasta en un 60 a 90% de los pacientes, correspondiendo a complicaciones leves del 70 al 80% y severas en un 20%. Algunos autores han tratado de disminuir los efectos adversos de la instilación intravesical de BCG al reducir la dosis sin modificar la tasa de recurrencias tumorales. Se realizó un estudio comparativo en 76 pacientes con diagnóstico de cáncer superficial de vejiga, quienes recibieron tratamiento profiláctico con BCG posterior a la resección transuretral del tumor. Se formaron dos grupos, el primero con 36 a quienes se les aplicó una dosis de 50 mg y un segundo grupo de 40 pacientes con dosis de 10 mg de BCG, con la finalidad de comparar la efectividad de la profilaxis y las complicaciones en ambos grupos. Se aplicó un esquema de tratamiento con 6 dosis semanales y 12 mensuales, se aplicó un segundo ciclo en caso de recurrencia. **Resultados:** La eficacia global por número de ciclos aplicados fue del 66.6 y 63.2% y por número de pacientes fue del 83 y 90% para ambos grupos de 50 mg y 10 mg de BCG respectivamente, ambos sin diferencia estadística. Las complicaciones en el grupo de 50 mg se presentaron en el 70% de los pacientes, de éstas 12% fueron severas, en el grupo de 10 mg. Sólo el 12% presentó cistitis leve, esto con una diferencia estadísticamente significativa. **Conclusiones:** La dosis de 10 mg fue igualmente efectiva que la dosis de 50 mg pero con menos complicaciones y efectos secundarios.

Palabras clave: Cáncer vesical, BCG.

ABSTRACT

Bladder cancer occupies the second place in frequency between urinary tumors, from the 76 to 90% they appear as superficial injuries (Ta-T1) and potentially curable. Recurrences varies from 30% for the unique tumors of low degree, to 90% implant manifold of high degree. Utility of the bladder

*application of BCG is well-known like prophylactic treatment of the recurrences in the superficial bladder cancer. Complications by the bladder application of BCG are also well known, these are reported in 60 to 90% of the patients, these, 20% are severe. Some authors have tried to diminish the adverse effects with low doses of BCG in to the bladder without results. We made a comparative study in 76 patients with superficial bladder cancer, who received prophylactic treatment with BCG. Two groups formed, 36 patients received 50 mg of BCG per dose and 40 received 10 mg, we compare the prophylactic effectiveness and complications in both groups. We applied a scheme of treatment with 6 weekly doses and 12 monthly; in recurrence cases, a second cycle was applied. **Results:** The global effectiveness for number of cycles applied was 66.6 and 63.2% and for the number of patients was 83 and 90% for both groups of 50 and 10 mg of BCG respectively, without statistic difference. The complications in the group of 50 mg was of 70% and these 12% were severe, in the 10 mg group only 12% presented display low cystitis, with a statistically difference very significant. **Conclusions:** The 10 mg had the same effect that the 50 mg doses with less complications and secondary effects.*

Key words: Bladder cancer, BCG.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga, ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias urinarias, el tercer lugar de las neoplasias malignas en el hombre y el décimo en la mujer, el 95% corresponden a carcinomas de células transicionales y de éstos, el 76 al 90% se presentan como lesiones superficiales (Ta-T1), por lo tanto, potencialmente curables con resección transuretral o ablación con láser. Sin embargo, la sobrevida a 5 años de los pacientes tratados exclusivamente con los procedimientos endourológicos varía entre el 50 y el 60%.¹ Esto debido a que el 60 a 90% de los pacientes presentan recurrencia tumoral dentro de los primeros años.² El carcinoma *in situ* es una patología bien definida entre los tumores superficiales de células transicionales, con un comportamiento diferente a los tumores papilares, incluye lesiones planas con marcada anaplasia que envuelve el grosor de la mucosa vesical. Este tipo de lesión puede presentarse como lesión aislada o acompañar a carcinomas papilares hasta en un 40 a 90% de los pacientes dependiendo del grado de anaplasia del tumor papilar. El hallazgo de este tipo de lesiones es importante para el curso clínico del paciente ya que sin un esquema de tratamiento adecuado el 82% de estas lesiones recurre y 73% progresan a infiltrantes.³

En forma global se estima que la tasa de recurrencias varía desde 30% para los tumores únicos de bajo grado, hasta el 90% para los implantes múltiples de alto grado. Se ha observado además que un 10% recurrirán como lesiones más agresivas o infiltrantes.⁴

Desde que Morales y colaboradores publicaron el primer informe sobre la utilidad de la aplicación del BCG intravesical para el carcinoma superficial de vejiga en

1976,⁵ el interés por este manejo se ha incrementado y múltiples estudios han demostrado su utilidad.

Los resultados informados varían entre 48 y 94% en los primeros 5 años posteriores a tratamiento cuando se consideran respuestas completas y la progresión tumoral se ha logrado reducir a menos del 5%.⁶⁻¹⁰

Estas variaciones de respuesta dependen de algunos factores relacionados con el tumor como la presencia de carcinoma *in situ*, tumores mayores de 5 cm, la multicentricidad, el alto grado de diferenciación celular y la presencia de marcadores tumorales de mal pronóstico,¹¹⁻¹⁵ así como factores relacionados con el biológico, entre ellos: el tipo de cepa utilizada, la concentración de bacilos en cada lote, dosis y esquema de aplicación.^{16,17}

En términos generales es bien conocida la utilidad de la instilación intravesical de BCG como tratamiento profiláctico del cáncer superficial de vejiga posterior a la resección transuretral de tumor, las dosis recomendadas son de 150, 120, 75 y 50 mg, con esquemas de aplicación cortos de 6 semanas o largos de más de un año con fase de mantenimiento.

Las complicaciones por la aplicación intravesical de BCG también son bien conocidas como cistitis, hematuria leve, fiebre y escalofríos, malestar general, cistitis severa, contractura vesical y hematuria grave. Otras complicaciones graves poco frecuentes también han sido informadas, como poliartritis severa,¹⁸ activación de tuberculosis pulmonar,¹⁹ casos de prostatitis granulomatosa,²⁰ osteomielitis por micobacterias,²¹ así como inflamación y formación de abscesos en nódulos linfáticos pélvicos.^{22,23}

Algunas de estas complicaciones se reportan hasta en un 60 a 90% de los pacientes, de éstas, corresponden a complicaciones leves entre el 70 y 80% y severas en un 20%.^{5,24,25}

Por lo anterior, algunos autores han tratado de disminuir los efectos adversos de la instilación intravesical de BCG al reducir la dosis. Un estudio multicéntrico que incluyó a 112 pacientes tratados con dosis bajas de BCG (35 mg) reportó una eficacia en el tratamiento profiláctico del 83% con un seguimiento de 49 meses, con una tasa de recidivas tumorales de 17%, la progresión tumoral se presentó en un 9%. Las complicaciones se presentaron en el 35% de los pacientes, la mayoría con cistitis, algunos casos con fiebre y se reportó un caso grave de infección del sistema nervioso central.²⁶ Otra investigación realizada con dosis bajas de BCG incluyó un esquema de 10 mg cada semana por ocho aplicaciones, luego cada dos semanas por ocho aplicaciones, enseguida cada tres semanas por ocho aplicaciones y por último una dosis mensual por un año, con un seguimiento de 72 meses con una respuesta de 82.60%.²⁷ Se reportó un estudio con 111 pacientes con carcinoma superficial de vejiga en etapa T1, a los cuales se les aplicó una dosis de BCG intravesical profiláctica de 27 mg reportando una recurrencia del 39% y una toxicidad del 33% con seguimiento a 30 meses.²⁸ Un estudio europeo que incluyó 67 pacientes, reportó la aplicación de dosis aún más bajas con 1 mg de BCG diluidos en 50 mL de solución, con una aplicación semanal el primer mes, una aplicación quincenal el segundo mes y una aplicación mensual durante un año. Se observó una recurrencia del 25.4% con un seguimiento de 51.3 meses. Las complicaciones reportadas fueron adenitis por TB en 1 paciente, prostatitis por TB en 2, cistitis por TB en 2 y sólo síntomas irritativos en 5 pacientes.²⁸

Estos estudios sugieren que la eficacia con dosis bajas de BCG no se modifica en forma estadísticamente significativa al compararla con la aplicación de dosis convencionales, pero los efectos secundarios y las complicaciones sí disminuyen considerablemente.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio comparativo de dos cohortes retrospectivas, el universo de estudio incluyó a toda la población de pacientes con diagnóstico de carcinoma superficial de células transicionales de vejiga (etapa Ta-T1), tratados entre los años de 1992 a 1998 con inmunoterapia profiláctica intravesical con BCG (cepa Danesa 1331) posterior a resección transuretral de tumor vesical y que contaron con expediente clínico, en total 76 pacientes.

Se formaron dos grupos de estudio, el grupo 1 se integró por 36 pacientes que fueron tratados con dosis convencionales de 50 mg de BCG de 1992 a 1995 (Cohorte 1); el grupo 2 quedó constituido por 40 pacientes tratados con dosis bajas de 10 mg de 1995 a 1998 (Cohorte 2). El esquema de tratamiento en ambos grupos consistió en la aplicación de BCG a dosis de 50 ó 10 mg diluidos en 50 mL de solución salina a través de un catéter uretral y retenidos en la vejiga durante 2 horas,

una dosis por semana por 6 semanas y posteriormente una dosis mensual por un año. Se aplicó un segundo ciclo en aquellos pacientes con recurrencia durante o posterior al primer ciclo de tratamiento.

El seguimiento y el control se realizó mediante examen general de orina, urocultivo y uretroscopía, antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses por 2 años, posteriormente cada 6 meses por 2 años y cada año por 5 años.

Las variables analizadas fueron el número de lesiones, estadio y grado de diferenciación celular del tumor inicial, el número y tasa global de recurrencias antes y después de BCG, así como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la recurrencia, seguimiento en meses y complicaciones.

El análisis estadístico fue descriptivo e inferencial. El descriptivo consistió en utilizar la media de desviación estándar y varianza para variables cuantitativas. La moda, razón y porcentaje para las variables cualitativas. El análisis inferencial consistió en demostrar la diferencia entre ambos grupos mediante la Chi cuadrada en el caso de las recurrencias tumorales, complicaciones y efectos secundarios. La "t" de Student para la media en meses a la primera recurrencia. La "U" de Mann-Whitney para el grado histológico.

El presente estudio pertenece a la categoría III del artículo 17 del reglamento en materia de investigación para la salud y reúne los criterios de los artículos 96, 98 y 100 del título 5 de investigación para la salud de la Ley General de Salud.

Los pacientes en su momento fueron informados verbalmente por su médico tratante de la dosis de BCG aplicada, así como de sus efectos secundarios y de sus beneficios potenciales.

RESULTADOS

Se estudiaron 76 pacientes con diagnóstico de cáncer de células transicionales de vejiga superficial, tratados con inmunoterapia intravesical con BCG entre los años de 1992 y 1998. Se formaron dos grupos de estudio, el primero con 36 pacientes quienes recibieron dosis de 50 mg de BCG, y el segundo grupo con 40 pacientes a los cuales se les aplicó esquema con 10 mg de BCG.

La media de edad en ambos grupos fue de 62 años (43-80), no se presentaron diferencias en el sexo, 31 pacientes masculinos (86%) con 6 femeninos en el grupo de 50 mg y 36 (90%) y 4 (10%) respectivamente en el grupo de 10 mg.

Los tumores vesicales se clasificaron como multicéntricos en 31 pacientes (86%), en el grupo de 50 mg y de 31 (78%) en el grupo de 10 mg. Las recurrencias tumorales previas al tratamiento con BCG se registraron en el 80% de pacientes del grupo de 50 mg (103 recurrencias en 29 de 36 pacientes con una evolución promedio de 26 meses) y en 78% en el grupo de 10 mg (92 recurrencias

Cuadro I. Grupos de estudio.

Ambos grupos fueron homogéneos:		
Grupo	50 mg	10 mg
No. Pacientes	36	40
Media de edad	62	62
Masculinos	30 (86%)	36 (90%)
Femeninos	6 (14%)	4 (10%)
Etapa Ta	2 (5%)	5 (12%)
Etapa T1	34 (95%)	36 (90%)
Grado 1	2 (5%)	1 (2.5%)
Grado 2	27 (75%)	32 (80%)
Grado 3	7 (20%)	7 (17.5%)
Múltiple	31 (86%)	31 (78%)
Recurrentes	29 (81%)	31 (78%)
(*) No. de recurrencias	103	92

* $\chi^2 = 0.45$ p: 0.501

en 31 de 40 pacientes con una evolución promedio de 28 meses). Se diagnosticó una etapa tumoral (clasificación de TNM) T1 en 34 pacientes (95%) y Ta en 2 (5%) dentro del grupo de 50 mg y de T1 en 35 (88%) y Ta en 5 (12%) en el grupo de 10 mg. Los grados de diferenciación celular (grados de ASH) se observaron con grado II en 27 pacientes (75%), grado III en 7 (19.5%) y grado I en 2 pacientes, ambos multicéntricos (5%) en el grupo de 50 mg, en el grupo de 10 mg se observaron con grado 2, 32 pacientes (80%), grado 3 en 7 (17.5%) y grado 1, en 1 (2.5%). Con estos resultados se puede observar que ambos grupos son similares y homogéneos sin diferencias estadísticas significativas (Cuadro I).

En ambos grupos se aplicó el mismo esquema de tratamiento con BCG intravesical con 6 aplicaciones semanales y 12 mensuales, con dosis 50 ó 10 mg.

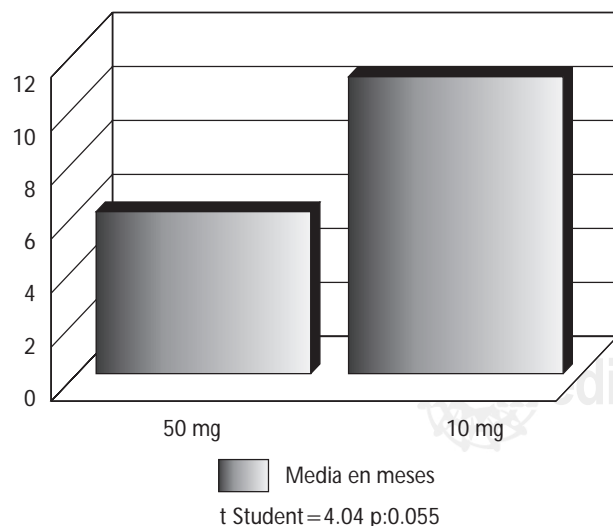


Figura 1. Media de tiempo en las recurrencias tumorales.

La media de seguimiento fue de 26 y 28 meses para los grupos de 50 y 10 mg respectivamente.

En el grupo de 50 mg, 12 pacientes presentaron recurrencia tumoral (33%), el tiempo promedio a la aparición de éstas fue de 6 meses (1-13), de estos 12 pacientes 3 se perdieron del seguimiento con tumor, 9 reiniciaron el tratamiento, de los cuales 6 se encontraban sin tumor a los 26 meses de seguimiento con una tasa de recurrencia para el segundo ciclo de tratamiento de 33% (6/9). La progresión tumoral sólo se presentó en 2 pacientes, los cuales se reportaron como infiltrantes (Figura 1).

En el grupo de 10 mg las recurrencias tumorales se presentaron en 18 pacientes (45%) el tiempo promedio de recurrencia fue de 11 meses,²⁻³⁰ de estos 18 pacientes uno se perdió del seguimiento con tumor, 17 reiniciaron el segundo ciclo de tratamiento de los cuales 14 se encontraban sin tumor a los 28 meses de seguimiento con una tasa de recurrencia para el segundo ciclo de tratamiento de 18% (14/17). No se presentó progresión tumoral y todas las recurrencias se reportaron como etapa T1 y grado 2.

La eficacia global por número de ciclos aplicados de BCG con 50 y 10 mg fue de 66.6 y 63.2%, con 15 recurrencias en 45 ciclos y 21 recurrencias en 57 ciclos de tratamiento respectivamente.

Previo a tratamiento profiláctico con BCG, se observó una media de 3.5 recurrencias por paciente (103 en 29 pacientes en 26 meses) y 2.9 (92 en 31 pacientes en 28 meses) para los grupos de 50 y 10 mg respectivamente. Posterior al tratamiento de BCG la media de recurrencias por paciente se presentó en 0.4 (12 en el primer ciclo y de éstos 3 al segundo ciclo de tratamiento) y de 0.5 (18 en el primer ciclo y de éstos 3 al segundo ciclo de tratamiento) para los grupos de 50 y 10 mg respectivamente, lo cual resultó estadísticamente muy significativo en cuanto a eficacia en ambos grupos pero sin diferencia entre ellos (Cuadros II y III).

Los efectos secundarios en el grupo de 50 mg se presentaron en 70% de los pacientes con cistitis moderada, hematuria leve 45%, fiebre y escalofríos 25%, cistitis severa 12% y hematuria severa 5.6%. El 12% suspendieron el tratamiento a causa de estos efectos. En el grupo de 10 mg sólo el 12% presentó cistitis leve (Figura 2).

Al final del estudio con un seguimiento de 29 meses, 30 de 36 pacientes del grupo de 50 MG se encontraban sin actividad tumoral (83%) y 36 de 40 pacientes del grupo de 10 mg se encontraban sin tumor (90%).

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer superficial de vejiga representa un gran reto por el alto porcentaje de recurrencias, mismo que varía entre un 30% para los implantes únicos hasta un 90% para los múltiples. Por lo general se presentan entre los 6 y 12 meses posteriores a la resección.

Cuadro II. Historia de recurrencias.

Pacientes	Antes de BCG		Media por paciente	Seguimiento en meses
	No. de recurrencias	% de recurrencias		
40/Tx 10 mg	92/31 P	78	3.5	28
36/Tx 50 mg	103/29 P	80	2.9	26

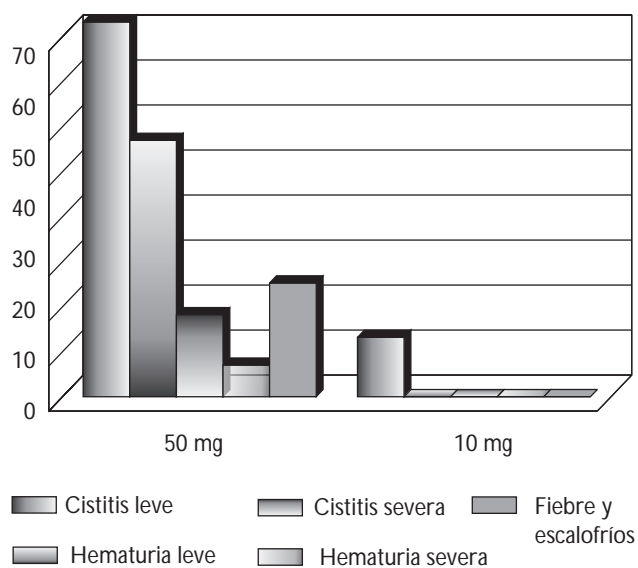
Chi² = 0.45 p: 0.50

ción del tumor. Para evitar la recurrencia y la progresión tumoral se han diseñado diferentes esquemas de terapia intravesical con agentes citotóxicos, quimioterapéuticos, antineoplásicos, moduladores de la respuesta biológica e inductores de la respuesta inmunológica. Los más utilizados han sido el thiotepa, mitomicina C, adriamicina y BCG; todos han sido comparados con BCG que en la actualidad se considera como el "estándar de oro" para la profilaxis.^{29,30}

Múltiples estudios muestran una mejor respuesta en la profilaxis con la aplicación de BCG intravesical.⁷⁻¹¹ En la actualidad aún no se ha establecido cuál es el mejor esquema, cuál es la dosis óptima, mejor cepa o cuánto debe durar la fase de mantenimiento. En general, las dosis utilizadas varían entre los 150, 120, 80, 75 y 50 mg.

Se han reportado estudios con la aplicación intravesical de dosis bajas de BCG, aplicando 35, 27, 10 y hasta 1 mg (en estos dos últimos la fase de mantenimiento fue más prolongada que en las anteriores) en los cuales se observa una eficacia entre el 83 y 74% con una tasa de complicaciones del 15 al 35%, con seguimiento a más de 30 meses.²⁶⁻²⁸ Otros estudios comparan la aplicación de dosis bajas con dosis convencionales de BCG, sin observar diferencia en la profilaxis, pero sí un menor número de complicaciones.³¹⁻³³

Al analizar y comparar los resultados de nuestro estudio, la tasa de recurrencia por número de ciclos aplicados de BCG intravesical a dosis de 50 y 10 mg fue de 33 y 45% respectivamente sin diferencia estadística significativa. Al final del estudio la eficacia global por pacientes para



Chi² = 25.56 p: 0.0000004
Diferencia estadística entre ambos grupos

Figura 2. Complicaciones a la aplicación del BCG intravesical.

ambos grupos de 50 y 10 mg fue de 83 y 90% respectivamente sin presentar diferencia estadística significativa.

El tiempo promedio a la primera recurrencia con dosis de 50 y 10 mg se presentó en 6 y 11 meses respectivamente. Estos sí presentaron diferencia estadística con una t de Student = 4.04 y un valor de p: 0.05. Es importante tomar en cuenta el tiempo transcurrido entre la resección del tumor y la aplicación de la BCG, ya que en el grupo de 50 mg la disponibilidad del biológico en esta cantidad se dificultaba, lo que probablemente retardó el inicio del tratamiento en este grupo de pacientes. Sólo se reportaron 2 pacientes con progresión a infiltrantes, ambos del grupo de 50 mg con tumores recurrentes y con grado 3 de diferenciación celular.

Las complicaciones fueron importantes para el grupo de 50 mg, las cuales se presentaron en un 70% contra

Cuadro III. Seguimiento.

Pacientes	No. de recurrencias al 1° ciclo	No. de recurrencias al 2° ciclo	Después de BCG		Media de recurrencia por paciente	Meses de seguimiento	% de pacientes libres de tumor
			Tasa de recurrencias por número de pacientes	Tasa de recurrencia por número de ciclos aplicados de BCG			
40/Tx 10 mg	18/40 P	3/18 P	10	44.4	0.4	28	90
36/Tx 50 mg	12/36 P	3/12 P	13	47.8	0.5	26	83

* Chi² = 0.09 p: 0.6 con corrección de Fisher, sin diferencia estadística en ambos grupos

sólo un 12% en el grupo de 10 mg con una χ^2 de 25.56 y un valor de p: 0.0000004 con diferencia estadística.

CONCLUSIONES

1. La respuesta al tratamiento profiláctico del carcinoma vesical superficial con BCG intravesical a dosis de 50 ó 10 mg es igualmente efectiva.
2. Se demostró la utilidad de un segundo ciclo de tratamiento profiláctico con BCG intravesical en aquellos pacientes con falla al primer ciclo de tratamiento.
3. Las complicaciones y efectos secundarios a la aplicación de BCG intravesical se reducen en forma importante al disminuir la dosis sin disminuir su eficacia para la profilaxis.
4. Existe suficiente evidencia bibliográfica de la eficacia con dosis bajas de BCG intravesical prolongando la fase de mantenimiento e incrementando el número de aplicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neal D, Sharples L, Smith K. The epidemical growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990; 65: 1619-1621.
2. Lutzayer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127(2): 250-252.
3. Flamm J, Donas S. The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1989; 16: 81-85.
4. Lamm, Donald L. *Bacillus Calmette-Guerin* immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985; 134: 40-47.
5. Morales A, Mickel J, Wilson J. Dose-response of *Bacillus Calmette-Guerin* in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 340-343.
6. Gohji K, Nomi M, Okamoto M, Takenaca A. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1999; 53(2): 308-313.
7. Nomi M, Ono Y, Fujii A. Results of transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *Int J Urol* 1998; 5(6): 534-539.
8. Wites JA, Caris CT, Mungan NA, Wites WP. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomicina C and *Bacillus Calmette-Guerin* versus mitomicina C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998; 160(5): 1671-1672.
9. Segawa N, Iwamoto Y, Azuma H. Intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Hinyokika Kiyo* 1998; 44(9): 627-631.
10. Jurincic-Winkler C, Engelmann, Klippel KF. Efficacy of local *Bacillus Calmette-Guerin* treatment in superficial bladder cancer relapsing under Keyhole-Limpet Hemocyanin immunotherapy. *Zentralbl Bakteriol* 1995; 282(4): 409-415.
11. Glick SH, Howell LP, White RWD. Relationship of p53 and Bcl-2 to prognosis in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1996; 155: 1754-1757.
12. Ovesen H, Horn T, Steven K. Long-term efficacy of intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* for carcinoma *in situ*: relationship of progression to histological response and p53 nuclear accumulation. *J Urol* 1997; 157: 1655-1659.
13. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 1996; 156: 363-367.
14. Stampfer DS, Carpinito GA, Rodríguez-Villanueva J. Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 394-398.
15. Johnston B, Morales A, Emerson L. Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of ca test. *J Urol* 1997; 158: 2098-2101.
16. Coplen D, Marcus M, Myers J. Long term follow up of patients treated with 1 or 2, weeks courses of intravesical BCG, analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990; 144: 652-657.
17. Nadler R, Catalona W. Durability of the tumor free response for intra vesical BCG therapy. *J Urol* 1994; 152: 367-373.
18. Onur O, Queliker R. Polyarthrititis as complication of intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* immunotherapy for bladder cancer. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 74-76.
19. De Diego A, Rogado MC, Prieto M. Disseminated pulmonary granulomas after intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* immunotherapy. *Respiration* 1997; 64(4): 304-306.
20. Matei FM, Giovannelli V, Schepis L. *Granulomatous prostatitis* as collateral effect of intravesical immunotherapy with BCG. *Arch Ital Urol Androl* 1998; 70(4): 177-182.
21. Guerra CE, Betts RF, Shilling JW. *Mycobacterium bovis* osteomyelitis involving a hip arthroplasty after intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* immunotherapy. *Clinic Infect Dis* 1998; 27(3): 639-640.
22. Martínez-Cáceres P, Rubio-Briones J, Vicente J. Prevesical and inguinal abscess following intravesical BCG instillation. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(6): 409-410.
23. Boccafroschi C, Montefiore F, Pavesi M. Late effects of intravesical BCG immunotherapy on bladder mucosa infiltrating lymphocytes: immunohistochemical study. *Eur Urol* 1995; 27(4): 334-338.
24. Lamm DL, Van Der Meijden APM, Morales A. Incidence and treatment of complications of BCG intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 157: 596-598.
25. Droller MJ, Waslsh PC. Intensive intravesical chemotherapy in the treatment of flat carcinoma *in situ*: it is safe. *J Urol* 1991; 134: 1115-1119.
26. Xochipiltcatl M, García C, Gallet T. Experiencia conjunta del uso de dosis bajas de BCG cepa danesa en el tratamiento y la profilaxis del cáncer superficial de vejiga. *Bol Col Mex Urol* 1996; 13: 18-23.
27. Zonana F, Rodríguez E. Terapia intravesical de BCG en cáncer superficial de vejiga recurrente. *Rev Mex Urol* 1992; 52: 2-5.
28. Moyano CJL, Ortiz GA, Romero DA, Sánchez SE, Blanco VE, Arribas RJM, Castineiras FJ. The prevention of stage-T1 superficial bladder tumors with 27 Mg. of BCG. *Arc Esp Urol* 1999; 52(7): 760.
29. Herr HW, Lamm DL. *Management of superficial bladder cancer, in principles of genitourinary oncology*. D Raghavan, et al. Editors. 1997, Lippincott-Raven: Philadelphia. p: 273.
30. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 573-80.
31. Yalcinkaya F, Kamis L. Prospective randomized comparison of intravesical BCG therapy with standard versus low dose in superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 1998; 30(6): 821.
32. Takashi M, Wakai K. Evaluation of low dose intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 1995; 27(6): 723-33.
33. Pagano F, Bassi P. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(1): 19-22.