

**GUIAS BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA EL MANEJO
DEL CARCINOMA SUPERFICIAL DE VEJIGA**

Autores:

Coordinador:

Dr. Jorge Carbonell, Director de la Unidad de Urología

Dr. Luis Javier Aluma, Urólogo

Dr. Gabriel Manrique, Urólogo

Dr. Germán Ramírez, Urólogo

Dr. Alirio Salinas, Urólogo

Dr. José Larry Franco, Residente de Urología

Dr. Diego Fernando Castillo, Residente de Urología

Dr. Mauricio A. Henao, Residente de Urología

Dr. Francisco Javier Usubillaga, Residente de Urología

INTRODUCCION

El Cáncer de vejiga es el quinto cáncer más frecuente en Estados Unidos, con 52000 casos diagnosticados en 1999. Es el segundo tumor más frecuente del tracto genitourinario. El 80% de los tumores se encuentran confinados a la mucosa o su submucosa al momento de la presentación, se les denomina carcinoma superficial y comprenden el Ta (70% de los tumores superficiales), T1 (30%) y Tis.

A pesar del tratamiento con resección transuretral del tumor 70 % recurren y de estos un 5-30% presentan progresión a un estadio más avanzado.

Estadificación patológica

La clasificación actual del TNM es la del 1997, en la que se define al estadio Ta como un tumor papilar confinado a la mucosa, T1 un al que invade la submucosa y el Tis, tumor aplanado de alto grado de indiferenciación.

Sánchez-Chapado y colaboradores, no encontraron diferencia en cuanto a supervivencia y pronóstico en los T1 si invaden (T1b) o si no invaden la muscularis de la mucosa (T1a). (1)

La OMS y miembros de la SIPU en 1998 modificaron la clasificación histológica de Grado I, II y III en:
Lesiones planas con atipia: Atipia reactiva (inflamatoria), atipia con significado desconocido, Displasia (neoplasia intraurotelial de bajo grado) y carcinoma in situ.

Neoplasias papilares: Papiloma, papiloma invertido, Neoplasia papilar de bajo potencial maligno, carcinoma papilar de bajo grado y carcinoma papilar de alto grado.

Definición de la Guía

Esta guía está diseñada para el tratamiento y seguimiento de pacientes con carcinoma superficial de vejiga, en estadio Ta T1 grado bajo y alto y carcinoma in situ.

Material y Métodos

El desarrollo de las recomendaciones sobre el manejo del carcinoma superficial de vejiga, fueron encargadas al capítulo V de la Sociedad Colombiana de Urología, un grupo de urólogos y residentes del Hospital Universitario del Valle Escrito García de la Universidad del Valle.

La investigación de la literatura médica se llevó a cabo utilizando la base de datos MEDLINE, con los términos "Bladder Cancer Superficial". Se obtuvieron 450 referencias bibliográficas desde 1995 hasta 2000, y se eligieron de acuerdo al nivel de evidencia y el idioma Inglés.

Además se revisaron las guías basadas en la evidencia de la Asociación Americana de Urología sobre el manejo del cáncer superficial de vejiga, y se revisó la bibliografía de la revista Urologic Clinics of North America, de febrero de 2000: "Superficial Bladder Cancer: New Strategies in Diagnosis and Management" buscando artículos de alta evidencia que fueron pasados por alto por la búsqueda en la base de datos, incluyendo artículos desde 1980-1995.

El análisis de la bibliografía se llevó a cabo en grupo y las recomendaciones se presentaron a un consenso nacional en el marco del Congreso Colombiano de Urología celebrado en Santa Marta en octubre de 2001. Las correcciones y sugerencias allí expresadas fueron tenidas en cuenta para este documento.

Limitaciones: Un buen número de los artículos no dividen la patología de los pacientes entre alto y bajo grado, siendo esto importante debido a que tienen diferentes pronósticos en cuanto recurrencia y progresión.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y RECOMENDACIONES

Indicaciones para tratamiento adyuvante con inmuno-quimioterapia intravesical

Se revisaron tres estudios retrospectivos (2-4) y cuatro estudios controlados y aleatorizados (5 al 8), encontrándose que los factores asociados con recurrencia tumoral en carcinoma superficial de vejiga fueron:

- Tumores múltiples (Mayor de 2)
- Tumor mayor de 3 cm.
- Tumor de alto grado
- Carcinoma in situ asociado
- Tumor de alto grado.

De igual manera en estos estudios los factores asociados a progresión en carcinoma superficial de vejiga son:

- Estado tumoral T1
- Grado histológico alto
- Tumores múltiples.

- Carcinoma in situ

Se recomienda el tratamiento adyuvante con inmuno-quimioterapia para pacientes con tumores que reúnen las características anteriores con el fin de disminuir recurrencia y progresión.

INMUNOTERAPIA CON BCG

Se revisaron 11 estudios retrospectivos sobre el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga con BCG. (9 al 15, 21, 24 al 25).

Tres estudios controlados con poco número de pacientes, encontrándose sobrevida libre de recurrencia en el grupo tratado con BCG 68% y grupo control 41% a 33 meses, con progresión, en el grupo con BCG 28% vs 35 % en el grupo control. (16 al 18)

En un estudio prospectivo, aleatorizado, Lamm valoró la respuesta al tto con BCG 120 mg en 660 ptes con carcinoma de alto grado estadio T1 y carcinoma in situ, dosis semanal por 6 semanas y mantenimiento con cursos de tres semanas a los 3 , 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. La sobrevida libre de recurrencia en pacientes con el tratamiento con BCG fue 76,8 vs 35,7 % y la respuesta en carcinoma in situ la respuesta completa aumento del 68% al 84%.(27)

Se evaluaron 5 estudios aleatorizados controlados que comparan BCG Vs Mitomicina C.

Rinie evaluó en un estudio aleatorizado controlado, 52 pacientes con carcinoma in situ, tratados con mitomicina C vs BCG, con respuesta completa 60% con Mitomicina C vs 74 % con BCG RIVM y enfermedad sin progresión en 27% con Mitomicina C Vs 47% con BCG. (33)

Krege valoró la respuesta de 337 pacientes con estadios Ta y T1 entre Mitomicina C Vs BCG, no encontrando diferencias en recurrencia y progresión, pero se le critica a este estudio que la mayoría de los pacientes fueron estadios Ta, y no hubo diferenciación de respuesta de acuerdo a el estadio y el grado (29)

Witjes, valoró la respuesta 334 pacientes con Ta, T1 Cis, siendo el riesgo de recurrencia mayor en pacientes con carcinoma in situ tratados con Mitomicina C Vs BCG.

No hubo diferencias en cuanto la toxicidad entre los dos grupos. (30)

Malstrom evaluó 261 pacientes encontraron disminución de la recurrencia en el grupo tratado con BCG, vs Mitomicina C, especialmente en carcinoma in situ y T1 de alto grado. (31)

Vegt, estudió 437 pacientes aleatorizados para recibir Mitomicina C Vs BCG –RIVM Vs BCG Tice. La recurrencia fue del 43% en BCG RIVM y Mitomicina C en estadios T1 y Ta, pero fue mayor con la cepa Tice. Cuando se comparó recurrencia en carcinoma in situ, BCG RIVM tuvo menor recurrencia que Mitomicina C (32).

Lundholm valoró 261 pacientes de alto riesgo, con un seguimiento promedio de 39 meses, encontrando que el 49% de los pacientes tratados con BCG estuvieron libres de enfermedad mientras 34% en el grupo de Mitomicina C. (28)

Además se valoraron otros estudios que comparan el tratamiento con BCG Vs otros agentes de quimioterapia, encontrando menor recurrencia y progresión con BCG (34).

RECOMENDACIÓN A

Se recomienda el tratamiento profiláctico posterior a RTU en tumores T1 de alto grado y carcinoma in situ con BCG, 120 mg semanal por 6 semanas y posterior aplicación en cursos de tres semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

APLICACIÓN DE UN SEGUNDO CICLO DE BCG PARA PACIENTES CON RECAÍDA EN MENOS DE TRES MESES.

Se encontraron tres estudios retrospectivos que valoran la aplicación de BCG en pacientes con recaída tumoral en tres meses, presentado respuesta a un primer ciclo de seis semanas de BCG 28-41% y aumento de la respuesta posterior a un segundo ciclo 41-61%. Se evalúa la respuesta en carcinoma in situ y T1 de alto grado a un segundo ciclo 60% vs un primer ciclo de 47%.(20-22-26)

RECOMENDACIÓN B

Se recomienda la aplicación de un segundo ciclo de BCG en pacientes que han presentado recurrencia tumoral en menos de tres meses. Recomendación C.

TRATAMIENTO DE SEPSIS POR BCG

Existen pocos estudios que valoran el tratamiento de sepsis por BCG. Solo se encontraron dos estudios retrospectivo los cuales recomiendan, en pacientes con septicemia por BCG, iniciar tratamiento con Isoniacida 300mg día, rifampicina 600mg día y etambutol 1200 mg día, por tres meses.

Por la asociación entre BCG e hipersensibilidad, se recomienda administrar conjunto con prednisolona 40 mg día (35-36)

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda el tratamiento de pacientes con sepsis por BCG con Isoniacida, rifampicina y etambutol por tres meses, asociado inicialmente a prednisolona.

PROFILAXIS DEL CARCINOMA SUPERFICIAL CON QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

Se encontraron tres estudios aleatorizados controlados, que comparan el tratamiento con una dosis de Mitomicina C, doxorubicina o epirubicina el día de la cirugía.

D. Tolley valoró la eficacia de una dosis de 40 mg de mitomicina Vs 5 dosis vs no tratamiento, encontrando disminución de recurrencia con una dosis del 15% vs 23% con cinco dosis con respecto al control a 5 años. (37)

E. Solsona, valoró 131 pacientes de bajo riesgo comparando RTU sola vs RTU más 40 mg de Mitomicina C el día de la cirugía, presentando recurrencias tempranas (24 meses), en el 3,2 % del grupo tratado vs 20,2%. (38)

Willwn Oosterlinck evaluó 431 pacientes tratados con epirubicina 80mg el día de la cirugía vs no tratamiento encontrando disminución en la recurrencia a dos años en un 50%. (39)

RECOMENDACIÓN D

Recomendamos el tratamiento de tumores superficiales diagnosticados de novo, de bajo grado, con MitomicinaC 40 mg o epirubicina 80 mg instilados el día de la cirugía, con el fin de disminuir las recurrencias tempranas

CARCINOMA DE BAJO GRADO MÚLTIPLE O RECURRENTE

Se evaluaron 6 estudios prospectivos aleatorizados valorando tratamientos con doxorubicina, epirubicina y mitomicina C para el tratamiento de carcinoma superficial de bajo grado. Se proponen esquemas de Mitomicina C 40 mg semanal por 8 semanas, Doxorubicina 80 mg semanal por 8 semanas y epirubicina 50 mg semanas por 8 semanas.

Kurth valoró la respuesta de 443 pacientes que se sometieron a tratamiento con doxorubicina vs Etoglúcido vs. RTU sola, encontrando mayor recurrencia en pacientes que no recibieron ningún tratamiento contra los que recibieron tratamiento. Además, no hubo diferencia entre las dos drogas en cuanto a recurrencia. El estudio no demostró diferencia en progresión entre el grupo tratado y no tratado. (40)

Ali-El Dein estudió 253 pacientes para valorar la respuesta a epirubicina 30 mg vs 50 mg vs doxorubicina vs control. Las tasas de recurrencia a 5 años fueron 25, 17,6, 36,7 y 65,6%, respectivamente. La progresión fue de 10,9, 4, 8, 10 y 8,2 % respectivamente. (41)

Bouffioux en un estudio del grupo europeo para la investigación y tratamiento del cáncer genitourinario valoraron en dos estudios, la repuesta con mitomicina temprana vs tardía y el tratamiento de mantenimiento vs no mantenimiento y el mismo estudio se realizó con doxorubicina. Con los dos medicamentos, no hubo diferencia en recurrencia entre el tratamiento temprano vs tardío (43% vs 49%), al igual no se encontró diferencia entre mantenimiento vs no mantenimiento.

La progresión fue igual en el grupo de mantenimiento vs no mantenimiento: 85 vs 9%. (42).

Denis, comparó en 356 pacientes el tratamiento con doxorubicina vs Tiotepa vs Cisplatino.

No se encuentra diferencia entre los tres tratamientos con respecto al intervalo libre de enfermedad y recurrencia, además sin diferencia en sobrevida. (43)

En un metaanálisis que incluía 22 estudios con agentes de quimioterapia intravesical, Lamm no encontró diferencia en cuanto a recurrencia entre los diferentes agentes de quimioterapia, con un claro beneficio en cuanto a recurrencia a 5 años en favor del tratamiento (14% grupo tratado vs 43% grupo no tratado), pero sin encontrar diferencia en progresión (7,5% en los que recibieron quimioterapia intravesical vs 6,9% en los tratados solo con cirugía). (44)

Pawinski realizó un meta-análisis comparando tratamiento con diferentes agentes de quimioterapia en pacientes con estadio superficial del cáncer de vejiga sin incluir carcinoma in situ. Este estudio al igual que el anterior demostró claro beneficio a favor del tratamiento para disminuir las recurrencias, pero sin encontrarse disminución de la progresión. (45).

RECOMENDACIÓN A

Recomendamos el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga de bajo grado múltiple o recurrente con Mitomicina C (40mg), Tiotepa (30mg), Doxorubicina (80 mg) o Epirubicina (50 mg) semanal por 8 semanas.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA SUPERFICIAL DE VEJIGA RESISTENTE AL TRATAMIENTO CON BCG.

Se encontró un estudio retrospectivo donde se evalúa el tratamiento de 37 pacientes con carcinoma superficial recurrente, administrando BCG las semanas 1, 3, 5 y 7 e Interferon 100millones de unidades las semanas 2, 4, 6 y 8. Se logró una respuesta de 59% con un seguimiento de 22 meses. (46)

No se encontró evidencia suficiente para la recomendación de este esquema de tratamiento en pacientes con carcinoma superficial de vejiga recurrente.

CISTECTOMIA PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA SUPERFICIAL DE VEJIGA

Se encontraron tres series de casos de pacientes tratados con Cistectomía radical. (47-49)

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda la realización de Cistectomía en pacientes con Progresión a carcinoma de alto grado posterior a la administración de BCG, Carcinoma de alto grado T1 y carcinoma in situ recurrente, aparición de carcinoma in situ posterior a la administración de BCG e invasión muscular.

SEGUIMIENTO

La prueba de oro para el seguimiento de los pacientes con carcinoma superficial de vejiga continúa siendo la Cistoscopia, con la cual se comparan las diferentes pruebas de detección de cáncer de vejiga.

Se recomienda el seguimiento con Cistoscopia cada tres meses por los dos primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y anual posteriormente.

Se encontraron 8 estudios aleatorizados controlados donde se compara el seguimiento de pacientes con carcinoma superficial de vejiga con citología urinaria y diferentes pruebas. (50 al 57)

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Citología urinaria	23-44%	90-100%
BTA test	34-68%	81,3
BTA Trak	72%	75%
BTA stat	72,9-82,8%	64-68,9%
NMP22	63,5%	75%
Antígeno cáncer vesical	80,5%	80,2%

A pesar de los diferentes estudios, todas las pruebas detectan con mayor sensibilidad, carcinoma de alto grado y estadio avanzado, y pueden dar falsos positivos con enfermedades inflamatorias y hematuria.

No se valoraron los productos de la degradación del fibrinogeno debido a que fueron sacados del mercado.

RECOMENDACIÓN A

Se recomienda el seguimiento de pacientes con carcinoma superficial de vejiga mediante cistoscopia y citología urinaria de vaciado (una muestra diaria por tres días), cada tres meses por los dos primeros años, cada seis meses hasta completar 5 años y luego, anualmente.

RECOMENDACIÓN SOBRE ESTUDIOS DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Sten Holmang valoró 660 pacientes con carcinoma de vejiga, a quienes realizó Urografía excretora al momento del diagnóstico y anualmente. La incidencia de carcinoma del tracto urinario superior es del 2,4% y solo recomienda la toma de este examen si hay progresión del tumor o hay síntomas que permitan sospechar un tumor en el tracto urinario superior. (58)

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda el seguimiento de los pacientes con carcinoma superficial de vejiga mediante urografía excretora si hay progresión, o síntomas que permitan sospechar una recaída en el tracto urinario superior.

RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Neil Fleshner en un estudio retrospectivo valoró 286 pacientes con cáncer superficial de vejiga y los dividió en tres grupos: Exfumadores, disminución del consumo de cigarrillo y fumadores activos. El tamaño tumoral menor de 4 cm y la recurrencia fue menor en exfumadores. (59)

RECOMENDACIÓN A

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma superficial de vejiga suspender el consumo de cigarrillo, con el fin de disminuir recurrencias.

APÉNDICE 1

PRUEBAS DE SEGUIMIENTO CITOLOGÍA DE ORINA

Desde que fue descrita por Papanicolau y Marshall en 1945 se está utilizando por ser un medio incruento de seguimiento de poblaciones en riesgo de desarrollar cáncer de vejiga y en seguimiento para pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga ya diagnosticado.

La sensibilidad global es reportada 40-60%, con una especificidad del 95 %. El tipo de muestra influye en la sensibilidad de la citología, siendo las muestras de orina espontánea hipocelulares, degeneradas. La sensibilidad luego de tres muestras una diaria, aumenta: 1er día 41 % 2do día 41 % y 3er día 60 %. (60)

La citología por "barbotaje" o bombeo, puede introducir el artefacto de la instrumentación, pero contiene más células y son menos contaminadas.

La sensibilidad en lesiones de alto grado es del 90%, siendo las células tumorales de mayor tamaño, hipercromasia nuclear, la relación núcleo citoplasma más elevada, citoplasma anfófilo, vacuolado y figuras mitóticas frecuentes. (61)

Las células del carcinoma in situ no se pueden diferenciar de las del carcinoma invasivo. La sensibilidad de la citología en el carcinoma de bajo grado puede ser tan baja como el 36%, y los criterios histopatológicos son subjetivos, debido a que las células de los tumores bien diferenciados imitan las características de las células normales.

Algunas características arquitectónicas pueden ayudar a diferenciar procesos normales del carcinoma. Fragmentos papilares por micción espontánea son sospechosos de malignidad pero también pueden presentarse en urolitiasis; fragmentos fibrovasculares son diagnósticos de carcinoma urotelial pero lamentablemente son encontrados solamente de forma ocasional.

Se utilizan otros elementos para aumentar la sensibilidad de la citología, como la citometría de flujo, que valora el grado de aneuploidia, el antígeno X de Lewis y el p53, que no añaden a la citología de orina mayor sensibilidad en carcinomas de bajo grado.

PRUEBA ORIGINAL DEL BTA

Es una prueba colorimétrica de tres pasos, las muestras de orina se mezclan con IgG humana y si es positiva se manifiesta por un cambio de color en la tira reactiva.

La prueba demostró tener mayor sensibilidad que la citología de orina (40% vs 26%) en diferentes estudios, pero su principal defecto fue tener una baja especificidad en pacientes con otros trastornos urológicos no cancerosos con infección urinaria y litiasis (62)

Prueba de BTA Stat y Trak

Mide una proteína relacionada estructuralmente con el factor H del complemento. Esta proteína es producida por varias líneas celulares tumorales de vejiga, cervix uterino y riñón. La prueba de BTA stat es cualitativa y la prueba de BTA Trak es cuantitativa.

BTA Stat es un inmunoensayo que utiliza dos anticuerpos monoclonales, siendo una prueba de consultorio con resultados en 5 minutos. Su especificidad disminuye en condiciones genitourinarias benignas como infección, litiasis, trauma genitourinario, siendo del 46 %. Además, tiene un 84% de falsos positivos en pacientes con hematuria, debido a que la prueba detecta el factor H del complemento presente en el suero.

La sensibilidad del BTA Trak en tumores grado I, II, y III es 48%, 59% y 88% respectivamente. La especificidad es 48-70%, siendo mejor que el Bta Stat en condiciones benignas. (66)

Productos de degradación de la fibrina

Las células del cáncer de vejiga producen un factor angiogénico (factor de crecimiento del endotelio vascular), que tiene como función mantener las células endoteliales y aumentar la permeabilidad a diferentes proteínas como fibrinogeno y plasmina. El fibrinógeno se transforma en fibrina y el plasminogeno la degrada en los productos de degradación. Los productos se detectan en un inmunoanálisis con anticuerpos monoclonales en una prueba de consultorio de tipo cualitativo.

La sensibilidad global de los productos de degradación está entre 68 y 83%, siendo más baja en los tumores de bajo grado. (63) La prueba fue retirada del mercado.

Proteínas de la matriz nuclear

Las proteínas de la matriz nuclear forman parte del entramado estructural del núcleo de la célula y participan en la replicación del ADN, en la transcripción y procesamiento del ARN y en la regulación de la expresión genética. Los análisis miden una proteína del aparato mitótico del núcleo, involucrada en la distribución correcta de las cromátides en las células hijas. Si hay distribución incorrecta, la concentración de las proteínas es 25 veces superior. La prueba es un inmunoanálisis que detecta la actividad y la registra como un valor numérico de actividad por mililitro. Carece de sensibilidad para carcinoma de células transicionales de bajo grado (64) y tiene una tasa alta de falsos positivos en pacientes con urolitiasis, hiperplasia prostática, las muestras de orina posterior a una Cistectomía y las nefropatías (65)

Prueba de ácido hialurónico – hialuronidasa

El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano sulfatado, componente de la matriz tisular y de los líquidos tisulares, cuya función en los tejidos es mantener la integridad del cartílago, el equilibrio osmótico y la homeostasis del agua porque actúa como gel. Además interactúa con receptores específicos de superficie celular regulando la adhesión, la migración y proliferación celular. Las cifras del Acido hialurónico en extractos de tejidos tumorales son de 3-4 veces el valor normal, y su función en los tumores se asocia con protección contra la vigilancia inmunológica y los segmentos más pequeños son angiogénicos.

La hialuranidasa es una endoglicosidasa que degrada el ácido hialurónico y se aumenta 6-7 veces en tumores de alto grado.

En un estudio 504 pacientes, incluidos 261 pacientes con cáncer de vejiga y 243 controles, la prueba de ácido hialurónico tuvo una sensibilidad de 83,1% y una especificidad de 90,1% sin importar el grado histológico.

La prueba de hialuranidasa presentó una sensibilidad de 81,5% y especificidad 83,8% para detectar tumores de alto grado. La combinación de las dos pruebas logró una sensibilidad del 91,2% y por grados I, II y III de 86,4, 95,7 y 93,3% respectivamente. La especificidad en el grupo control fue del 84%. (66)

Prueba de telomerasa

Las células pierden una cantidad determinada de oligonucleótidos en sus extremos con cada ciclo celular. Las células solo pueden afrontar una pérdida limitada de ADN, lo cual origina inestabilidad cromosómica y muerte celular. La telomerasa es una ribonucleoproteína polimerasa que dirige la síntesis de los telómeros.

Varias células malignas expresan la telomerasa lo cual les permite escapar de la apoptosis. La prueba es un protocolo de amplificación que involucra PCR, solo utilizada en laboratorios de referencia. La sensibilidad es de 70-86% con una especificidad del 60-70%. (67)

APÉNDICE 2

QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

Fue utilizada por primera vez en 1900 por Herring al utilizar nitrato de plata.

Objetivos: Evitar la recurrencia y progresión del tumor y tratar los posibles tumores residuales después de la cirugía endoscópica.

El uso profiláctico tras la resección endoscópica completa de un tumor primario en pacientes con factores de riesgo, es la indicación más frecuente, reduciendo la recurrencia a corto plazo pero sin haber datos de disminución de la recurrencia a largo plazo y la progresión tumoral. Otras indicaciones son la erradicación de tumores residuales luego de la resección transuretral como es el caso del carcinoma in situ y en formas raras de tumores papilares extensos. También se utiliza como tratamiento alternativo al BCG cuando hay intolerancia a este.

Principios básicos:

- La dilución del medicamento en agua destilada, parece dar mejores resultados que administrarlo en solución salina.
- La concentración del fármaco es un factor de respuesta mejor que la dosis total administrada, especialmente en el caso de tiotepa.
- El intervalo para el inicio de la quimioterapia posterior a la resección transuretral demostró que con el tratamiento iniciado temprano (<2 semanas) el intervalo de la recurrencia era mayor que cuando los pacientes iniciaban el tratamiento tardío.

TIOTEPA

Fue el primer quimioterapéutico utilizado para el tratamiento intravesical del carcinoma superficial de vejiga. Se administra mediante instilaciones vesicales a una dosis de 30-60mg en una concentración de un mg/ml. La instilación se realiza una vez por semana durante 4-8 semanas seguida por dosis mensuales hasta cumplir un año.

En un estudio publicado por el National Bladder Cancer Collaborative Group, 53% de los pacientes tratados con tiotepa estuvieron libres de recurrencia a los 2 años, mientras que en el grupo control fue del 27%. El beneficio fue visto en tumores grado 1. En los tumores grado 2-3 no se obtuvo respuesta. (68) Debido a su bajo peso molecular, la tiotepa se absorbe un tercio de la dosis administrada, lo cual se asocia a efectos sistémicos adversos, como depresión medular, manifestada por leucopenia en 9-54% de los pacientes y trombocitopenia en 3-31%. Hay también síntomas irritativos presentes luego de la administración en 12-60% de los pacientes.

DOXORRUBICINA

Es un antibiótico antracíclico, que actúa a nivel del ciclo celular de la célula tumoral. Se administra a una dosis de 30 a 100 mg a una concentración igual a la tiotepa, con pautas variables, pero por lo general con esquema de una dosis semanal por 8 semanas. Los efectos adversos observados con la doxorubicina se relacionan con síntomas irritativos que se presentan con la administración intravesical.

MITOMICINA C

Es un agente alquilante administrado en dosis de 40 mg semanales durante 8 semanas. Los efectos adversos sistémicos son raros, pues gracias a su peso molecular, se absorbe en escasa cantidad. El efecto adverso más común es la cistitis, que se presenta en 10-15 % de los pacientes. Puede haber descamación en genitales y palmas en un 5 %.

INMUNOTERAPIA CON BACILO DE CALMETTE-GUERIN

La cepa atenuada de *Mycobacterium Bovis* se utilizó para el tratamiento profiláctico en tumores superficiales desde 1976 por Morales. Desde entonces la BCG se convirtió en la primera línea de tratamiento con el fin de disminuir las recurrencias en tumores superficiales y para tratar el carcinoma in situ. Diferentes cepas han sido utilizadas incluyendo Pasteur, Armand-Frapier, Tice, Evans, Tokio, Duchth y Connaugt. Aunque todas se derivan de la cepa Pasteur, hay diferencia en la viabilidad de los organismos por miligramo y entre lote y lote de vacuna. (69)

El mecanismo de acción no está totalmente elucidado pero involucra una respuesta inflamatoria por parte del huésped con liberación de interleuquinas y otras citoquinas, necesitándose un sistema de células T intacto con apropiada respuesta inmunológica Cd3, CD4 y CD8.

La dosis óptima y el esquema de administración no ha sido establecido. El efecto más común es la cistitis y la hematuria, siendo el efecto adverso más serio la sepsis. La BCG está contraindicada en pacientes con compromiso de su inmunidad, enfermedad hepática activa y tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

-
1. Amling CL, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol* 151:31-36,1994.
 2. A. Pawisnki, et al. A combined analysis of european organization for research and treatment of cancer and medical research council randomized clinical trials for the prophylatic treatment of stage Ta T1 bladder cancer. *J. Urol.* 156:1934-1941,1996
 3. Aris Giannopoulos, et al. Comparative evaluation of the diagnostic performance of the BTA stat test, NMP22 and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors. *J. Urol.* 166:470-475, 2001.
 4. Badalament RA, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 60:1423-1427,1987
 5. Bedier Ali-El-Dein, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1) a randomized prospective study. *J. Urol*158:68-74,1997
 6. Brake M, et al. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol:* 163:1697-1701,2000.
 7. Ch. Bouffioux, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 european organization for research and treatment of cancer randomized trials with Mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J. Urol.* 153:934-941,1995.

8. D. A. Tolley, et al. The effect of intravesical Mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J. Urol.* 155:1233-1238,1996
9. D. Mack, J. Frick. Five-year results of a phase II study with low-dose Bacille calmette-Guerin therapy in high-risk superficial bladder cancer. *Urology* 45: 958-961,1995
10. Donald L. Lamm, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol* 147:596-600,1992
11. Donald L. Lamm, et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 153: 1444-1450,1995.
12. Donald Lamm, et al. Maintenance bacillus calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest oncology group study.
13. *J Urol.* 163:1124-1129,2000
14. Douglas E. Coplen, Michael D Marcus, et al. Long-term followup of patients treated 1 or 2, 6 week courses of intravesical bacillus calmette guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J urol.* 144: 652-657,1990.
15. Dov Pode, et al. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA Stat test. *J. Urol.* 161:443-446, 1999.
16. Eduardo Zungri, Levin Martinez. Et al. T1 GIII bladder cancer. *European urology* , 30: 380-385,1999.
17. E. Solsona, et al. Effectiveness of a single immediate Mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: Short and long term followup. *J. Urol.* 161: 1120-1124,1999
18. F. Millán-Rodríguez, G. Chéchile-Toniolo, Salvador Bayarri, J Palou and J. Vicente-Rodríguez. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J. urol.*163:73-78,2000.
19. F.L. Kondylis. S. Demirci, et al. Outcomes after intravesical Bacillus calmette-guerin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. *J urol.* 163:1120-1123,2000
20. Gregg R. Eure, Maria R. Cundiff, et al. Bacillus Calmette Guerin therapy for High risk stage T1 superficial bladder cancer. *J urol.* 147:376-379,1992
21. Harry W. Herr, David D. Wartinger, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10 year followup. *J urol.* 147:1020-1023,1992.

22. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, et al : Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 6: 1450-1454,1998
23. H. G. Van Der Poel, et al. Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. *Urology*, 51:44-50,1998
24. Hurle R, Lossa a, Ranieri A, et al: Low dose Pasteur bacillus Calmette Guerin regimen in stage T1, Grado 3 bladder cancer therapy .*J urolo.* 156: 1602-1605,1987
25. J. A. Witjes, et al. Long-Term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology* 52:403-410,1998.
26. J.F.Jimenez-Cruz et al, intravesical immunoprophylaxis in recurrent superficial bladder cancer (stage T1): multicenter trial comparing bacille Calmette-Guerin and Interferon alfa. *Urology* 50: 529-535,1997
27. J. Palau; P. Laguna. Control group and maintenance treatment with Bacillus Calmette Guerin for carcinoma in situ and/ or high grade bladder tumors. *J Urol.* 165:1488-1491,2001.
28. J. Reading, R.R. Hall and M.K.B. Parmar. The application of a prognostic factor analysis for Ta T1 bladder cancer in routine urological practice. *British journal of urology* 75:604-607,1995.
29. J. Readding, R.R. Hall, et al. The application of prognostic factor analysis for Ta t1 bladder cancer in routine urological practice. *B.j. urology* 75: 604-607,1995
30. Jean I. Dehaven, et al. Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. *J urol.* 147:738-742,1992
31. Karlheinz Kurth, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: longterm results of a European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol.* 158:378-384,1997
32. Kavalier, et al. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer*, 82:708,1998.
33. Kelley DR. , et al. Intravesical bacillus calmette-guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of bacillus calmette-guerin viability on treatment results. *J. Urol.* 134:48-53,1985.
34. Kiemeney, L. A. M., Witjes, J. A. Heijbrock et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J urol*, 150: 60,1993

35. Leyh H, et al. Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder. *Urology* 50:49,1997
36. Lundholm C., Norlen BJ, Ekman P. Et al, A randomised prospective study comparing long term intravesical instillations of Mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J urol.* 156: 372-376,1996.
37. L. Denis et al, Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of a european organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing intravesical instillation of Thiotepa, Doxorubicin and cisplatin. *J. Urol.* 148:297-301,1992
38. Lokeshwar, et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J. Urol.* 163:348,2000
39. Malkowicz BS, Nicholas P, et al. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer. *J. Urol.* 144: 641-645,1990.
40. M. D. Melekos, H. Chionis, et al. Intravesical bacillus Calmette.Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: *J Urol.* 149: 744-748,1993
41. Michael Brake, Hagen Loertzer, Reinhold Horsch, et al. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin Therapy for stage T1 Superficial bladder cancer. *Urology* 55: 673-678,2000
42. Michael F. Sarosdy, et al. Improves detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test.
43. *Urology*, 50:349-353,1997
44. Michael S. Cookson and Michael F. Sarosdy, Management of stage T1 Superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J. Urol.* 148: 797-801,1992
45. Michael S. Cookson, Harry w. Herr, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J. Urol.* 158:62-67,1997.
46. Mireille, et al. Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during followup for bladder tumors. *J. Urol.* 157:1660-1664,1997.
47. M Sanchez-Carbayo, et al. Comparative predictive values of urinary cytology, urinary bladder cancer antigen, cyfra 21-1 and NMP22 for evaluating symptomatic patients at risk for bladder cancer.
48. *J Urol.* 165:1462-1467,2001.
49. Murphy W M, et al. Urinary cytology and bladder cancer: the cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 53:1555-1565,1984.

50. Myanga N, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel for urothelial cancer. *Eur. Urol.* 31:163-168,1997.
51. N. A. Mungan. Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer. *Urology*, 56:787-792,2000
52. Neil Fleshner, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 86: 2337-2345,1999
53. P.R. Bretton, et al. The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus calmette –Guerin. *J Urol.* 143:710-713,1990.
54. Pawinski, A, Sylvester, R., Kurth, K. H. Et al: A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of cancer, and medical research council randomized clinical trials for the prophylatic treatment of stage Ta T1 bladder cancer, *J urol.* 156:1934,1996.
55. Per-Uno Malmstrom et al. 5 year followup of randomized prospective study comparing Mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J. Urol.* 161: 1124-1127,1999
56. Peter D. Vegt, et al. A randomized study of intravesical Mitomycin C, Bacillus Calmette-Guerin Tice and Bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma And carcinoma in situ of the bladder. *J urol.* 153: 929-933,1995
57. Prout GR, et al. Long term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa *J. Urol.* 130:677-680,1983.
58. R. Hurle, A. Losa, et al. Low dose pasteur bacillus calmette-Guerin regimen in satage T1, Grade 3 bladder cancer therapy. *J Urol.* 156:1602-1605,1996.
59. Rinie J. M., et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 45:581-586,1995
60. Robert B. Nadler, Willian J Catalona et al. Durability of the tumor free response for intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *J urol.* 152: 367-373,1994.
61. Sánchez-Chapado, et al. The presence of muscularis mucosae in the urinary bladder of samples from transurethral resection. *Ach Esp Urol.* 48:117-122, 1995
62. S. Bazarbashi, et al. Prospective phase II trial of alternating Bacillus calmette-Guérin and interferon alfa IIB in the treatment and prevention of superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J.Surgical oncology.* 74:181-184,2000.

63. S. Krege, G. Giani , et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus Mitomycina C versus transurethral resection plus bacillus calmette-Guerin. J urol. 156:962-966,1996
64. Stampfer DS, et al. Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol.159:394-398,1998.
65. Shemttter BS, et al. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. J. Urol. 158:801,1997.
66. Sten Holmang, et al. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma. J urol. 157, 800-804,1997
67. Sten Holmang, et al. Long-term followup of bladder carcinoma cohort. Routine followup urography is not necessary. J. Urol. 160:45-48,1988
68. Sten Holmang, Hans Hedelin, et al. The relationship among recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J urol. 153:1823-1827,1995
69. V. Pasandoro, P. Emiliozzi, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder long term results. J. Urol. 154:2054-2058,1995
70. V. W. Merz, D. Marth, et al. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. British j urol 75: 180-184,1995
71. Willen Ossterlinck, et al. A prospective european organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J urol. 149:749-752,1993.
72. Willian J. Ellis, et al. Clinical evaluation of the BTA Trak assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. Urology, 50:882-887,1997

