
PROGRAMA DE ACTUALIZACION CONTINUA Y A DISTANCIA EN UROLOGIA

Comité de Educación Médica Continua
Sociedad Argentina de Urología

Módulo 6 - 2002

Oncología II

Fascículo 1

Cáncer superficial de vejiga

Dr. Luis F. Montes de Oca

- Factores pronósticos
- Tratamiento

Director

Dr. Jorge H. Schiappapietra

Secretario

Dr. Carlos A. Acosta Güemes

Asesor

Dr. Elías J. Fayad

CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

Dr. Luis F. Montes de Oca

Director Centro de Diagnóstico Urológico

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga constituye el quinto cáncer más común en el hombre y décimo en la mujer. Los hombres tienen una frecuencia 2.6 veces mayor que la mujer. (1) A pesar del incremento de su incidencia en el periodo 1980-1995 la mortalidad ha disminuido en un 8% debido a los avances en el tratamiento. (2) Actualmente la supervivencia a los 5 años por cáncer superficial de vejiga es mayor al 95%.

Existen tres objetivos fundamentales en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga:

- erradicar los tumores existentes;
- prevenir las recurrencias de los mismos;
- y prevención de la progresión de la enfermedad.

Estos tumores tienen tendencia a ser recidivantes y en algunos casos pueden progresar a infiltrar la capa muscular. La recurrencia luego de la terapia inicial varía entre un 30% en tumores papilares solitarios a más del 90% en tumores múltiples (3) Es de gran importancia determinar los factores pronósticos en el momento del diagnóstico. Estos incluyen las características tumorales: solitario o múltiple; sétil o pediculado; tamaño tumoral; aspecto papilar o sólido; compromiso de la uretra prostática. Todas las características endoscópicas del tumor deben ser consignadas. Luego se evaluarán los factores pronósticos del análisis del material resecado que incluye: grado de infiltración; grado celular; presencia de carcinoma in situ (CIS); ploidia nuclear; marcadores tumorales. En la práctica las características cistoscópicas, grado celular, grado de infiltración y presencia de CIS nos dan un panorama amplio del potencial de agresividad de estos tumores.

En los últimos años varios estudios clínicos han mejorado nuestros conocimientos de la biología de estos tumores. El cáncer vesical es una neoplasia heterogénea con dos historias naturales diferentes. Una hipótesis relevante en la investigación del cáncer es que el mismo se desarrolla a partir de una variedad de alteraciones genéticas. La progresión del cáncer es atribuible al incremento de alteraciones genéticas de subpoblaciones con caracteres nuevos dentro del tumor. Estas alteraciones pueden ser detectadas por el contenido de ADN de las células tumorales por citometría de flujo o análisis de imágenes. El estudio de alteraciones cromosómicas es más preciso y puede ser evaluado por avances tecnológicos pudiendo aportar una luz en el futuro del potencial biológico del tumor en un paciente. En estudios de bandedo cromosómico se detectan varias anomalías cromosómicas que aparentemente se correlacionan con progresión tumoral. (4) Los tumores con alteraciones complejas en el cariotipo tienen más posibilidad de progresión de aquellos tumores con cariotipo normal o cercano a la normalidad. Estas alteraciones cromosómicas resultan en la activación de oncogenes o la inactivación de oncogenes supresores tumorales. Gran interés se tiene en estudio relacionados con la proteína P53 que actúa como un gen supresor en condiciones normales pero que facilita el desarrollo del cáncer cuando es mutado. (5) Genes susceptibles del urotelio normal pueden iniciar el desarrollo de un tumor papilar superficial o de un carcinoma in situ. La presencia de cambios en el campo puede provocar la recurrencia o la propensión a la invasión tumoral. Es muy probable que la tumorigénesis, la capacidad de invasión, y la producción de metástasis sean tres pasos de la progresión del cáncer vesical que esté bajo el control de genes específicos o productos de genes. (6) Alteraciones en cromosomas

9p, 9q, y 17p son eventos importantes en la carcinogénesis de tumores vesicales. (7) Estudios recientes han demostrado que la detección de alteraciones cromosómicas en muestras de orina es un método diagnóstico en la identificación de cáncer vesical en pacientes con citología positiva. (8-9). Shigyo analizó el DNA de 37 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer vesical observando alteraciones en los cromosomas 9 y 17p en 24 (65%) del material de biopsia y 26 (70%) en las muestras de orina. Perdidas en cromosoma 17p se detectaron en 19 (51%) de las muestras de orina, la mayoría en tumores de alto grado. Durante el seguimiento de 24 pacientes con carcinoma transicional superficial de vejiga luego de la resección endoscópica no se desarrolló recurrencia en 9 de 10 pacientes que no presentaban aberraciones cromosómicas en las muestras de orina con un seguimiento entre 22 y 35 meses, mientras que 11 de 14 desarrollaron recurrencias cuando presentaban alteraciones cromosómicas en orina entre 4 y 31 meses de la resección. El análisis multivariado reveló que la alteración cromosómica en orina es predictor de recurrencia vesical. (10)

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La cistoscopia y citología son la modalidad estándar en el monitoreo de la recurrencia y progresión del cáncer superficial de vejiga. (11) Numerosos estudios han demostrado que la citología tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad para la detección del cáncer urotelial. (12-13) La sensibilidad de la citología es baja para los tumores de bajo grado mejorando la sensibilidad para los tumores de alto grado sin llegar a ser un método de diagnóstico óptimo. Esta baja sensibilidad de la citología urinaria ha llevado a que se desarrollen numerosos test para la detección del cáncer vesical en la orina. Algunos de estos métodos como el BTA stat, NMP 22, actividad de Telomerasa, y productos de degradación de fibrina se basan en la detección de antígenos presentes con un nivel incrementado en la orina de pacientes con cáncer de vejiga. (14) Otros métodos como FISH (fluorescence in situ hybridization) se basan en la detección de células uroteliales exfoliadas que presentan alteraciones genéticas consistentes con el diagnóstico de carcinoma urotelial. (15)

FACTORES PRONÓSTICOS

Es de primordial importancia establecer los factores pronósticos del tumor ya que de esto dependerá la evolución del mismo y la decisión terapéutica.

1. Estadio tumoral

Aquellos tumores que afectan solo la capa mucosa se denominan Ta y si infiltran la lamina propia T1 que a su vez pueden dividirse en T1a y T1b de acuerdo al grado de perforación. Extremo cuidado debe tomarse en el momento de la resección endoscópica en la toma del material para que el patólogo no tenga dificultad por artificios de electrocoagulación para evaluar la muestra. El grado de infiltración demuestra que aquellos tumores T1 tienen un 30% de progresión a la capa muscular. La asociación de T1 con G3 son tumores de alto riesgo mientras que los Ta G1 solo progresan en el 2% de los casos.

2. Grado celular

Es otro factor de gran importancia en el pronóstico de la enfermedad. Se clasifica en grado bajo (grado 1 y 2) y alto grado (grado 3) Los

tumores de alto grado tienen más posibilidad de recidiva y progresión. Los tumores grado 3 en la mayoría de los casos son T1 y pueden acompañarse de la presencia de CIS

3. Carcinoma in situ (CIS)

Fue descrito por primera vez por Melicow en 1952 como áreas de hiperplasia y anaplasia en una mucosa aparentemente normal en presencia de un tumor vesical. (16) Utz, (17) Whitmore (18) y Herr (19) reportan un alto índice de recurrencia (82%), progresión a cáncer invasivo (60%), muerte por progresión de la enfermedad (39%) y necesidad de cistectomía (65%) en pacientes tratados solamente con resección endoscópica. La presencia de CIS en tumores de alto grado e infiltración de lamina propia (T1 G3) incrementa la progresión de la enfermedad en un 65% a los 5 años. (20)

4. Ploidia nuclear

La determinación de las características del ADN se postula como factor pronóstico ya que en general los tumores diploideos se caracterizan por ser menos

agresivos a diferencia de los tumores aneuploideos que tienen una mayor probabilidad de progresión y en general están asociados con tumores de alto grado. Las características del ADN puede medirse por citometría de flujo en el material de biopsia o en las células centrifugadas de una muestra de PAP urinario.

5. Marcadores tumorales

Numerosos estudios han demostrado la alteración de la proteína p53 en el carcinoma transicional de vejiga y muestra una correlación de la sobre expresión de p53 con progresión y pronóstico. (5)

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es la resección endoscópica transuretral completa de la formación tumoral. En algunos casos cuando el tumor se encuentra en un divertículo vesical se puede indicar una cistectomía parcial debido a la ausencia de capa muscular del mismo. Luego del tratamiento inicial se deberán evaluar los factores pronósticos para la decisión de realizar control o tratamiento endovesical.

Indicaciones de tratamiento endovesical

Grado tumoral: Los tumores grado celular 3 ocurren en aproximadamente el 70% de los pacientes y tienen un riesgo de progresión a los 3 años del 45%. (21). El mejor predictor de mortalidad cáncer específico es la presencia de enfermedad grado 3. El índice de progresión tumoral de los G3 asociados con estadio T1 es del 52% y la muerte por cáncer ocurre en el 25% de los pacientes dentro de los 5 años. (22) Por lo tanto los pacientes con G3 independiente del estadio requieren terapia intravesical.

Estadio tumoral: Las lesiones Ta de bajo grado tienen una progresión del 7% a 7 años. La recurrencia puede tratarse con RTUV pero si la recurrencia es dentro de los 2 años la terapia endovesical puede considerarse. Los tumores T1 progresan en un 29% de los casos pero es muy importante evaluar el grado para considerar la progresión de estos estadios. (23). En los estadios T1 se debe considerar el tratamiento endovesical.

CIS: Como se mencionó previamente la presencia de carcinoma in situ es un factor de gran importancia ya que se asocia con un alto índice de progresión dejado a su libre evolución.

Compromiso de uretra prostática: En tumores que impresionan de alto grado o en recidivas es importante tomar una biopsia de la uretra prostática para descartar el compromiso de la misma.

Citología positiva post RTUV.

Recurrencia tumoral frecuente.

Inmunoterapia con BCG

El Bacilo Calmette- Guerin (BCG) es un estimulante inespecífico del sistema inmune cuya respuesta inflamatoria envuelve a varios tipos celulares. En 1976 Morales introduce la BCG en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga múltiple y recurrente (24) Luego de la instilación intravesical de BCG, las mycobacterias vivas atenuadas se adhieren a la capa urotelial facilitado por la presencia de fibronectina que es un componente de la matriz extracelular y son internalizadas por las células epiteliales de la vejiga, y las glucoproteínas se adhieren a la membrana de las células epiteliales mediando la respuesta inmune. La respuesta inmune es múltiple ya que la BCG activa la respuesta inmune del huésped de diferentes maneras. BCG activa la respuesta celular TH1 y de macrófagos, linfocitos T (CD4 helpers y CD8 supresores), linfocitos B, células killers naturales y células killers activadas por BCG. Además estimula la producción de linfocinas e interferón. (25) Otros mecanismos están involucrados en su efecto sobre las células tumorales. Existen reportes que demuestran que la BCG causa un incremento 30 veces mayor de la producción de óxido nítrico por una marcada inducción de la síntesis en la vejiga tanto por el mecanismo calcio-dependiente como calcio-independiente. Debido al efecto citotóxico del óxido nítrico sobre las células tumorales este mecanismo podría jugar un rol en la eficacia de la BCG. (26).

Estudios comparativos revelan que el tratamiento con BCG es superior a thiotepa, doxorrubicina y mitomicina. (27). La reducción promedio de la recurrencia con BCG es del 40% comparado con un 14% promedio con quimioterapia. Si bien se acepta que la BCG es superior a la QMT endovesical en el tratamiento del CIS existe controversia de su superioridad en tumores papilares.

Estudios a largo plazo demuestran una protección prolongada de recurrencia tumoral así como también una reducción de la progresión y de la mortalidad. La disminución de la recurrencia varía entre 20 y 65% con un promedio de 40% y la progresión se reduce término medio en un 28% en controles a un 14% en aquellos recibiendo BCG. (28) El South West Oncology Group (SWOG) reporta que los tumores superficiales sin CIS la probabilidad estimada de estar libre de enfermedad a los 5 años es del 17% luego de doxorrubicina contra un 37% luego de BCG y el tiempo medio de falla fue 10.4 y 22.5 meses respectivamente. (29) En pacientes con CIS la respuesta completa con BCG es promedio 70% en varias series. (30) La probabilidad de estar libre de enfermedad a los 5 años es del 18% con doxorrubicina y 45% BCG. BCG es recomendada como el tratamiento de primera línea en el CIS. La evaluación de 119 pacientes en seis estudios prospectivos fase 2 tratados con BCG presentaron respuesta completa en el 76% de los casos, incluidos 45 (71%) de 63 que habían recibido previamente quimioterapia intravesical. (30)

Orsola y col sugieren que los pacientes con CIS deben diferenciarse en alto o bajo riesgo de acuerdo a la respuesta a la BCG a los 6 meses ya que los no respondedores tienen alta probabilidad de progresión por lo que debe considerarse la cistectomía radical. (31)

El mantenimiento con BCG ha mejorado su eficacia. Se considera que 6 semanas de tratamiento con BCG no es óptimo. Lamm propone un régimen 6 + 3. Los pacientes que recibieron una inducción con 6 semanas de BCG son seguidos con 3 instilaciones semanales a los 3 y 6 meses y luego cada 6 meses hasta completar 3 años. Estos pacientes presentan una recurrencia significativamente baja y una recurrencia más tardía que aquellos que recibieron solo la inducción. (32). Con la administración de 3 semanas de BCG a los 3 meses de la inducción el 83% de los pacientes con CIS adquieren respuesta completa, y el 83% de los pacientes rápidamente recurrentes Ta o T1, con o sin CIS, se encuentran libres de tumor. (33)

Un interesante estudio fase III del EORTC compara epirrubina, BCG, y BCG con Isoniazida en pacientes con riesgo intermedio y alto.

Grupo 1: 50 mg epirrubicina comenzando 24 hs. luego de la resección semanalmente por 6 semanas. Grupo 2: BCG (Tice) semanalmente por 6 semanas comenzando 7 a 15 días luego de RTUV. Grupo 3: BCG igual esquema asociado con 300 mg de Isoniacida el día anterior, el mismo y el día posterior a la instilación. En los tres grupos el tratamiento inicial fue seguido por 3 instilaciones semanales al mes 3, 6, 12, 18, 24, 30, y 36 en un periodo de 3 años esquema similar al SWOG. En caso de recurrencia se realizó la resección endoscópica y se continuó con el esquema. Los pacientes fueron excluidos en los casos de segunda recurrencia, progresión T2 o mayor, aparición de CIS, carcinoma del tracto urinario superior o uretra prostática o metástasis a distancia. No se demostró una disminución de los efectos adversos locales y sistémicos con el agregado de Isoniacida. A los 3 años 49% de los pacientes con epirrubicina se encontraron libres de recurrencia contra un 65% de BCG sola y 64% de BCG con Isoniazida. Una segunda recurrencia se observó en el 22% con epirrubicina, 11% con BCG sola y 12% con BCG y Isoniacida. La progresión a T2 se observa en un 5% de los casos incluyendo 7% con epirrubicina, 3% con BCG y 5% con BCG y Isoniacida. La muestra de progresión tumoral es escasa para sacar conclusiones. La sobrevida no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos. La mortalidad con un seguimiento promedio de 3.9 años fue del 18% (148 de 838) y sólo 25 murieron por cáncer de vejiga, 12 con epirrubicina, 5 con BCG y 8 con BCG y Isoniacida. El 44% de las muertes se debieron a causas cardiovasculares. El estudio concluye que BCG es más efectiva que la quimioterapia intravesical sin hallar una diferencia en el tiempo de progresión. (34)

Complicaciones de la BCG endovesical

La instilación de BCG intravesical produce una reacción inflamatoria que puede provocar efectos adversos locales y manifestaciones generales ya sea por un fenómeno de hipersensibilidad o absorción intravascular. Para tratar de minimizar estos riesgos se recomienda iniciar el tratamiento luego de 21 días de la resección endoscópica, ausencia de hematuria y con urocultivo negativo. Los efectos adversos o complicaciones menores más frecuentes son cistitis (90%), hematuria leve (43%), malestar e indisposición (24%), fiebre (20%), náuseas (8%), más raramente artralgias y rash cutáneo, ceden habitualmente con tratamiento sintomático, en general no es necesario terapia específica y pueden llegar a requerir la postergación de la siguiente aplicación. Si los síntomas persisten es conveniente iniciar tratamiento con 300 mg de Isoniazida día pudiendo postergarse la dosis siguiente y en algunos casos puede reiniciarse el tratamiento juntamente con Isoniazida y a veces con dosis menor de BCG (60 mg.)

Otras complicaciones a tener en cuenta son: fiebre alta (2.9%), prostatitis granulomatosa (0.9%), neumonitis, hepatitis (0.7%), epididimitis (0.4%), retracción vesical (0.2 %) obstrucción ureteral (0.3%) citopenia (0.1%). El cuadro más severo es la sepsis que se observa en el 0.4% que requiere la internación con tratamiento antituberculostático y Prednisona endovenosa. (35) No se debe realizar la instilación en casos de hematuria, infección urinaria o en pacientes inmunosuprimidos.

Interferón: Existen reportes que evidencian que el IFN alfa tiene un rol importante en el tratamiento del carcinoma transicional de vejiga especialmente refractario al tratamiento con BCG o quimioterapia y probablemente tenga un efecto sinérgico combinado con BCG o quimioterapia. (36) En un estudio randomizado multicentrico comparando 100 millones con 10 millones unidades semanales por 12 semanas y luego mensualmente por 1 año se demostró un incremento de la respuesta completa en los pacientes randomizados con altas dosis (43% vs. 5%.) (37).

QUIMIOTERAPIA ENDOVESICAL

La quimioterapia endovesical es activa contra el DNA, por diferentes mecanismos de acción como alcalinización del DNA, inactivación de la topoisomerasa II, y producción de radicales de oxígeno activados que producen disrupción de la membrana. (38) Existen diferentes agentes terapéuticos siendo los más frecuentes Thiotepa y Mitomicina.

Thiotepa reduce el riesgo de recurrencia tumoral en un promedio de 16% (rango entre 12-41%)

Mitomicina: La mitomicina presenta una respuesta completa promedio en tumores superficiales del 36% y un promedio de reducción del riesgo de recurrencia del 12% (rango 19-42%. No se han observado mejoras en su eficacia comparada con otros agente quimioterápicos. (39) El mantenimiento no ha demostrado ser exitoso y existen evidencias donde los tratamientos prolongados no son superiores a los cortos. (40). Se ha reportado que una única instilación de mitomicina inmediatamente luego de la RTUV disminuye la recurrencia precoz en tumores de bajo riesgo pero su beneficio solo es limitado para la recurrencia precoz no observándose ningún impacto en la biología del tumor. (41)

Epirrubicina: el mantenimiento no ha demostrado beneficios. También se ha utilizado como dosis única post RTUV inmediata disminuyendo la recurrencia tumoral. (42)

Ethoglucido: Kurth comparo ethoglucido con doxorubicina hallando mayor efectividad que la doxorubicina o RTUV sola. (43)

En un análisis de 3899 pacientes en estudios prospectivos, Lamm y col. Encontraron una progresión de la enfermedad en un 7.5% de los pacientes que recibieron quimioterapia intravesical y de un 6.9% en aquellos que sólo se le realizó una TURBT. La mayoría de los reportes demuestran una mejoría de la recurrencia en los primeros 2 o 3 años pero no existe una consistente reducción de la recurrencia ni de la progresión y mortalidad. (44)

Avances terapéuticos: Recientemente la FDA aprobó la Valrubicin (Valstar, Medeva) para el tratamiento del CIS refractario a BCG. Greenberg reporta 32 pacientes que recibieron 6 semanas de Valrubicin intravesical con una respuesta completa en 13 pacientes incluidos 8 que se encuentran libres de enfermedad entre 12.1 a 38.5 meses. (45)

Existen estudios que asocian quimioterapia intravesical con inmunoterapia con BCG intravesical (46) aunque los resultados no son concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 American Cancer Society: Cancer facts and figures 1992
American Cancer Society: Cancer facts and figures 1992
- 2 Cohen S.M. et al: Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992, 19(3): 421-428.
- 3 Bretton PR: Teaming TUR with BCG in superficial bladder cancer. *Contemporary Urology Vol 5 N°5*;71-82 may 1993.
- 4 Babu V.R. et al: Tumor behavior in transitional cell carcinoma of the bladder in relation to chromosomal markers and histopathology. *Cancer Res* 47:6800-6805,1987
- 5 Sidransky D. et al: Identification of p53 gene mutation in bladder cancer and urine specimens. *Science*,252:706,1991.
- 6 Fredet Y; Molecular and immunologic approaches in the management of bladder cancer. *Urol Cl of North America* August 1991,515-524.
- 7 Spruck, C.H. et al.: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res*, 54:784,1994.
- 8 Sugano K. et al.: Diagnosis of bladder cancer by analysis of the allelic loss of the p53 gene in urine samples using blunt-end single-strand conformation polymorphism. *Int.J Cancer*,74:403,1997.
- 9 Shigyo M. Et al.: Allelic loss on chromosome 9 in bladder cancer tissues and urine samples detected by blunt-end single-strand DNA conformation polymorphism. *Int J Cancer*, 78:425,1998).
- 10 Shigyo M. Ey al.: Molecular followup of newly diagnosed bladder cancer using urine samples. *J Urol*,166:1280,2001.
- 11 Droller,M.J.: Bladder cancer: state of the art care. *Ca:Cancer J Clin*,48:269,1998.
- 12 Fitzgerald,J.M., et al: Identification of H-ras mutations in urine sediments complements cytology in the detection of bladder tumors. *J Natl Cancer Inst*,87:129,1995.
- 13 Halling K.C. et al: A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of bladder cancer. *J Urol*, 164: 1768, 2000
- 14 Grossman,H.B.: New methods for detection of bladder cancer. *Semin. Urol. Oncol.*,16: 17, 19998.
- 15 Halling K.C. et al: A comparison of BTA stat, Hemoglobin dipstick, Telomerase and Vysis Urovysion assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 167:2001, 2002
- 16 Melicow MM: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol* 68:261,1952
- 17 Utz DC et al: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 103:160,1970.
- 18 Withmore WF et al: Management of bladder cancer. *Curr Prob Cancer*,4:1,1971.
- 19 Herr HW et al: Long term effect of intravesical bacillus Calmette Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 135: 265,1986.
- 20 Vicent G et al: Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumors. *Br J Urol*.1991;68(4):380-3.
- 21 Heney NM et al: Superficial bladder cancer: progresión and recurrence. *J Urol* 1983.130(6):1083-1086
- 22 Herr HW. Tumor progresión and survival in patients with T1 G3 bladder tumors: 15 years out-come. *Br. J Urol*.1997;80(5): 762-765.
- 23 Kamat AM and Lamm DL: Current trends in intravesical therapy for bladder cancer. *Contemp Urol* 12:64:2000.
- 24 Morales et al: Intracavitary bacillus Calmette-Guerine in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-183
- 25 Morales A. Ottenhof PC. Clinical application of whole blood assay for human natural killer cel activity. *Cancer*:1983,52(4): 667-670
- 26 Jansson OT et al: The role of nitric oxide in bacillus Calmette-Guerine mediated anti-tumor effects in human bladder cancer. *Br J Cancer*.1998,78(5):588-592
- 27 Lamm DL. Immunotherapy versus chemotherapy in the treatment of superficial bladder tumors. In Aderson AR et al, eds. *Urological Oncology*. Chichester;New York NY: Wiley,1991
- 28 Lamm DL. Long term results os intravesical therapy for supirficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19(3)573-580..
- 29 Lamm DL. et al: A randomized trial of intavesical doxorubicina and immunoterapy with Bacile Calmette Guerin for TCC of the bladder *N Engl J Med* 1991;325(17)1205-1209.
- 30 Delager R: Long term comolete remission in bladder cacinoma in situ with intravesical Tice bacillus Calmette Guerine. Overview analysis of six phase II Clinical trials. *Urology*,38:507,1991.
- 31 Orsola A et al: Primary bladder carcinoma in situ: assessment of early BCG response as a prognostic factor. *Eur Urol*,33: 457,1998.
- 32 Lamm DL. Et al. Significalt long term patient benefits with BCG maintenance therapy: A South West Oncology Group study. *J Urol* 1997;157(4)213 Abstract 831
- 33 Lamm DL et al: Maintenance bacillus Calmette Guerine immunotherapy for recurrent Ta,T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomizaed Southwest Oncology Group study. *J Urol* 163: 1124,2000.
- 34 van der Meijden et al: Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerine and Bacillus Calmette-Guerine plus Isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group randomized phase III trial. *J.Urol*,166:476,2001)
- 35 Lamm DL et al: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerine intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol* 147,596, 1992.
- 36 Belldegrún AS et al: Superficial bladder cancer the rol of interferon alpha. *J Urol* 1998;159(6)1793-1801.
- 37 Glashan R. A randomized controlled study of intravesical a-2b-interferon in carcinoma in situ the bladder. *J Urol* 1990;144(3)658-661.
- 38 Malone H. Atassi G: DNA topoisomerasa targeting drugs: mechanisms of actions and perspectives. *Anticancer Drugs*.1997,8: 811-822.
- 39 Lamm DL. Immunotherapy vferus chemotherapy un the treatment of superficial bladder tumors. In Aderson AR et al, eds. *Urological Oncology*. Chichester;New York NY: Wiley,1991.
- 40 Huland H. et al: Comparison of different schedules of cystostatic intravesical instillations in patients with superficial bladder carcinoma: final envaluation of a prospective multicenter study with 419 patients. *J Urol* 1990;144(1) 68-71

- 41 Solsona E. et al: Efectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term followup J Urol. 1999; 161(4): 1120-1123.
 - 42 Rajala et al: Transurethral resection with perioperative instillation of interferon alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study-Finbladder III. J. Urol. 1999; 161(4): 1133-1135.
 - 43 Kurth KH et al: Adjuvant chemotherapy of superficial TCC: an EORTC randomized trial comparing doxorubicin, ethioflavine and TUR alone. In Schroeder FH eds. Superficial bladder tumors. New York, NY: Alan R. Liss; 1985: 135-142.
 - 44 Lamm DL et al: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long term course of superficial TCC of the bladder. J Urol. 1995; 153(5): 1444-1450.
 - 45 Greenberg RE et al: Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetylaminocaproic acid valerate (AD32) to patients with refractory superficial TCC of the urinary bladder. Urology 1997; 49(3): 471-475.
 - 46 Witjes J.A. et al. Long term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guérin (BCG) and Mitomycin C in superficial bladder cancer. Urology, 52: 403, 1998.
-

Preguntas de Evaluación

El siguiente cuestionario de preguntas corresponde al Módulo 6, 2002: ONCOLOGIA II. Fascículo: Cáncer superficial de vejiga. Deberá registrar en él las respuestas elegidas y remitir la hoja por correo o fax al Comité de Educación Médica Continua, Sociedad Argentina de Urología, Pasaje de la Cárcova 3526, (1172) Buenos Aires. Tel./fax: 4963-8521/4336/4337.

El requisito para aprobar el módulo consistirá en contestar correctamente por lo menos el 75% del total de las preguntas del módulo, para ello tendrá un máximo de 90 días a partir del momento en que recibió el fascículo. Antes de finalizar el corriente año lectivo se publicarán las respuestas correctas, de esta manera el médico podrá realizar su autoevaluación y comprobará los resultados de su aprendizaje.

Cualquier consulta y/o aclaración en relación con las preguntas, dirigirse a la dirección indicada previamente.

Se ruega solicitar en Secretaría el N° de inscripción e incorporarlo con sus datos personales en este cuestionario.

Importante: A fin de controlar la recepción de los cuestionarios se ha incorporado a la página web correspondiente al Comité de Educación Médica Continua, el listado de las respuestas recibidas de cada uno de los inscriptos. Por favor **verifique que se hayan recibido todos los envíos que realizó**. La dirección es la siguiente: <http://www.sau-net.org/comites/educacion>

1.- Cuál de estas afirmaciones es verdadera:

- a) El cáncer de vejiga es más frecuente en la mujer.
- b) La mortalidad del cáncer superficial de vejiga es del 40 % a los 5 años.
- c) La sobrevida del cáncer superficial de vejiga a los 5 años es mayor al 95%
- d) La sobrevida del cáncer superficial de vejiga a los 5 años es del 60%

2.- La citología urinaria tiene

- a) Una alta sensibilidad pero baja especificidad
- b) Una alta especificidad pero baja sensibilidad
- c) Una alta sensibilidad y alta especificidad
- d) Una baja sensibilidad y especificidad

3.- La BCG endovesical está indicada:

- a) En presencia de CIS
- b) Estadios pT1, G3
- c) Estadio pTa, G1
- d) a y b son correctas

4.- La BCG endovesical se puede iniciar

- a) A las 48 hs posteriores a una RTUV
- b) Con presencia de una leve hematuria
- c) Con presencia de un UC positivo
- d) En ninguno de los casos precedentes

Apellido y Nombre:..... N° inscripto:

Dirección: Código:

Ciudad: Provincia:.....

Tel. ó fax:..... E-mail: