

D> German Bohagrez

2/456/97

***TUMORES SUPERFICIALES
DE VEJIGA PROFILAXIS
LOCAL DESPUÉS DE RTU
EN T_a, Y T₁.***

***SANTAFÉ DE BOGOTÁ,
AGOSTO DE 1997.***

TUMORES SUPERFICIALES DE VEJIGA

PROFILAXIS LOCAL DESPUÉS DE RTU EN Ta y T1

**Estudio randomizado, multicéntrico, abierto
de MITOMICINA C intravesical 40 VS 20 mg.**

**TUMORES SUPERFICIALES DE VEJIGA
PROFILAXIS LOCAL DESPUÉS DE RTU EN Ta y T1
ESTUDIO RANDOMIZADO, MULTICÉNTRICO, ABIERTO
DE MITOMICINA C INTRAVESICAL
40 vs 20 mg**

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de vejiga se presentan en un 3% de todas las neoplasias. De esta, casi 2/3 se presentan inicialmente con enfermedad superficial, es decir, sin invasión muscular. De acuerdo a la clasificación de la UICC, los tumores superficiales de urotelio son: Ta, T1 y Tis.

Aunque muchos de estos son fácilmente tratables mediante RTU, las recidivas luego de resecciones curativas alcanzan el 70% de los pacientes, dependiendo estos porcentajes de la presencia de factores pronósticos adversos (tumores múltiples, alto grado histológico, gran volumen tumoral y presencia de carcinoma in situ en biopsia al azar en áreas adyacentes a un tumor). Esta alta probabilidad de que se produzca otro tumor muestra la necesidad de un tratamiento adicional en la mayoría de los pacientes como complemento del procedimiento quirúrgico inicial.

La instilación intravesical de agentes será útil en estos casos con criterio de profilaxis para prevenir recidivas, ya que ofrece la ventaja de que al instilar un agente que afecte virtualmente toda la superficie urotelial, podrá inhibirse el crecimiento de lesiones preneoplásicas y se espera que pueda erradicar células tumorales viables que podrían quedar en la vejiga después de la RTU.

En este sentido, la Mitomicina post RTU reduce en más de 50% la tasa de recidivas, tal como ha sido comprobado en estudios randomizados en que se la compara contra RTU sola. No existe consenso respecto a la duración de la quimioprofilaxis y una gran variedad de estudios emplean dosis que fluctúan entre 20 y 60 mg. semanales por lapsos entre 30 y 300 días.

El presente protocolo comparará la tasa de recidiva e intervalo libre de enfermedad en tumores superficiales de vejiga, luego de RTU e instalación de mitomicina con dos esquemas de dosis diferentes y evaluará los efectos secundarios locales y sistémicos de los dos esquemas de tratamiento.

CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre las neoplasias masculinas y el noveno en las mujeres en los Estados Unidos . En años recientes la incidencia anual se ha incrementado en un 0.7%, mientras que la rata de muerte ha disminuido en 1%. Esto probablemente se deba a que mayor número de casos son diagnosticados en estados no invasivos y la existencia de terapias más efectivas. La edad media al diagnóstico es 65 años y se diagnostica muy rara vez antes de los 40 años.

La frecuencia de cáncer de vejiga en los caucásicos es la mitad de la de los americanos africanos y es mayor en áreas urbanas que en áreas rurales. Estas diferencias han llevado al estudio de factores del medio ambiente que pudieran contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad .

Los carcinógenos o sus metabolitos, que son excretados por la orina podrían actuar directamente sobre la superficie de la mucosa del urotelio . Aunque el sitio exacto de acción de cada carcinógeno se desconoce, se ha demostrado que varios de estos dejan huellas moleculares características en sitios específicos del DNA del huésped.

Se ha estimado que la exposición ocupacional contribuye en más del 25% de los casos de cáncer vesical en los hombres caucásicos y en 10% de los hombres de color en los E.U. siendo los trabajadores de mayor riesgo los que laboran en industrias de textiles, caucho, tinturas y agentes químicos.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante , se cree que contribuye a más del 50% de los cánceres en el hombre y 33% en la mujer en los países industrializados. Los fumadores tienen dos a cuatro veces mayor riesgo relativo de presentar cáncer vesical que los no fumadores. Los fumadores de tabaco negro tienen mayor riesgo que los fumadores de tabaco rubio, pero ambos son asociados con mayor riesgo de cáncer pulmonar .

Los agentes que parecen ser carcinogénicos en el cigarrillo son el 4 aminobifenyl, O-toluidina y los alfa, beta-hidrocarbones insaturados así como la acroleína. El tabaquismo se cree que contribuye a propiciar el cambio en el urotelio, debido a que el urotelio de personas que nunca han fumado muestran atipias solo en un 4% vs. 50% de los fumadores.

El riesgo del cáncer de vejiga se incrementa linealmente a dos o tres veces para personas que fuman por lo menos 10 cigarrillos por día y se mantiene, incrementándose solo hasta que 40 a 60 cigarrillos son fumados por día. Una mayor duración de la exposición es asociada con un mayor riesgo que la misma exposición neta (número de cigarrillos x tiempo) en un corto lapso. El uso de cigarrillos con filtro reduce el riesgo, pero sobre todo para los que fuman tabaco rubio. Descontinuar el tabaquismo disminuye el riesgo, aunque persiste, siendo mayor el mismo por encima de 10 años después de haber dejado de fumar para los que fueron fumadores.

Los estudios previamente realizados parecen indicar que existen dos vías moleculares para el desarrollo del cáncer de células transicionales de vejiga, uno es la mutación del gene supresor del tumor p53 el cual prevalece en el cáncer invasivo y el otro es la delección del cromosoma 9 que prevalece en los cánceres superficiales.

Otros compuestos asociados con un incremento en el riesgo de cáncer vesical incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como la 2 naftilamina, el 4 aminobifenyl, la bencidina, el benceno y los vapores emitidos por la combustión de gases. Los radios de riesgo se correlacionan con los niveles de secuestros de 4 aminobifenyl-hemoglobina en sangre. Las Arylaminas son metabólicamente activadas a componentes electrofilicos por N-hidroxilación en el hígado por la citocromo P-450 IA2 y detoxificadas por N-acetilación. Recientes estudios han demostrado que individuos con fenotipos de oxidadores rápidos y acetiladores lentos tienen un mayor riesgo.

Otras ocupaciones asociadas con mayor riesgo para cáncer vesical incluyen trabajadores de aluminio, deshollinadores de chimeneas, operadores de motores de vehículos y los fabricantes de preservativos y policlorinados bifenilicos. Los mineros, los aplicadores de pesticidas y los cocineros.

HISTORIA NATURAL

La historia natural de un tumor urotelial es recurrir . Las recurrencias pueden desarrollarse en cualquier momento, , en el mismo lugar o en sitio diferente del tracto urotelial y al mismo o a un estado más avanzado. Un estimado de 50 a 70% de los pacientes con tumor confinado a la mucosa tienen una recurrencia o nuevas recurrencias de carcinoma transicional dentro de los 5 años siguientes, mientras que el 5 al 20% de los superficiales progresarán a un estado más avanzado. Algo muy importante es determinar cual tumor recurrirá , cual progresará a un estado mayor y cual dará metástasis.

Este comportamiento es denominado policronotropismo , y ha llevado a que muchos investigadores postulen que un defecto localizado ocurre en el tracto urotelial, resultando en un urotelio genéticamente inestable que facilite el continuo desarrollo de nuevas lesiones. La presencia de atipia en la membrana urotelial de fumadores es consistente con esta observación . Una área de controversia es si los tumores que ocurren en forma separada en el trato urotelial son derivados del mismo clono o tienen un origen policlonal. Reportes de Sidransky y cols demuestran la clonalidad de los tumores múltiples de vejiga de 5 sitios y Miyao, y cols muestran alteraciones genéticas concordantes en 16 sitios de tumores sincrónicos , cuestionando el concepto de "Field change".

Estudios en poblaciones de células tumorales enriquecidos que representan diferentes grados y estados de la enfermedad han demostrado una mayor frecuencia de estados genéticos en lesiones en estado avanzado. Los cambios son clasificados como aberraciones cromosómicas primarias, si ellas son asociadas con el desarrollo de la enfermedad o secundarias si ellas son asociadas con la progresión a un estado más avanzado. Estos cambios representan la activación de un protooncogen por mutación puntual , amplificación o translocación que resulta en una ganancia de función y la inactivación de genes supresores anti-tumorales, primariamente por delección alélica y mutación puntual del alelo contralateral , el cual resulta en un evento negativo .

En general las delecciones del 17p (locus TP53), 18q (el locus del gene DCC) y el locus del gene RB son vistos en pacientes con enfermedad invasiva, mientras que las delecciones 3p y 11p ocurren tanto en tumores superficiales como en los invasivos.

Factores dietéticos asociados incluyen los fritos en altas cantidades y las grasas. Los suplementos de Vit A parecen protectores, mientras que el consumo de café y endulzantes artificiales, permanecen siendo controvertidos. Varias drogas (componentes que tienen fenacetina) han sido implicados en el desarrollo de tumores de la pelvis renal y de ureteres, sin embargo la ciclofosfamida usada en el tratamiento oncológico o como inmunosupresor puede incrementar el riesgo hasta nueve veces. La exposición al *Schistosoma Haematobium* se asocia con un incremento de nueve veces del Ca Escamoso y de células transicionales de vejiga debido a que aumenta la formación de componentes carcinógenicos de N-nitros.

Las infecciones urinarias a repetición no están asociadas con mayor riesgo de ca de células transicionales de vejiga.

PATOLOGÍA

El carcinoma de células transicionales comprende el 90 a 95% de los tumores del urotelio en los E.U. Ellos ocurren en cualquier sitio del tracto urinario desde la pelvis renal hasta el uréter, la vejiga y las dos terceras partes proximales de la uretra, punto a partir del cual predomina el epitelio escamoso. Más del 90% de los tumores se originan en la vejiga, 8% en la pelvis renal y solo el 2% corresponde a tumores del uréter y de la uretra. Los tumores de células escamosas puros, definidos por la presencia de queratinización en el espécimen de patología, comprenden el 3%, los adenocarcinomas el 2% y los tumores de células pequeñas a un 1%. También hay tumores mixtos pero en menor frecuencia.

En cerca del 70% de los casos nuevos, los tumores exófiticos o papilares son confinados a la mucosa (Ta, 70%) o la submucosa (T1, 30%). Ellos generalmente son friables y tienen gran tendencia a sangrar. La progresión puede llevar a síntomas locales de un tumor invasivo o dependiendo del grado de la lesión, a enfermedad metastásica.

Los tumores de vejiga se clasifican de acuerdo a su diferenciación histológica en grado bajo (GI), grado intermedio (GII) y grado alto (GIII) de malignidad y esto está dado por la diferenciación del tumor. El sistema de graduación es muy importante para los tumores no invasivos debido a que todos los tumores invasivos (T1 o mayor) son de alto grado.

Se han identificado una serie de antígenos asociados al tumor que pueden definir mejor el pronóstico de un paciente. Similarmente se han descrito anticuerpos como el M344 y el 19A211 para identificar tumores de baja agresividad, mientras que el T138 y T34 identifican tumores de alta agresividad.

ESTADOS CLÍNICOS

Los sistemas de estadiaje más comúnmente usados son el de Jewett y Strong y el TNM (tumor, ganglios y metástasis). (Ver anexo 1).

CLÍNICA

En los tumores de vejiga la frecuencia de los síntomas específicos al diagnóstico es paralelo a la ocurrencia de los tres subtipos clínicos. A la presentación, el 75% de los tumores son superficiales, el 20% a 25% son invasivos y el 5% al 20% se presentan con metástasis de novo.

La hematuria es el signo de presentación en el 80 a 90% de los casos, pero otros se pueden presentar con una infección urinaria. El aumento en la frecuencia urinaria, es el resultado de síntomas irritativos o de una reducción en la capacidad vesical. Dependiendo de la localización de la lesión y de la profundidad de la invasión, la obstrucción ureteral puede desarrollarse resultando en dolor en el flanco, disconfort y reducción en la función renal. En raras ocasiones el dolor es por una metástasis ósea o por progresión local.

DIAGNOSTICO

Individuos por encima de los 40 años que desarrollan hematuria deben tener una citología urinaria, una cistoscopia y un ecografía o escanografía del tracto urinario, además de una urografía excretora.

La cistoscopia debe ser realizada bajo anestesia para poder evaluar la presencia de masas a la palpación, y si existe evaluar si es o no móvil. Luego se debe realizar la cistoscopia, tomar una muestra para citología y visualizar toda la vejiga anotando todas las lesiones visibles y sus características.

Los tumores visibles son resecaados o biopsiados para determinar el subtipo histológico y la profundidad de invasión de la lesión . Se deben practicar biopsias selectivas de epitelio transicional aparentemente normal y de la uretra prostática para evaluar la presencia o no de cambios que estén sucediendo en esta mucosa. Esto permite evaluar la presencia de cáncer interrecurrente in situ, lo cual guiará la terapia .

La uretra deberá ser inspeccionada también y se tomarán biopsias de los sitios clínicamente sospechosos.

Para pacientes con citologías positivas y sin evidencia de tumores dentro de la vejiga, se deberá realizar una cateterización selectiva de los ureteres, y realizar estudios retrógrados para evaluar la presencia de enfermedad del tracto urinario superior.

La evaluación endoscópica también es empleada para el seguimiento del tratamiento evaluando así la respuesta terapéutica al mismo. Es importante aclarar que la endoscopia es muy útil para la evaluación clínica pero no para estadificar patológicamente, ya que existe incapacidad de la misma para predecir con certeza si hay o no enfermedad residual . Sin embargo la cistoscopia es usada con mucha frecuencia para ayudar a la selección del tipo de terapia requerida para erradicar la enfermedad dentro de la vejiga y determinar la factibilidad de preservación de la misma.

La decisión de realizar o no estudios diagnósticos adicionales esta basado sobre los hallazgos de la endoscopia y sobre la patología del tumor.

La urografía excretora o la escanografía son empleadas para evaluar el tracto urinario superior , además de que esta última o la resonancia magnética son útiles para evaluar la extensión a la grasa perivesical y para documentar o no el compromiso de los ganglios linfáticos.

La presencia o ausencia de metástasis a distancia puede ser documentada por el examen clínico, la escanografía , la Rx de tórax y la gamagrafía ósea.

TRATAMIENTO

La extensión de la enfermedad es la que determina el tratamiento a administrar. Para ciertos pacientes una sola modalidad de terapia es suficiente para otros se requiere de una terapia combinada. Para tumores que no invaden la pared muscular el tratamiento es la resección endoscópica con o sin terapia intravesical. Si hay una enfermedad invasiva la terapia estándar es la cistectomía. Después de la cirugía y dependiendo de la presencia de enfermedad o no fuera de la vejiga, terapias sistémicas pueden ser administradas.

En los pacientes en los cuales se ha realizado RTU, más del 50% (ya sea por implantación o por no resección completa de la lesión inicial o por nuevas lesiones) desarrollarán otro tumor y el 30% progresarán a un estado más avanzado por lo tanto es necesario hacer una vigilancia estrecha con cistoscopia, citología urinaria y repetidas resecciones transuretrales, en un seguimiento que debe hacerse cada tres meses.

La alta probabilidad de recurrencia soporta la necesidad de un tratamiento adicional en la mayoría de los pacientes como complemento a la resección endoscópica. Factores que determinan el empleo de tratamiento adicional a la resección transuretral son:

- El número de lesiones
- El tamaño de las lesiones
- La profundidad de la invasión
- El número de tumores previos en el individuo

Por ejemplo, terapia intravesical puede no ser recomendada para los tumores Ta de bajo grado pero si se recomienda para los T1.

La terapia intravesical ofrece la ventaja de instilar un agente que afecta virtualmente toda la superficie urotelial, pudiendo inhibir el crecimiento de lesiones preneoplásicas y se esperaría que pudiera erradicar células tumorales viables que podrían quedar en la vejiga después de la resección endoscópica.

La terapia intravesical tiene tres objetivos específicos en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, los cuales incluyen tratar el tumor existente/residual, prevenir la recurrencia del tumor después de la resección del tumor en forma completa y prevenir la progresión de la enfermedad.

Los objetivos de la terapia intravesical deben ser adecuados a cada paciente en forma individual.

La terapia intravesical es de dos modalidades: Terapéutica y adyuvante o profiláctica.

El comportamiento biológico del tumor del paciente es un determinante muy importante para decidir la terapia, por ejemplo, un paciente con un tumor G III que tiene un muy alto riesgo de recurrencia y progresión tendría una clara indicación de terapia intravesical, mientras que pacientes con tumores G.1/Ta, sin otro factor de riesgo no habría indicación de la terapia, ya que estas lesiones progresan solo en un 2% de los mismos.

La enfermedad T1, indistintamente del grado histológico, tiene capacidad biológica de invadir y una tasa de progresión del 43% en 12 meses. La terapia en este caso es entonces justificada para prevenir la invasión al músculo.

La enfermedad superficial multifocal, indistintamente del grado o el estado es también asociada con un riesgo aumentado de recurrencia tumoral y progresión y constituye una indicación de terapia intravesical adyuvante.

La terapia profiláctica después de RTU está indicada en:

- Pacientes con resultados de biopsias normales
- Pacientes en que la biopsia solo muestra hiperplasia
- Pacientes cuyas citologías después de RTU son negativas para tumor.

Se hace tratamiento cuando hay un indicador de tumor medible ya sea porque queda tumor residual o porque tienen un estudio histológico positivo después de la RTU.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento con terapia intravesical es más efectivo cuando el volumen tumoral es minimizado con la resección transuretral de la enfermedad papilar y/o por fulguración de áreas visibles de un carcinoma in situ.

El Ca in situ (Cis) tiene un alto riesgo de progresión de enfermedad con un 54% a 83% de pacientes que desarrollan enfermedad invasiva dentro de los cuatro años siguientes en ausencia de terapia intravesical. Además en presencia aún de pequeños focos de CIS podría ser considerado como una indicación definitiva para la terapia intravesical.

El tratamiento con terapia intravesical intensiva se indica en :

- Pacientes con biopsia de mucosa que indica Ca in situ
- Pacientes en que hay imposibilidad de reseca el tumor completamente debido a la extensión del mismo ó a su ubicación (divertículo o pared anterior de la vejiga).

El compromiso de la uretra prostática con Cis tienen un especial alto riesgo de progresión y un pobre pronóstico y deberá ser tratada agresivamente.

Otras indicaciones relativas de terapia intravesical incluyen la enfermedad Ta de bajo grado que recurre dentro de los dos primeros años, citologías urinarias persistentemente positivas sin asociación a lesiones del tracto urinario superior y displasia urotelial o atipia severa. La enfermedad invasiva a músculo no responde a la terapia intravesical, estos pacientes por tanto no deben ser tratados de esta manera.

La instilación intravesical ha sido realizada con agentes citotóxicos (Europa y Japón), con agentes inmunológicos como el Bacilo Calmette-Guérin (BCG en Estados Unidos) y citoquinas como el interferón e interleukina 2r. El mecanismo de acción es muy debatido, pero se cree finalmente que su efecto antitumoral se ejerce por acción directa tóxica sobre la célula tumoral asociada a una reacción inflamatoria inespecífica la cual contribuye.

Inmunoterapia

La inmunoterapia con BCG , presumiblemente estimula una respuesta inmune al tumor y del mismo modo esta asociada con efectos singulares. La disuria y el aumento de la frecuencia urinaria son esperados como una consecuencia de la respuesta inflamatoria al igual que la cistitis que ocurre en un 90% de los pacientes. La hematuria y la pérdida de pequeños fragmentos de tejido pueden ocurrir con la cistitis y es encontrada en una tercera parte de los pacientes.

Pacientes con síntomas que persistan por más de 48 horas deben ser tratados con 300 mgrs de Isoniazida diariamente y debe ser continuada mientras los síntomas de hematuria y cistitis persistan y debe ser reiniciada un día antes de la siguiente instilación de BCG y continuada por 3 días . Los tratamientos con BCG deben ser suspendidos hasta que todos los efectos secundarios de la instilación previa se hallan resuelto. La BCG tiene un efecto acumulativo , es por esto que los efectos secundarios locales aumentan con los tratamientos de mantenimiento.

La BCG es un organismo vivo y aunque la virulencia ha sido atenuada, la infección regional o sistémica puede ocurrir. La BCG no debe ser administrada después de una cateterización traumática o en la presencia de síntomas persistentes de infección o reacción. Cuando la sobreinfección por tuberculosis ocurre es necesario iniciar el tratamiento triconjugado antituberculoso a la mayor brevedad.

Quimioterapia

La instilación intravesical de agentes quimioterápicos ha mostrado una disminución significativa en la recurrencia tumoral , principalmente en los 2 a 3 primeros años.

La thiotepa fue el agente citotóxico más ampliamente empleado , pero debido a la eficacia limitada y a la alta frecuencia de mielosupresión actualmente ha sido reemplazado por otros agentes quimioterápicos que reportan mejor eficacia y menos efectos sistémicos tóxicos.

La doxorubicina tiene menores efectos sistémicos que la Thiotepa, con una mielosupresión que es leve, probablemente por tener un peso molecular mayor. Sus efectos locales en cambio son más importantes encontrando cistitis química en un 50% y suspensión de la terapia en un 20% de los pacientes.

Mitomicina C

La Mitomicina C fue aislada en 1956 del *Streptomyces Caespitosus*. Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de DNA y en alta concentración suprime el RNA celular y la síntesis de proteínas, actuando como un agente alquilante. En 1967 Shida describió su uso intravesical para reducir la tasa de recurrencia, la progresión tumoral y aumentar el intervalo libre de recurrencia.

La Mitomicina C, es empleada con muy buena tolerancia debido a que tiene un peso molecular de 334, lo cual hace que tenga muy baja tasa de absorción por la mucosa vesical (permite el paso de sustancias hasta de 180 de peso molecular) y por lo tanto no tenga efectos sistémicos, solo se observa una mielosupresión leve en algunos pacientes. Los efectos locales son leves también, presentándose como efecto secundario más común la irritación vesical, la cual ocurre en un 10% a 15% de los pacientes. El rash palmar de las manos puede ocurrir en 5% a 15% de los pacientes, debido a una dermatitis de contacto que puede ser prevenida por lavado de manos y del perineo después del tratamiento.

La dosis para instilación de la Mitomicina C es de 20 a 60 mgrs en 20 a 60 ml de solución (1mg/1ml) según los diferentes autores. Se recomienda hacer una terapia de inducción instilando una dosis por semana por 8 semanas y luego una vez al mes por 10 a 12 meses.

La Mitomicina C tiene otras indicaciones como:

- Pacientes con Cis o tumores papilares + Cis en quienes se contraindica el BCG.
- Pacientes que fallan al tratamiento con BCG.

- Paciente inmunosuprimido: Diabetes Mellitus no controlada, terapia con esteroides, problemas inmunes congénitos, leucopenias bajas crónicas, mielosuprimidos con quimioterapia.
- Paciente con fiebre.
- Pacientes con hematuria activa, ya que estos tienen un alto riesgo de absorber volúmenes significativos de BCG sistémicamente. No se puede administrar tampoco inmediatamente después de RTU.
- Pacientes con terapia anticoagulante. La unión de BCG a la fibronectina de los sitios de disrupción urotelial y la formación de coágulos de fibrina ha sido sugerido como un factor importante en la actividad antitumoral mediada por BCG. La droga afecta la formación del coágulo de fibrina pudiendo influir en la eficacia de la BCG intravesical.

Otros Agentes

Otros agentes empleados en el tratamiento de Cáncer superficial de vejiga incluyen el interferón, la interleukina 2, la hemocianina (KLH) entre otros.

El interferón es una glicoproteína producida en el huésped que actúa mediando la respuesta inmune a través de un efecto antiviral, antiproliferativo e inmunoregulador. Tienen efectos adversos sistémicos moderados como fiebre, escalofrío, fatiga, mialgias, los cuales ocurren en un 27% de los pacientes.

La interleukina 2r, es una citoquina que ha mostrado efectividad antitumoral en neoplasias como el Ca de células renales, el melanoma metastásico y en linfomas, al ejercer su efecto a través de una amplificación de la respuesta inmune del huésped. Se encuentra en etapa investigativa para Ca superficial de vejiga.

La KLH, es un pigmento respiratorio altamente antigénico del molusco *meghatura crenulata*, que es un estimulador inmune inespecífico. No ha mostrado mayores diferencias en las respuestas comparado con otros agentes ya existentes, excepto su casi ausencia de toxicidad.

Estos compuestos y otros se encuentran aún en etapa de investigación para poder determinar su real beneficio en el cáncer superficial de vejiga.

Finalmente podemos mencionar la terapia fotodinamica mediada por fotofina (PDT), la cual involucra inyectar fotosensibilizadores con subsecuente activación intravesical por el uso de terapia láser en la totalidad de la vejiga con luz visible (630 nm) El mecanismo de acción se explica por una acción directa citotóxica vía radicales de oxígeno y superóxido, daño endotelial vascular y respuesta inmune local lo cual resulta en una intensa inflamación local. Aunque ya se ha observado algunas respuestas con este tratamiento también se encuentra aún en etapa de investigación.

PROTOCOLO

1. OBJETIVOS

1.1 Comparar la recidiva e intervalo libre de enfermedad de tumores superficiales de vejiga, luego de resección transuretral del tumor y de instilación intravesical de Mitomicina entre dos esquemas posológicos.

1.2 Evaluar los efectos tóxicos locales y sistémicos de la Mitomicina C con dos esquemas posológicos distintos.

2. TIPO DE ESTUDIO

Estudio Fase III

3. DISEÑO

Randomizado, multicéntrico, prospectivo.

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Serán 165 pacientes por rama (total 330 pacientes), los cuales serán elegidos aleatoriamente mediante una hoja elaborada en estadística. Esto se hará con una llamada telefónica, para asignar el tratamiento.

Para evaluar la eficacia de los esquemas de tratamiento 40 mg y Mitomicina 20 mg se calcula el tamaño de muestra teniendo en cuenta las siguientes presunciones:

$P_1 =$ % recaída con Mitomicina 20: 40% $Q_1 =$ 60%

$P_2 =$ % recaída con Mitomicina 40: 25% $Q_2 =$ 75%

$P = \frac{P_1 + P_2}{2} = 32.5\%$ $Q = 67.5\%$

α = Nivel de significancia = 5% $Z_{\alpha} = 1.64$

Poder del estudio: 80% . $Z_{\beta} = 1.28$

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2 P Q} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

n = 165 por grupo

5. SELECCIÓN DE PACIENTES

5.1 Criterios de Inclusión.

- Confirmación histológica de Ca transicional superficial de vejiga.
- Papilomas o tumores confinados a la lamina propia.
- Tumores multicéntricos primarios o tumor recidivante.
- Performance status 0 a 2.
- Edad hasta 75 años.
- Función hepática: bilirrubina < 1,5 mg 2.
- Función renal: creatinina < 2 mg%.
- Leucocitos > 3000 x mm³, neutrófilos > 1500 x mm³, plaquetas > 100.000 x mm³.
- Biopsias de urotelio post RTU normales o con hiperplasia.
- Citologías después de RTU son negativas para tumor.
- Grado II - III de la clasificación de Broder.
- Tamaño del tumor inicial > 3 cm.

5.2. Criterios de exclusión

- Estrecheces uretrales que impidan cateterismos frecuente.
- Enfermedad concomitante que comprometa la vida a corto plazo o que contraindique el empleo de Mitomicina C.
- Neoplasias previas o concomitantes excluyendo tumores de piel (excepto melanomas) o cáncer "in situ" de cuello uterino.
- Imposibilidad de seguimiento adecuado.
- Cáncer in situ de vejiga.

6. TRATAMIENTO

6.1. Inducción

Rama A : 40 mg de Mitomicina C

Rama B: 20 mg de Mitomicina C

La reconstitución y dilución del fármaco se hará con solución salina normal para tener una concentración final de 1mg/ml.

6.2 Mantenimiento

Rama A: 40 mg. de Mitomicina C

Rama B: 20 mg de Mitomicina C

6.3 Duración del tratamiento

Rama A

8 - Instilaciones durante 8 semanas de 40 mg (1 x semana) las primeras 8 semanas y luego mantenimiento con 40 mg. mensuales durante 10 meses.

Rama B

8 - Instilaciones durante 8 semanas de 20 mg (1 x semana) las primeras 8 semanas y luego mantenimiento con 20 mg. mensuales durante 10 meses.

6.4 Instilación

Antes de la instilación del medicamento se deberá efectuar un examen completo de orina y un urocultivo, además de una citología exfoliativa. Luego de introducido el catéter, se medirá el residuo postmiccional y se evacuará la vejiga completamente.

La instilación deberá hacerse en un tiempo de 10 a 15 minutos y posteriormente se indicará al paciente que debe retener el medicamento durante dos horas, posterior a lo cual el deberá tener una micción para evacuar la solución instilada. Es importante insistir en un lavado de manos, de genitales y del sanitario posterior a la micción.

7. TOXICIDAD

Según escala de toxicidad.
(Ver anexo)

8. SEGUIMIENTO

Se realizarán una cistoscopia a las 12 semanas del tratamiento y luego cistoscopias cada tres meses durante el tratamiento, y una post- tratamiento a los 15 días de efectuada la última instalación, cada tres meses el primer y segundo año y luego cada 6 meses. Si se verifica recidiva, se efectuará biopsia para confirmarla. Puede aplicarse cualquier antibiótico luego de la cistoscopia a criterio del médico tratante.

9. RESPUESTA

En este protocolo se medirá tasa de recidiva e intervalo libre de enfermedad.

Tumor recurrente se define cuando la cistoscopia hecha cada tres meses muestra tumor recidivante, confirmado por RTU y examen histológico del mismo.

10. SALIDA DE PROTOCOLO

- Progresión de la enfermedad
- Toxicidad severa
- Decisión por parte del paciente o familiares
- Distanciamiento del intervalo entre dosis > 15 días. Se discutirá cada caso con el médico evaluador.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

11.1 Recolección de datos:

Los investigadores efectuarán la historia clínica para cada paciente y llenarán una ficha creada para recolectar los datos en forma precisa.

Todos los estudios quedarán en poder del investigador para ser analizados conjuntamente con el médico coordinador.

Se enviará copia de la ficha de seguimiento a Laboratorio Tecnofarma luego de completadas las ocho instilaciones y de realizada la citoscopia postratamiento.

11.2 Deben tomarse las medidas necesarias para proteger los datos de los pacientes y evitar que terceras personas no involucradas en el proyecto tengan acceso a los mismos.

12. CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

El investigador se compromete a conducir esta investigación bajo lineamientos de la declaración de Helsinki - Tokio.

(Ver anexo No. 4)

CLASIFICACION TNM DE CA DE VEJIGA

TUMORES DE VEJIGA

TX	Tumor local no evaluable.
TO	Sin tumor local posible de ser descubierto.
TIS	Carcinoma in Situ.
TA	Tumor Papilar que esta Limitado al Urotelio.
T1	Tumor atinante al "Chorion" Mucoso.
T2	Tumor invadiendo el musculo superficial.
T3	Tumor invadiendo el musculo profundo (T3A) o atinente a la grasa perisical (T3B).
T4	Tumor invadiendo la próstata (T4A) u otros elementos extra-vesicales.
NX	Invasión ganglionar no evaluable.
NO	Sin ganglio invadidos.
N1	Invasión de un ganglio regional menor o igual a 2 cm.
N2	Invasión de un ganglio regional mayor a 2 cm y menor a 5 cm.
N3	Invasión de un ganglio regional mayor a 5 cm.
MX	Metástasis no evaluables.
MO	Sin metástasis.
MIA	Invasión de ganglios no regionales.
MIB	Metástasis viscerales.

Sospecho: Hematuria
Síntoma del tracto urinario bajo

Historia
Examen Físico
Citología Urinaria x 3
Cistoscopia Diagnóstica

Urografía Excretora

Anormal

Evaluación propia
de tracto urinario superior

Tracto urinario bajo normal

Análisis de estadiaje

Examen bimanual
Citología
Cistoscopia y biopsia
± RTU

Enfermedad invasiva
y todos los G2 - 3, Tis

Análisis de la metástasis
Tratamiento

Enfermedad superficial
Ta G1

Tratamiento

Todo negativo

Seguimiento oficial

FLUJOGRAMA DEL ANÁLISIS DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE VEJIGA

ÍNDICE DE KARNOFSKY PARA EL ESTADO FUNCIONAL

- 100 - Normal, no síntomas: No evidencia de enfermedad.
- 90 - Capaz de llevar una actividad normal: mínimos síntomas o signos de enfermedad.
- 80 - Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
- 70 - Se cuida por el mismo, pero es incapaz de llevar una actividad normal o de trabajar.
- 60 - Requiere asistencia ocasional pero es capaz de cuidar la mayoría de sus necesidades personales.
- 50 - Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado médico.
- 40 - Incapacitado, requiere cuidado especial y asistencia.
- 30 - Severamente incapacitado; la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente.
- 20 - Muy enfermo: hospitalización y cuidado de soporte activo son necesarios.
- 10 - Moribundo.
- 0 - Muerto.

TABLA TOXICIDAD NCI

TOXICIDAD	0	1	2	3	4
BILIRRUBINA	VN	< 1.5 X N	1.5-3.0 X N	> 3.0 X N
TRANSAMINASA	VN	< 2.5 X N	2.6-5.0 X N	5.1-20.0 X N	> 20.0 X N
FOSFATASA ALCALINA O 5 NUCLEOTIDASA	VN	< 2.5 X N	2.6-5.0 X N	5.1-20.0 X N	> 20.0 X N
HIGADO (Clínica)	Sin cambio	Precoma	Coma Hepático
CREATININA	VN	< 1.5 X N	1.5-3.0 X N	3.1-6.0 X N	> 6.0 X N
PROTEINURIA	Sin Cambio	1+0<3g/1	2-3+0 3-10 g/1	4+0>10 g/1	S. Nefrótico
HEMATURIA	Negativa	Microscópica	Macroscópica sin coágulos	Con Coágulos	Requiere Transfusión
ALOPECIA	Ninguna	Leve	Pronunciada o total
PULMONAR	Ninguna	Asintomático estud. func. anormal	Disnea de Esfuerzo	Disnea c/ activ. N	Disnea en reposo
CARDIACA	Ninguna	Asintomática transitoria no requiere tratamiento	Recurrente, persistente, no tratamiento	Requiere tratamiento	req. monitoreo o hipotensión o T.V. o F.V.
CARDIACA - ISQUEMIA	Ninguna	Aplanam. inespecif. de onda T.	Asintomático, cambios de ST y T sugestivos	Angina	Infarto agudo de miocardio

TABLA TOXICIDAD NCI

TOXICIDAD	0	1	2	3	4
LEUCOCITOS	> 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
PLAQUETAS	VN	75.0 - Normal	50.0-74.9	25.0-49.9	< 25.0
HEMOGLOBINA	VN	10.0 - Normal	8.0-10.0	6.5-7.9	< 6.5
NEUTROFILOS	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
LINFOCITOS	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
HEMORRAGIA (Clínica)	Ninguna	Leve no transfusión	Obvia, 1-2u	Obvia 3 - 4 u. transf. por episodio	Masiva > 4. u transf. por episodio
INFECCIÓN	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Amenaza la Vida
NÁUSEA	Ninguna	Puede comer, Ingesta razonable	Puede comer ingesta disminuida	Ingesta no significativa
VÓMITO	Ninguno	1 episodio 24 horas	2 - 5 episodio 24 horas	6-10/24 horas	>10/24 horas o requiere apoyo parenteral
DIARREA	Ninguna	2-3 depos./d por encima del nivel pre-tratamiento	Aumento de 4- 6/día o deposiciones nocturnas o moderados cólicos	aumenta 7-9/d o incontinencia o severo cólico	>10/d hemorrágica o requiere apoyo parenteral
ESTOMATITIS	Ninguna	Úlceras indoloras, eritema	Eritema, edema o úlceras con dolor puede comer	Úlceras dolorosas, no puede comer	Requiere apoyo I.V. o enteral.

TABLA TOXICIDAD NCI

TOXICIDAD	0	1	2	3	4
NEURO - CEREBELOSAS	Ninguna	Leve Incoordinación adiadococinesia	Temblor Intencional disimetría nistagmo palabra escandinava	Ataxia locomotriz	Necrosis cerebelosa
NEURO - AFECTIVO	Ninguna	Leve ansiedad o depresión	Ansiedad o depresión moderada	Severa ansiedad o depresión	Ideación suicida.
NEURO - CEFALEA	Ninguna	Leve	Moderada o severa pero transitoria	Severa, persistente
NEURO - CONSTIPACIÓN	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	íleo > 96 hs.
NEURO - AUDICIÓN	Ninguna	Asintomática pérdida auditiva sólo en Audiometria	Acúfenos	Pérdida auditiva interfiere c/ func. pero corregible con audífono	Sordera no corregible
NEURO - VISIÓN	Ninguna	Pérdida subtotal	Ceguera Sintomática
CUTANEA	Ninguna	Erupción macular, papular o eritema asintomática con prurito u otro síntoma	Erupción macular, papular o eritema sintomática con prurito u otro síntoma	Erupción generalizada	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa
ALERGIA	Ninguna	Rash transitorio fiebre por droga < 38 C	Urticaria, fiebre > 38 C leve broncospasmo	Enfermedad del suero, broncospasmo que requiere medicación parenteral.	Anafilaxia

TABLA TOXICIDAD NCI

TOXICIDAD	0	1	2	3	4
FIEBRE EN AUSENCIA DE INFECCION	Ninguna	37.1 - 38.0 C	38.1 - 40.0 C	> 40.0 c por < 24 h	> 40.0 C > 24 hs. o con hipotensión
LOCAL	Ninguno	Dolor	Dolor y tumefacción c/infla. o flebitis	Ulceración	Necesita cirugía plástica
PERDIDA O DISMINUCION DE PESO	< 5.0 %	5.0 - 9.9 %	10.0 - 19.9 %	> 20.0 %
HIPERGLUCEMIA	< 116	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 o cetoacidosis
HIPOGLUCEMIA	> 64	55 - 64	40 - 54	30 - 39	< 30
AMILASEMIA	VN	< 1.5 X N	1.5 - 2.0 X N	2.1 - 5.0 X N	> 5.1 X N
HIPERCALCEMIA	< 10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	> 13.5
HIPOCALCEMIA	> 8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	< 6.0
HIPOMAGNESEMIA	> 1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	< 0.5
FIBRINOGENO	VN	0.99 - 0.75 X N	0.74 - 0.50 x N	0.49 - 0.25 x N	< 0.24 x N
TIEMPO DE PROTROMBINA	VN	1.01 - 1.25 X N	1.26 - 1.50 X N	1.51 - 2.00 X N	> 2.00 X N
KPTT	VN	1.01 - 1.66 X N	1.67 - 2.33 x N	2.34 - 3.00 x N	> 3.00 x N

TABLA TOXICIDAD NCI

TOXICIDAD	0	1	2	3	4
FUNCIÓN CARDIACA	Ninguna	Asintomática < 20% disminución de la frac. de eyección en reposo	Asintomática, > 20% dismin.	Leve ICC responde a tratamiento	ICC severa o refractaria
PERICARDIO	Ninguna	Derrame asintomático	Pericarditis (frote, dolor, ECG)	Derrame sintomático requiere drenaje	Taponamiento, requiere urg. drenaje
HIPERTENSION	Ninguna	> 20 mm, asintom., transitoria > 50/100 sin prev. N. No req. trat.	Recurrente o persistente > 20 mm aum. o > 150 /100	Requiere tratamiento	Crisis hipertensiva
HIPOTENSION	Ninguna	Cambios que no req. tratamiento (incluye hipot. ostost transit).	Requiere fluidos u otro tratamiento, no internación	Requiere trat. e inter. resolución en 48 hs. susp. el fármaco	Tratamiento e internación por > 48 hs.
NEURO - SENSITIVO	Ninguna	Leve parestesia, pérdida reflejos osteotendinosos	Leve o moderada pérdida sensitiva objet. parestesias moderadas	Severa pérdida sensitiva obje. o parestesias que interfieren func.
NEURO - MOTOR	Ninguna	Debilidad subjet. sin hallazgos objetivos	Leve debilidad obj, sin compromiso func. significativo	Debilidad objet. con compromiso funcional	Parálisis
NEURO - CORTICAL	Ninguna	Leve somnolencia o agitación	Moderada somnolencia o agitación	Severa somnolencia, agitación, confusión, desorientación, alucinaciones	Coma, convulsiones psicosis tóxica

DECLARATION OF HELSINKI

Recommendations guiding physicians in biomedical
research involving human subjects

Adopted by the 18th World Medical Assembly,
Helsinki, Finland, June 1964,
amended by the 29th World Medical Assembly,
Tokyo, Japan, October 1975,
and
the 35th World Medical Assembly,
Venice, Italy, October 1983
and
the 41th World Medical Assembly, Hong-Kong, September 1989

INTRODUCTION

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient".

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

1- BASIC PRINCIPLES

- 1 - Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.
- 2 - The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted for consideration, comment and guidance to a specially appointed committee independent of the investigator and the sponsor providing that this independent committee is in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed.
- 3 - Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.
- 4 - Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
- 5 - Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.
- 6 - The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
- 7 - Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
- 8 - In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
- 9 - In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his or her consent to participation at any time. The physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.
- 10 - When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
- 11 - In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation.

Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

- 12 - The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

II - MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH PROFESSIONAL CARE
(Clinical research)

- 1 - In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers hope of saving life, reestablishing health or alleviating suffering.
- 2 - The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.
- 3 - In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.
- 4 - The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.
- 5 - If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for the proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent Committee (2).
- 6 - The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III - NON-THERAPEUTIC BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS
(Non-clinical biomedical research)

- 1 - In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.
- 2 - The subjects should be volunteers - either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
- 3 - The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
- 4 - In research on man, the interest of science and society should never take precedence over consideration related to the wellbeing of the subject.

BIBLIOGRAFIA

1. Cutler S.J., Heney Nm Friedell Ch. Longitudinal study of patients with bladder cancer: factors associated with disease recurrence and progression Bladder Cancer AUA Monographs, 1982: 35.
2. Harmer MH, de UICC International Union against Cancer: TNM Clasification of Malignan Tumours, 3rd. de, Geneva.1978.
3. Dalesio O, Schlman C, Sylvester R. et al. Pronostic factors in superficial bladder tumors. Study of the EORTC GU Group. J. Urol.1983: 129, 730-733.
4. Prout GR, Boston MA, Coombs LJ, et al. Along term comparison of patients treated with thiotepa success versus failure. J, Urol 1985:133,396,212A.
5. Smith PH in Pharmanual: A comprhensive Guide to the Therapeutic Use of Methotrexate in Bladder Cancer (Hall RR,ed),1983: 1 -15, Phrma libri, New Jersey
6. Harrison GSM, Green d, Neling DWW, t al. A phase II study of intravesical Mitomycin C in the tratament of superficial bladder caancer. BR.J. Urol . 1983: 55;676 -679.
7. Koontz WW, Heney NM, Soloway MS. Mitomycin for patients who failed on thiotepa, Urology . 1985: 26 (suppl 4), 30 -3.
8. Denis L, Keuooebs, F Hendrickx G. Mitomycin C therapy in superficial bladder cancer, in progress in Clinical and Biological Reserch, Vol 185 EORC GU Group Monograph 2, part b (Schoeeder FH, Richrd B, eds), 1985: 113- 112, Alan R Liss, New Yourk..
9. Heney NM .Firts line chemotherapy of superficial bladder cancer: Mitomycin vs. Thiotepa. Urology .1985: 26 (suppl), 27-2.

10. Isell BF, Prout GR, Soloway MS, et al . Mitomycin C intravesical therapy in non invasive bladder cancer after failure on thiotepa. *Cancer*.1984: 53, 1025.
11. Kantoff Ph et al. Epidemiology of Bladder Cancer in *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1992:1 a 30.
12. Borland R N. et al. Molecular Biology of Bladder Cancer in *Hematology/Oncology Clinics of North America* .1992 : 31 41.
13. Itoku K A. et al. Superficial Bladder Cancer in *Hematology/Oncology Clinics of North America* .1992: 99 - 116.
14. Herr H. Intravesical Therapy in *Hematology/Oncology Clinics of North America* .1992: 117 - 128.
15. Witjes JA. A randomised prospective Study Comparing Intravesical Instillations of Mitomycin- C ,BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 Tumours and Primary Carcinoma in situ of the Urinary Bladder.
16. Ross R et al. Bladder Cancer Epidemiology and pathogenesis. *Semm Oncol* 1996: 536 -545.
17. Resnikoff C et al. A molecular Genetic Model of human Bladder Cancer Patogenesis. *Semm Oncol* 1996: 571 - 584.
18. Nseyo U. Therapy of superficial Bladder Cancer . *Semm Oncol* 1996: 598 -604.
19. Scher H et al. Cancer of the Bladder in *Cancer Principles and practice of oncology*. 5th Edition of DeVita V Jr. Hellman S and Rosenberg S. Ed. Lippincott-Raven. 1997:1300 - 1322.
20. Londoño J.L. Metodología de la Investigación Epidemiológica. Editorial V. de Antioquia. 1ª edición. 1995.

Examen Fisico

- I.K. : _____ PA: _____ FC : _____ Peso: _____ SC : _____
- Cardiopulmonar Normal _____ Anormal por _____
- Abdomen Normal _____ Anormal por _____
- Extremidades Normal _____ Anormal por _____
- Ganglionar Negativo _____ Positivo en _____
- Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____

CH:Hb: _____ Hto: _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____
 SGPT _____ FA. _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____
 BUN _____ Depuración Creatinina _____ Uroanalisis _____

Urocultivo
 Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____
 Urografía Excretora Normal _____ Anormal por _____
 Rx Tórax Normal _____ Anormal por _____

TAC DE ABDOMEN Normal _____ Anormal por _____
 Otros estudios _____

Tratamiento Fecha Inicio
 Día Mes Año

Inducción	Fecha			
	1era Sem	2da Sem	3era Sem	4ta Sem
Rama	_____	_____	_____	_____
	5ta Sem	6ta Sem	7ma Sem	8va Sem
	_____	_____	_____	_____

Efectos Secundarios _____

E. Físico: Peso: _____ IK _____
 Datos positivos _____

CH:Hb _____ Hto _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____
 SGPT _____ FA _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____ Bun _____ Uroanalisis _____
 Urocultivo Negativo _____ Positivo _____
 Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____
 Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____
 Toxicidad _____

Tratamiento _____

Mantenimiento Fecha Inicio
Día Mes Año

1er Mes 2do Mes 3er Mes

Rama _____

Efectos Secundarios _____

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____ Hto _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____

SGPT _____ FA _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____ Bun _____ Uroanalysis _____

Urocultivo Negativo _____ Positivo _____

Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____

Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____

Toxicidad _____

Tratamiento _____

Fecha
Día Mes Año

4to Mes 5to Mes 6to Mes

Rama _____

Efectos Secundarios _____

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____ Hto _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____

SGPT _____ FA _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____ Bun _____ Uroanalysis _____

Urocultivo Negativo _____ Positivo _____

Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____

Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____

Toxicidad _____

Tratamiento _____

Fecha

Día Mes Año

7mo Mes

8vo Mes

9no Mes

Rama _____

Efectos Secundarios _____

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____ Hto _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____

SGPT _____ FA _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____ Bun _____ Uroanálisis _____

Urocultivo Negativo _____ Positivo _____

Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____

Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____

Toxicidad _____

Tratamiento _____

10 meses Fecha

Día Mes Año

Rama _____

Efectos Secundarios _____

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____ Hto _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____

SGPT _____ FA _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____ Bun _____ Uroanálisis _____

Urocultivo Negativo _____ Positivo _____

Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____

Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____

Toxicidad _____

Tratamiento _____

21 meses Fecha

Dia Mes Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos

positivos _____

CH:Hb _____	Hto _____	Leucocitos _____	Diferencial _____	SGOT _____
SGPT _____	FA _____	BT _____	BD _____	Creatinina _____
			Bun _____	Uroanalysis _____
Urocultivo	Negativo _____	Positivo _____		
Citología Urinaria	Negativa _____	Positiva _____		
Cistoscopia	Normal _____	Anormal por _____		

24 meses Fecha

Dia Mes Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos

positivos _____

CH:Hb _____	Hto _____	Leucocitos _____	Diferencial _____	SGOT _____
SGPT _____	FA _____	BT _____	BD _____	Creatinina _____
			Bun _____	Uroanalysis _____
Urocultivo	Negativo _____	Positivo _____		
Citología Urinaria	Negativa _____	Positiva _____		
Cistoscopia	Normal _____	Anormal por _____		
Rx de Torax	Norma _____	Anormal por _____		
Tac de Abdomen	Normal _____	Anormal por _____		

Tratamiento _____

30 meses Fecha

Dia Mes Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos

positivos _____

CH:Hb _____	Hto _____	Leucocitos _____	Diferencial _____	SGOT _____
SGPT _____	FA _____	BT _____	BD _____	Creatinina _____
			Bun _____	Uroanalysis _____
Urocultivo	Negativo _____	Positivo _____		
Citología Urinaria	Negativa _____	Positiva _____		
Cistoscopia	Normal _____	Anormal por _____		
Rx de Torax	Normal _____	Anormal por _____		
Otros estudios				

Tratamiento _____

Seguimiento del Tratamiento:

12 meses Fecha

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dia	Mes	Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____	Hto _____	Leucocitos _____	Diferencial _____	SGOT _____		
SGPT _____	FA _____	BT _____	BD _____	Creatinina _____	Bun _____	Uroanálisis _____
Urocultivo	Negativo _____	Positivo _____				
Citología Urinaria	Negativa _____	Positiva _____				
Cistoscopia	Normal _____	Anormal por _____				
Rx de Torax	Normal _____	Anormal por _____				

15 meses Fecha

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dia	Mes	Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____	Hto _____	Leucocitos _____	Diferencial _____	SGOT _____		
SGPT _____	FA _____	BT _____	BD _____	Creatinina _____	Bun _____	Uroanálisis _____
Urocultivo	Negativo _____	Positivo _____				
Citología Urinaria	Negativa _____	Positiva _____				
Cistoscopia	Normal _____	Anormal por _____				

18 meses Fecha

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dia	Mes	Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos positivos _____

CH:Hb _____	Hto _____	Leucocitos _____	Diferencial _____	SGOT _____		
SGPT _____	FA _____	BT _____	BD _____	Creatinina _____	Bun _____	Uroanálisis _____
Urocultivo	Negativo _____	Positivo _____				
Citología Urinaria	Negativa _____	Positiva _____				
Cistoscopia	Normal _____	Anormal por _____				
Tratamiento	_____					

36 meses Fecha

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dia	Mes	Año

E. Físico: Peso: _____ IK _____

Datos

positivos _____

CH:Hb _____ Hto _____ Leucocitos _____ Diferencial _____ SGOT _____

SGPT _____ FA _____ BT _____ BD _____ Creatinina _____ Bun _____ Uroanalysis _____

Urocultivo Negativo _____ Positivo _____

Citología Urinaria Negativa _____ Positiva _____

Cistoscopia Normal _____ Anormal por _____

Rx de Torax Normal _____ Anormal por _____

TAC Abdomen Nomal _____ Anormal por _____

Tratamiento _____

I/45p/97

- NEOPLASMAS DE LA VESIGA
- TABORQUISITO
- INMUNOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA
- MITOCONDRIAS
-

Instituto Nacional de Cancerología



INC002747