

Tratamiento de los tumores transicionales superficiales de la vejiga con BCG intravesical

Dres. Bogado Humberto E., Piaggio N., Baccini C., Alvarez F. F., Solarolo E., Bruno S.*

RESUMEN

Es conocida la eficacia de la terapia intravesical con BCG en el epiteloma transicional superficial de la vejiga. Desde agosto de 1986 hasta octubre de 1989, 40 pacientes fueron sometidos a tratamiento profiláctico. Se utilizó cepa francesa 1173P2, y desarrollado el producto intravesical en el Instituto Nacional de Microbiología "C. Malbrán" de Buenos Aires. El régimen de tratamiento consistió en la instilación semanal, durante 6 semanas, seguida de 1 por mes durante 12 meses. En casos de recurrencia, que observamos en 15 pacientes, agregamos otras 6 semanas de tratamiento, y luego 1 por mes hasta completar los 12 meses. 8 Pacientes habían recibido previamente tratamiento intravesical con Thio-Tepa o Adriblastina. Todos fueron controlados por cistoscopia cada 3 meses. El tiempo medio de seguimiento fue de 25,9 meses. El tiempo libre de enfermedad fue de 21 meses registrado en el 61% de los pacientes. Solamente 2 pacientes (5.0%) tuvieron severa disuria que obligó a la suspensión del tratamiento, pero siguieron bajo control. 21 pacientes (52,5%) no tuvieron disuria. La tolerancia fue muy buena, No hubo toxicidad sistemática. La capacidad vesical se mantuvo estable. Nuestra experiencia confirma la eficacia del tratamiento profiláctico con BCG. El producto "BCG intravesical", elaborado en nuestro país tiene un costo-beneficio excelente y estimula a seguir utilizándolo.-

(Revista Argentina de Urología, 55: pág. 115, 1990)

Palabras clave: Vejiga - Tumor transicional superficial - BCG.

INTRODUCCION

El epiteloma transicional es el tumor más frecuente de la vejiga. Inicialmente son superficiales, 70% de los casos. De estos recurren el 50% y 7 al 25% se hacen invasivos. El Ca in situ se asocia en el 10%. (1)

Estos datos han determinado al urólogo a buscar

soluciones para lograr una erradicación precoz de la enfermedad, a evitar su recurrencia y a prevenir su progresión, sea la invasión o la metástasis. La instilación intravesical con BCG ha contribuído a mejorar la situación, ya sea en la profilaxis como en el tratamiento de los tumores superficiales.

El mecanismo de acción del BCG en estos tratamientos aún no está claramente definido y

* HOSPITAL ITALIANO - BAHIA BLANCA - ARGENTINA
INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA "C. Malbran" - BUENOS AIRES - ARGENTINA

existen numerosas hipótesis al respecto. Sin embargo, desde 1976 Morales y colaboradores (2), primero, y más tarde otros investigadores, han comunicado resultados que demuestran su eficacia. Entre nosotros, Soldano y colaboradores (3) fueron los primeros en utilizar BCG con éxito en pacientes con tumores uroepiteliales.

No existe un criterio uniforme sobre cual es el mejor régimen terapéutico. Numerosos autores difieren en las cepas utilizadas y también en la duración de los tratamientos. Estudios prospectivos y randomizados han señalado la eficacia del BCG sobre la resección endoscópica sola y también comparativamente sobre Thio-Tepa, Doxorubicina y Mitomicina C (4).

Nuestro propósito es comunicar la experiencia en el empleo de BCG en pacientes con epiteloma transicional de la vejiga. Se incluyen pacientes sin tratamientos previos y otros que recibieron Thio-Tepa, Adriblastina u otras formas de tratamientos. Analizamos los resultados en relación a los factores de riesgo, las recurrencias, toxicidad y el tiempo libre de enfermedad.-

MATERIAL Y METODOS

Agente Terapéutico:

Se utilizó un preparado de BCG intravesical de origen nacional, desarrollado en el Instituto de Microbiología "C. Malbrán" desde 1980 con BCG cepa francesa 1173P2. El producto se nos proveyó en frascos viales con 200 mg. de BCG húmedo y aproximadamente 2 por 10⁹ U.V. (o UFC) en un estabilizador adecuado. En el momento de la aplicación fué suspendido en 60 ml de solución fisiológica estéril.

Criterio de inclusión:

Fueron incluidos pacientes con histología de Ca transicional primario grados 1 a 3 estadíos Ta T1 y T2 (no aptos para cirugía). La resección endoscópica se realizó 2-4 semanas antes. Pacientes que fracasaron al tratamiento con Adriblastina o Thio Tepa. Definimos fracaso a la persistencia de

tumor después de por lo menos 1 año de tratamiento. Incluímos también al TIS. No se excluyó al reflujo vesicoureteral.

Criterio de exclusión:

Fueron factores excluyentes, el embarazo, la cistitis bacteriana no tratada, pacientes inmunosuprimidos o aquellos incapaces de cumplir el tratamiento de instilación semanal.

Tratamiento:

Consistió en una serie de instilaciones, 1 por semana, durante 6 semanas y mantenimiento de 1 instilación por mes durante 1 año. Si durante este período hubo recurrencia se agregaron 6 semanas más de tratamiento y luego continuaron 1 por mes. A través de una sonda tipo Nelaton y en ambiente quirúrgico se realizaron todas las instilaciones. El paciente retuvo el producto durante 2 hs. La misma fue instilada en vejiga vacía. Se realizaron cistoscopia de control cada 3 meses.

El estudio se inició en agosto de 1986 y finalizó en octubre de 1989.-

Características de los pacientes:

(Tabla 1). Fueron evaluados 40 pacientes, 35 varones y 5 mujeres. La edad promedio fue de 66 años (38-81 años). Tuvieron una media de 2,45 resecciones endoscópicas previas al inicio del tratamiento. 8 pacientes recibieron tratamiento previo con Thio-Tepa o Adriblastina. 9 pacientes habían sido intervenidos (cistectomía parcial) y 2 pacientes recibieron radioterapia.

Factores de riesgo:

(Tabla 2). Analizamos el N° de tumores previos al comienzo con BCG, la incidencia del tabaquismo, el intervalo de interurrencia o no previos al tratamiento, el tamaño del tumor reseado, de más o menos 1 cm de diámetro. Respecto del grado histológico 16 pacientes presentaron grado I, 22 pts. grado II y 2 pts. grado III. En cuanto al estadio

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

EDAD: _____ 66 años (38/81)

_____ $\left\{ \begin{array}{l} M = 35 \\ F = 5 \end{array} \right.$

TRATAMIENTOS PREVIOS REALIZADOS

Tabla I

RTVU _____	2.45 (promedio por paciente)
QT PREVIA _____	8 pacientes
CISTECTOMIA PARCIAL _____	9 pacientes
RADIOTERAPIA PREVIA _____	2 pacientes

clínico: Ta 15 pts., T1 23 pts. y T2 2 pts. 11 Pacientes recibieron en total 12 semanas de tratamiento.-

RESULTADOS

Todos los pacientes fueron seguidos por casi 3 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 25,9 meses. 15 pacientes tuvieron recurrencia. El tiempo medio de recurrencia fue a los 6.13 meses. La media del tiempo libre de enfermedad fue de 21 meses. Abandonaron el tratamiento 7 pacientes (17,5%) pero 4 de ellos siguieron bajo control.

Análisis de los factores de riesgo:

Hemos puesto énfasis en el análisis de aquellos pacientes que tuvieron recurrencias en relación a los factores de riesgo y sobretodo la media en meses que transcurrieron hasta la recurrencia.

9 pacientes que tuvieron menos de 4 tumores

previos al tratamiento con BCG tuvieron una **MEDIA DE RECURRENCIA (MDR)** de 5,9 meses. Los 6 pacientes con más de 4 tumores tuvieron una MDR de 6,4 meses. Los fumadores, 11 pts., tuvieron una MDR a los 5,3 meses y los no fumadores, 8 pts., a los 8,2 meses.

La frecuencia de interrecurrencia previa al BCG: Los que tuvieron menos de 1 recurrencia anual, 6 pts., tuvieron una MDR a los 6,5 meses. Los que tuvieron mas de 1 recurrencia por año, 5 pts., la MDR fue a los 4,0 meses. La MDR según el grado histológico: Grado I = 4,8 meses, Grado II = 6,6 meses, Grado III = 10,0 meses. MDR según estadio Ta = 7,4 meses, T1 = 5,0 meses, T2 = 10,0 meses.

Análisis de la toxicidad:

La capacidad vesical media fue de 372 cc. Tu- vieron disuria leve 17 pts., (42,5 %) Disuria severa 2 pts., (5,0%). No tuvieron disuria 21 pts., (52,5%). Hematuria leve 12 pts., (30%). Frecuencia urinaria 15 pts., (37,5%). Fiebre de 37,5° a 38° en 14 pts.,

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

FACTORES DE RIESGO

Nro. DE TUMORES PREVIOS BCG	media = 4.6
TABAQUISMO	SI = 29 pacientes NO = 11 pacientes
INTERVALO INTERRECURRENCIA	mayor 1 año = 13 pacientes menor 1 año = 19 pacientes
SIN RECURRENCIAS PREVIAS	8 pacientes
TAMAÑO TUMOR RESECADO	mayor 1 cm. = 19 pacientes menor 1 cm. = 21 pacientes
GRADO HISTOLOGICO	I = 16 pacientes II = 22 pacientes III = 2 pacientes
ESTADIO	Ta = 15 pacientes T1 = 23 pacientes T2 = 2 pacientes
MANTENIMIENTO	media = 8.5 meses
SEGUNDAS SEMANAS DE TRATAMIENTO	11 pacientes
CISTOSCOPIA DE CONTROL	media = 3.5

Tabla 2

(35%). Ningún paciente tuvo manifestaciones de toxicidad sistemática y no fue necesario el uso tuberculostáticos. La tolerancia fue muy buena.

Tiempo libre de enfermedad:

(Tabla 3) La media del TLE fue de 21 meses, observado en el 61 % de los pacientes con tratamiento profiláctico.-

DISCUSION

La alta incidencia de recurrencia de los tumores superficiales de la vejiga, ha estimulado la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas para controlar la situación.

Numerosos estudios (5, 6, 7,) han demostrado efectos inmunoterapéuticos del bacilo BCG en la profilaxis y en el tratamiento de estos tumores. Es así que la inmunoterapia se ha incorporado definitivamente al arsenal terapéutico. La misma implica

recurrencia, Badalament, citado por Herr y Laudone (4), afirma que solamente pueden predecir la recurrencia en pacientes sometidos a terapia intravesical: a) La enfermedad de más de 1 año de duración, b) La multifocalidad y c) La citología positiva post-resección. En el futuro tendremos que poner mayor énfasis en estas variables. (15).

En cuanto a la toxicidad, no hemos observado reacciones sistémicas en nuestra serie, tampoco complicaciones serias. Solamente dos pacientes abandonaron el tratamiento por severa disuria. Microhematuria, cistitis leve o febrículas han sido las complicaciones más frecuentes. Lamm (11) en su serie de 1278 pacientes tiene un 95% de complicaciones leves y en algunos pocos casos ha debido utilizar tuberculostáticos.

El tiempo libre de enfermedad, con una media de seguimiento de 25,9 meses, lo observamos en el 61% de los pacientes. Shellhammer (12) y Whitmore (13) reportan 70 y 71 % de resultados favorables, respectivamente.

Ratliff y Catalona (14) han observado que la diferencia de viabilidad en diferentes lotes de BCG, ha influido en los resultados, de modo que algunos fracasos iniciales (por baja viabilidad) han respondido favorablemente con otros lotes. En este sentido los lotes del Instituto "C. Malbran" han demostrado gran estabilidad y en la clínica no observamos altibajos en las respuestas.

Frente a la controversia de que droga utilizar primero en el manejo de los tumores superficiales de la vejiga, Herra y Laudone (4) han realizado un estudio comparativo entre las distintas drogas en uso y los preparados de BCG. Sus conclusiones son favorables al BCG.

En nuestro medio la relación costo - beneficio también es más favorable al BCG.

REFERENCIAS

1. FITZPATRICK J.: Superficial Bladder Cancer: Natural History, Evaluation and Management. Update Series (AUA). Vol VIII. Nº 11, 1989.
2. MORALES A., EIDINGER D and BRUCE A.W.: Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. J. of Urol., 116: 180, 1976.-
3. SOLDANO E. y col.: Cancer Superficial de la

vejiga: Estudio comparativo entre instilación endovesical con Thio-Tepa e inmunoterapia específica intracavitaria con BCG. Revista Argentina de Urol. y Nefrol. Vol 52, Nº 2, pag 3, 1986.-

4. HERR H., LAUDONE V.: Intravesical therapy for superficial bladder cancer. Update series (AUA) Vol. VIII. Nº 12, 1989.-
5. SHAPIRO, KAMON, CATALONA and RATLIFF: Immunotherapy of superficial bladder cancer. J. of Urol., 128: 89, 1982.-
6. RAVOUSSI, RATLIFF and CATALONA: Results of 6 weeks intravesical BCG instillations on the treatment of superficial bladder tumors. J. of Urol., 139: 935, 1988.-
7. LAMM D.: BCG Immunotherapy for bladder Cancer. J. of Urol., 134: 40, 1985.-
8. HAAF, CATALONA, RATLIFF: Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. J. of Urol.: 136, 970, 1986.-
9. NISSENKON et al.: Experience with BCG in patients with superficial bladder tumors. Value of Monocyte activation in intravesical BCG. Europ. Urol. 13 (4): 246-50, 1987.-
10. NAKAMURA et al.: Monocyte cytotoxic factor in promoting monocyte-mediated lysis of bladder cancer cells by BCG. J. of Urol., 138: 867, 1987.-
11. LAMM D.: Complications of BCG Immunotherapy in 1287 pts. with bladder cancer. J. of Urol., 135: 272, 1986.-
12. RATLIFF, CATALONA et al.: Intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer: Effect of BCG viability on treatment results. J. of Urol., 134: 48, 1985.-
13. SHELLHAMMER et. al.: BCG for Superficial transitional cell carcinoma of the bladder J. of Urol., 135: 261, 1986.-
14. HERR, PINSKY, WHITMORE (Jr): Long term effect of intravesical BCG on flat carcinoma in situ of the bladder. J. of Urol., 135: 265, 1986.-
15. HERR, WHITMORE, FAIR.: Monitoring intravesical BCG treatment of superficial bladder by postoperative urinary cytology. J. of Urol., 138: 763, 1987.-

CONCLUSIONES

En el futuro debemos acentuar nuestro interés en el estado de la mucosa vecina al tumor para detectar mediante el mapeo biopsico, áreas sospechosas de urotelio inestable o ca in situ. Del mismo modo la citología urinaria post-resección endoscópica nos ha de ayudar a esclarecer el pronóstico de los tumores superficiales.

El producto BCG intravesical producido en el Instituto Nacional de Microbiología "C. Malbrán" ha demostrado calidad y capacidad para lograr los resultados satisfactorios que comunicamos, con muy buena tolerancia por parte de los pacientes.

Recomendamos la instilación intravesical con BCG como el tratamiento inicial de elección en la profilaxis del epiteloma transicional superficial de la vejiga.-

El Dr. Alberto ROMERO presentó valiosa colaboración en el análisis estadístico. La Srta. Liliana Messina fué nuestra secretaria.-