

Consideraciones sobre el uso de la BCG en los tumores superficiales de vejiga^(*)

DRES. DELGADO PEREYRA, H.(**) HERRERO FRATELLI, R.(***)

INTRODUCCION

En Abril de 1993 fuimos invitados como Panelistas a participar en una Mesa de Trabajo en el "Curso de Avances en Urología", organizado por la Sociedad Argentina de Urología en la Ciudad de Buenos Aires sobre el tema "Inmunología en el Tratamiento de los Tumores Superficiales de la Vejiga". Fue una reunión de elevado nivel científico en la que se intercambiaron ideas y experiencias sobre dicho tópico por parte de distinguidos urólogos de diversos países. La conclusión de dicha Mesa fue de que el BCG es actualmente, la terapéutica de elección en el tratamiento de esos tumores; que sus resultados pueden considerarse como muy satisfactorios y superiores a los otros métodos usados y que en general son bien tolerados, con bajo índice de complicaciones mayores y con la ventaja de ser una vacuna a la que tenemos fácil acceso y de bajo costo.

Todo ello nos ha motivado para traer a este evento algunas consideraciones sobre el tema y que estimamos de interés práctico.

Los estudios de Coe y Feldman en los inicios de la década

Trabajo del Servicio de Urología del Hospital Central de las FF.AA. de Montevideo - Republica Oriental del Uruguay, presentado en el V Congreso Uruguayo y XV Jornadas Rioplatenses de Urología.

(**) Jefe de Servicio Urología, Profesor Agregado de Urología - Facultad de Medicina de Montevideo Uruguay.

(***) Médico Asistente de Urología, Ex-Asistente de la Cátedra de Urología - Montevideo - Uruguay

García de Zuñiga 2245 - AP 606 - Montevideo - Uruguay

de del 70 demostraron la aparición de una marcada reacción inflamatoria de hipersensibilidad en la pared vesical en contacto con el BCG y fue la base para que se estudiara su acción en el uso intravesical para la profilaxis o tratamiento y en la recurrencia del cancer superficial de la vejiga. Fue Morales en 1976 que publicó los primeros casos tratados, y sus resultados, en el Instituto Armand Frappier de Montreal (Canada). Desde entonces han aparecido numerosos trabajos al respecto.

El mecanismo de acción del BCG en la pared vesical no ha sido aún totalmente demostrado pero se sabe que con él se logra una respuesta inmunitaria y un efecto antitumoral que se comprueba a través de la aparición de linfocinas en el suero y en la orina. Estas son citoquinas producidas por los linfocitos T, encontrándose en la orina luego y no antes de la instilación del BCG, al mismo tiempo que aparece una significativa cantidad de Interferon gamma y de Interleukinas I y II, elementos que actúan sobre la célula tumoral logrando la necrosis del tumor vesical.

La elección inicial del tratamiento de los tumores superficiales de la vejiga es de gran trascendencia. Esa decisión tiene como objetivo primordial el lograr el control local del tumor a través de la resección endoscópica pero actuando también sobre el potencial neoplásico del epitelio residual o aumentando la resistencia del huésped.

El urólogo debe estudiar exhaustivamente al paciente logrando una correcta estadificación tumoral. Cuando realiza una resección del tumor o una biopsia del mismo debe siempre enviar al patólogo una muestra obtenida en la base del tumor y que incluya la capa muscular vesical para poder determinar el grado de invasión. Además realizará un mapeo de la pared vesical con biopsias de la

mucosa aún aparentemente normal y a cierta distancia del tumor para diagnosticar la posible presencia de una displasia o la existencia de un carcinoma in situ (CIS).

Hecho el diagnóstico y estadificado el tumor debemos establecer un plan terapéutico para actuar sobre un posible tumor residual o para disminuir las posibilidades de recurrencia. El BCG aparece en distintos estudios realizados como de superior eficacia que otros inmunoterápicos o citostáticos de uso intravesical como el Interferon, Thiotepa, Adriamicina, etc.

En una serie recientemente publicada por Martínez Piñeiro y col., comparando BCG, Adriamicina y Thiotepa, concluyen que el BCG es significativamente superior que los otros dos agentes, pero no se ha podido establecer una clara superioridad de la vacuna sobre el Mitomycin C.

El BCG es una vacuna con gérmenes vivos atenuados, desarrollada en el Instituto Pasteur de Lille (Francia). El éxito o fracaso del tratamiento con BCG, correctamente indicado, depende de varios factores"

1. Inmunocompetencia del huésped.
2. Clase de cepa y número de gérmenes viables.
3. Vía de administración, procedimiento adecuado.
4. Tamaño y número de los tumores vesicales.
5. Posibilidades de acceso de la vacuna a las células tumorales.

MATERIAL Y METODOS

Cuál es el Plan Tratamiento?

En nuestro país empleamos la Cepa Francesa 1173 P2, preparada en el laboratorio Calmette. La dosis corriente es de 120 mgs en 60cc de Suero Fisiológico sin otros aditivos instilados en la vejiga a través de una sonda blanda, atraumática, suavemente y por gravedad, reteniendo el líquido durante 2 horas. Si el paciente es un retencionista deberá ser sondado al cabo de ese tiempo para vaciar completamente su vejiga. No se debe hacer la instilación de BCG luego de una cistoscopia y debemos evitar abrir puertas de absorción masiva de la vacuna para evitar accidentes graves como son el shock anafiláctico o la sepsis tuberculosa.

Realizamos una sesión semanal durante 6 semanas y luego una por mes durante 1 año. Al cabo de las 6 semanas iniciales haremos una cistoscopia de evaluación y eventualmente biopsias.

Deben ser éstas positivas o frente a la observación de lesiones residuales, repetimos el tratamiento durante otras 6 semanas y si las lesiones persisten, desechamos el tratamiento e indicamos Mitomycin C.

Si las biopsias son negativas y la vejiga aparece sin lesiones, las repetimos cada 6 meses durante 2 años, efectuando una citología exfoliativa y endoscopia cada 3 meses en el mismo plazo.

Si las biopsias son negativas pero la citología es positiva, debemos buscar al tumor en otro sector del urotelio como

la uretra, ureteres o la próstata. Si las biopsias persisten positivas pero se demuestra en las mismas una reacción inflamatoria en la pared vesical se considera un tratamiento fallido y no insistimos con él.

Además de lo ya expresado con respecto a la buena o mala respuesta inflamatoria del huésped al propio tumor, al BCG inadecuado o a dosis inapropiadas (menos de 10^6 gérmenes es inefectivo y más de 10^9 es tóxico y estimula el crecimiento del tumor), debemos estar seguros de que el paciente no está ingiriendo inmunodepresores, antibióticos o anticoagulantes. El BCG debe ser manipulado con extremo cuidado recordando que estamos tratando con una vacuna a gérmenes vivos aunque atenuados. Se deberán tomar precauciones de enfermería para evitar contagios, realizarlo siempre con guantes estériles que son descartables luego al igual que gasas y jeringas usadas. Al paciente se le debe inculcar el correcto lavado de manos después de orinar y cuidar la higiene del baño. Además se le deben prohibir las relaciones sexuales durante 48 horas.

A consecuencia de todo lo expresado muchos urólogos se manifestaron partidarios de realizar ellos personalmente los procedimientos con BCG.

COMENTARIO

A qué apunta el tratamiento? Que pacientes elegir y a cuáles no?

A. Profilaxis

Los tumores superficiales de la vejiga tratados por RTU tienen una alta incidencia de recidivas, las que se estiman en un 45% para el primer año luego de una primera resección y del 70% si eran recidivas tumorales.

Con BCG profiláctico se obtiene una buena respuesta, la que oscila según las estadísticas entre el 63 y el 100% libres de tumor en el primer año, pero la cifra promedio estaría en el orden del 70%. Con otros agentes antitumorales de uso intravesical se logran los siguientes porcentajes de erradicación tumoral en el primer año: Mitomycin C 50%, Thiotepa 33%.

Con la experiencia lograda con el BCG en casi 20 años en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga se puede concluir:

1. Que deben ser tratados con BCG todos los tumores T1 y de cualquier grado histológico.
2. También los tumores Ta cuando tengan un grado 2 o 3.
3. Lo mismo si son múltiples o si tienen historia de recurrencia.

No tienen indicación de BCG los tumores Ta, Grado 1., confinados a la mucosa y primer episodio, grupo que se estima es el 20% de todos los tumores de vejiga, pero deben ser cuidadosamente vigilados por la clínica, la endoscopia y la citología exfoliativa.

Un hecho que tenemos que tener en cuenta cuando hablamos de tumores superficiales de vejiga es el de su

mal pronóstico (LAMM): 35% mueren antes de los 5 años de diagnosticados, 43% mueren antes de los 10 años.

Los pacientes tratados con BCG mejoran su pronóstico vital, descendiendo la mortalidad a los 5 años al 14%.

B. Tratamiento del tumor residual

Es frecuente que luego de una resección transuretral de un tumor superficial y de la que hemos quedado satisfechos, se encuentre tumor residual no tratado. Khanna encontró que luego de una R.T.U. por tumor T1, el porcentaje de lesión residual a los 8 y 15 días de operado era del 44%. Por ello se aconseja el tratamiento con BCG entre la segunda y cuarta semana posteriores a la resección, lo que cumple no solamente con la profilaxis de la recidiva, sino que también tiene un efecto de acción terapéutica directa sobre este tumor residual, lo que se verifica muchas veces en una endoscopia de control a los 2 meses al comprobar la desaparición o disminución del tamaño del tumor o el número de las lesiones residuales persistentes.

C. Carcinoma "in situ".

El BCG tiene una acción selectiva sobre el CIS, obteniéndose remisiones en el 72% de los casos tratados. Si a las 8 semanas del tratamiento las biopsias se mantienen positivas, se indican 6 sesiones semanales adicionales y si luego las biopsias nos muestran la persistencia de la lesión, se intenta el tratamiento con Mitomycin C o con Interferon y si esto falla, cirugía radical.

Que pacientes no tienen indicación de BCG?

1. Los que tienen invasión muscular (T2 en adelante).
2. Los que la lesión se ha extendido a zonas donde no actúa en forma adecuada el BCG (próstata, uretra, ureteres).
3. Los inmunodeprimidos - HIV positivos
 - trasplantados
 - en tratamiento quimioterápico por otro tumor.
 - que toman corticoides.
 - irradiados pelvianos.
 - en tratamiento con anticoagulantes o antibióticos que inactivan al BCG.
 - con fiebre, hematuria, cistitis o con urocultivos positivos.

Se aconseja siempre que antes de iniciar un tratamiento con BCG se tengan presentes las condiciones y contraindicaciones descritas para de esa manera proporcionar al paciente el beneficio de la terapia, evitando dentro de lo posible fallas terapéuticas o complicaciones.

No debemos olvidar de realizar en el paciente hombre un tacto rectal y un Antígeno Prostático Específico, porque luego del tratamiento con la vacuna la próstata suele presentarse indurada que el P.S.A. se encuentre elevado, lo que nos plantea la duda de si no estamos frente a un neo-

plasma de próstata concomitante.

De lo expuesto y como conclusión podemos decir que el BCG es una terapéutica de gran valor en los pacientes portadores de un tumor superficial de la vejiga y en el CIS, tanto desde el punto de vista profiláctico como curativo, recordar que nos debemos ajustar en la elección de los enfermos, en las indicaciones y contraindicaciones del procedimiento y en una correcta ejecución del mismo para brindar los mejores resultados con los menores riesgos posibles.

BIBLIOGRAFIA

1. Aquilo, F. y col. Intravesical BCG in 200 patients with superficial bladder carcinoma. 22 Cong. Soc. Int. Urol. , 209, 1991.
2. Becich, M. y col. Internalization of bacile Calmette-Guérin by bladder tumor cells. J. Urol. 145: 1316, 1991.
3. Boehle, H. y col. Elevations of cytokines, interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette- Guérin immunotherapy. J. Urol. 144: 59, 1990.
4. Böhle A. y col. Immunohistological findings in patients with bladder carcinoma after intravesical treatment with BCG. 21 Cong. Soc. Int. Urol., 56, 1988.
5. Brosman, S. Experience with bacillus Calmette-Gerin in patients with superficial bladder cancer. U. Urol., 128: 27, 1982.
6. Brosman, S. The use of Bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. J. Urol. 134: 36, 1985.
7. Brosman, S. bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol. Clin. of N. Amer. 19: 557, 1992.
8. Cohelo H. y col. Intracavitary BCG in bladder tumors. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 54, 1988.
9. De Bruyne, F. y col. BCG-RIVM versus mitomycin C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. Urology 31" 21, 1988.
10. Dehabaen, J. y col. Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. J. Urol. 147: 738, 1992.
11. Deresiewicz, R. y col. Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical Bacillus Calmette -Guerin. J. Urol. 144" 1331, 1990.
12. Flamm, J. y col. Adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy in primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Br. J. Urol. 67: 70, 1991.
13. Friedell, G. Solloway, M. Tumores superficiales de vejiga. Elección de la terapia inicial. Cancer 60: 496, 1991.
14. Haaf, E., Catalona W. Detección of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. J. Urol., 136 970, 1986
15. Jakse, G., y col BCG treatment in TIS of the urinary bladder. 22 Cong. Soc. Int. Urol., 209, 1991.
16. Jauhainen, K. y col Immunotherapy (BCG) vs Chemotherapy (MMC) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 54, 1988.
17. Lamm, D. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Clin of N. Amer. 19: 565, 1992.

18. Lamm, D. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin. of N. Amer.* 19:573,1992.
19. Lamm, D., Morales, A. y col Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.* 147: 596, 1992.
20. Martínez Piñero y col. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors *J. Urol.* 116"180, 1976.
22. Morales, A., Nickel, C. Immunotherapy for superficial bladder cancer. *Urol. Clin of N. Amer.* 19:549,1992.
23. Morales, A. Improvements in the use of BCG for superficial bladder cancer. 21 Cong. Soc. Int. Urol., 53, 1988.
24. Morales A. The production of lymphokines following BCG therapy. *J. Urol.* 144: 1246, 1990.
25. Mukamel, E., y Col. Clinical and pathological findings in prostates following intravesica BAsillus Calmette-Guerin instilations. *J. Urol.* 144" 1399, 1990.
26. Oates, R. y col. Granulomatous prostatitis folowing intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.* 140: 751, 1988.
27. Pryor, K. y col. In vitro effects of Bacillus Clmette-Guerin (BCG) and cytokines on bladder cancer. 22 Cong. Soc. Int. Urol. 210, 1991.
28. Sargent, E. y col. Immunotherapeutic alternatives in superficial baldder cancer. *Urol. Clin of N. Amer.* 19: 581, 1992.
29. Schamhart, D. y col. The cytokine netwok during BCG therapy: a model. 22 Cong. Soc. Int. Urol. 210, 1991.
30. Schidt, J. Intravesical BCG for superficial bladder cancer. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 55, 1988.
31. Steg A. y col. Management of superficial tumor and carcinoma in situ of the bladder with intravesical BCG. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 54, 1988.
32. Stricker, P. y col Immune factors and intravesical BCG. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 55, 1988.
33. Suzuki, T. y col. Histological effect of intravesical BCG therapy on transitional cell carcinoma of the bladder. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 55, 1988.