



Trabajos originales

BACILO DE CALMETTE-GUERIN (BCG) EN TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE RECIDIVAS DE TUMORES SUPERFICIALES (Ta-T1) Y CARCINOMA *IN SITU* (Tis) DE VEJIGA

Dres. Bengiό, R. H.*; Olmedo, L.; Colla, R.; Doning, A.; Solarolo, E.**

RESUMEN: La efectividad de la administraci3n endovesical de bacilos de Calmette-Guerin (BCG) en el tratamiento y profilaxis de recidivas de tumores Ta-T1 y Tis de vejiga fue evaluada en un estudio abierto no controlado. Fueron tratados 65 pacientes con una media de seguimiento de 31 meses. La indicaci3n en prevenci3n de recaldas (Ta-T1) mostr3 resultados favorables en el 82 % de los casos y estrecha correlaci3n con el grado celular. En Tis el promedio de control alcanz3 el 66 %, superior al obtenido con agentes antibl3sticos.

El tratamiento de tumores residuales tuvo resultados adecuados en 2/3 de los casos. Los pacientes que recibieron un segundo curso de BCG luego de fracaso inicial, mostraron un 3ndice de respuesta marcadamente inferior al del grupo inicial. La progresi3n de estadio fue modificada, con disminuci3n de incidencia de enfermedad invasiva. BCG tiene indicaci3n absoluta en Tis de vejiga y muestra resultados comparables a los mejores obtenidos con agentes antibl3sticos en las restantes indicaciones. Los efectos colaterales son m3s frecuentes y marcados que con estos 3ltimos.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 60, N3 1, P3g. 13, 1995)

Palabras clave: Vejiga; Carcinoma *in situ*; Tumores superficiales; BCG.

INTRODUCCION

El carcinoma transicional de urotelio es una enfermedad multifocal que puede afectar cualquier segmento del tracto urinario, pero que se encuentra con mayor frecuencia en la vejiga (90 % de los casos). La incidencia en esta 3ltima localizaci3n muestra una gradual progresi3n, asociada sin duda a mayor exposici3n a carcin3genos industriales y al tabaco. No es sorpresivo, por lo tanto, que el c3ncer vesical se constituya en el m3s frecuente del aparato urinario, alcanzando una ocurrencia del 7 % del total de neoplasias en el var3n y del 3 % en la mujer.

De acuerdo con la clasificaci3n por estadios de la UICC⁽¹⁾ basada en la penetraci3n o infiltraci3n local del tumor, nuestro objetivo es la consideraci3n de los tumores de estadios incipientes (Ta-T1) y del carcinoma *in situ* (Tis) de vejiga, que constituyen la modalidad de presentaci3n m3s frecuente (75-80 %). Al estimar las implicancias cl3nicas de la enfermedad superficial, deben considerarse dos interrogantes: el primero concierne a la posibilidad de recidiva local y el segundo, a la progresi3n de estadio. La resecci3n transuretral (RTU) es el abordaje universalmente adoptado para el mantenimiento de los tumores superficiales, proporcionando adecuada resoluci3n al tumor primario, documentaci3n histol3gica de grado de diferenciaci3n y eficiente estadificaci3n. No obstante, la presentaci3n inicial de tumores Ta-T1 ha sido asociada a recidivas en el 40 al 80 % de los casos en los primeros 6-12 meses posteriores a la RTU^(2,3). La existencia de focos multic3ntricos de neoplasia y/o el implante de c3lulas desprendidas del tumor primitivo durante la resecci3n sobre urotelio desnudo o da3ado⁽⁴⁾ son las causas m3s probables de los elevados

* C3tedra de Urolog3a III. Universidad Nacional de C3rdoba

** Departamento de BCG. Instituto Nacional de Microbiolog3a
Dr. Carlos Malbr3n, Buenos Aires

Aceptado para su publicaci3n en setiembre de 1994

promedios de recurrencia, no pudiendo descartarse en alguna instancia la persistencia de lesiones primitivas por exéresis incompleta.

Las sucesivas recidivas reproducen, en general, las características de la lesión inicial, pero en un 5-30 % de los casos, podrá observarse progresión a carcinoma invasivo.

El Tis de vejiga plantea situaciones particulares que obligan a una consideración especial. Es consenso generalizado que su presencia evoca la posibilidad cierta de progresión a carcinoma invasivo⁽⁵⁾, alcanzando ésta en la serie de Althausen un promedio del 80 %.

En algunas instancias la lesión se mantiene sin cambios, pero resulta difícil prever esta posibilidad. No existen dudas de que los pacientes con Tis constituyen un grupo heterogéneo y de que su pronóstico variará según la extensión lesional, la visibilidad endoscópica de la misma, la existencia o no de síntomas (disuria, frecuencia, dolor suprapúbico) y los resultados del monitoreo del epitelio véscico-uretro-prostático. Con todo, los Tis de diagnóstico inicial son candidatos apropiados para terapias conservadoras, reservándose las conductas agresivas para la falta de respuesta al tratamiento inicial.

Con estas perspectivas, el uso de terapéuticas anti-blásticas endovesicales con el objetivo de prevenir la recurrencia de los tumores de bajo grado/estadio, evitar la progresión de los de alto grado y eliminar las lesiones residuales y el Tis, fueron consideradas y puestas en práctica por los urólogos. La publicación efectuada por Morales, Eidinger y Bruce⁽⁶⁾ en 1976, en la cual se comunicaba los resultados favorables obtenidos en 9 pacientes con tumores superficiales de vejiga con el empleo de BCG endovesical, dio lugar a numerosas experiencias que confirmaron la efectividad del método en la referida indicación^(7,8).

Nuestro grupo de trabajo inició su experiencia con BCG en 1986, estableciendo pautas muy precisas en su prescripción. Los pacientes que recibieron el tratamiento presentaban tumores transicionales de vejiga en estadios Ta, T1 y Tis, este último sólo o asociado a los anteriores. En algunos casos coexistían lesiones asociadas (hipertrofia o displasia), que también fueron evaluadas. Nuestro objetivo fue establecer el grado de respuestas favorables obtenidos con esta terapia y a la vez comparar los resultados con los alcanzados con otras formas de terapia endovesical.

MATERIAL Y METODOS

El universo estuvo constituido por 96 pacientes portadores de tumores superficiales (Ta-T1) y Tis de vejiga, de los cuales resultaron evaluables 65 (55 varones y 10 mujeres). Sus edades oscilaron entre 34 y 89 años, con una media de 58 años.

Se trató de un estudio abierto no randomizado y fueron incluidos pacientes con diagnóstico de lesión primaria o con antecedentes de recidivas a tratamientos previos. El diagnóstico y estadificación de los tumores incluyó en todos los casos urograma y/o ecografía, citología de orina, palpación bimanual y resección transuretral de las lesiones con mapeo biopsico con pinza fría del epitelio vesical.

La cepa empleada es la 1173 del Instituto Pasteur de París, preparada inicialmente en concentraciones de 200 mg ($2 \times 10,6$ UV por ml) y posteriormente de 120 mg ($1 \times 10,6$ UV por ml). El protocolo de tratamiento seguido consistió en la instilación endovesical semanal de 1 ml de la suspensión de bacilos diluidos en 60 ml de solución salina, durante 6 semanas, continuando luego con una instilación cada 30 días hasta completar 12 meses. Los pacientes que recidivaron fueron ingresados a un nuevo ciclo de BCG con idéntico esquema al anterior, asignándoseles terapéuticas alternativas en caso de nuevas recaídas.

El grado y estadio de los tumores resecaados previamente a la terapia con BCG se detallan en la Tabla 1.1.

| Estadio | Nº | (%) | Grado | | |
|----------|----|------|-------|----|-----|
| | | | I | II | III |
| Tis | 3 | 4,6 | 1 | 2 | — |
| Ta | 39 | 60 | 27 | 12 | — |
| T1 | 20 | 30,7 | 7 | 10 | 3 |
| Ta + Tis | 1 | 1,5 | — | — | — |
| T1 + Tis | 2 | 3,07 | — | — | — |

Tabla 1.1: *Grado y estadio tumoral previo a BCG*
n = 65 pacientes.

Puede observarse que el total de Tis alcanza a casi el 10 % de la serie, solos o asociados con otras lesiones papilares. Cuarenta y cuatro pacientes (78 %) registraban antecedentes de recidivas tumorales, con un rango entre 1 y 17 recaídas. Treinta y cuatro pacientes (52,3 %) habían recibido algún tipo de tratamiento adyuvante endovesical previo.

El seguimiento se efectuó por medio de citología de orina y citoscopia al término de las primeras 6 semanas y luego con citología bimensual y endoscopia cada 3 meses durante el primer año. En el segundo año, citología trimestral y citoscopia cada 4 meses, espaciándose estos controles a partir del tercer año.

A todos los pacientes con Tis se les efectuó mapeo biopsico vesical en por lo menos tres oportunidades durante el primer año, debido a la necesidad de estricto control para este grupo. Veintitrés pacientes con Ta-T1 también tuvieron control biopsico. El tiempo de seguimiento para estos pacientes estuvo entre los 8 y 65 meses, con una media de 31 meses.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos con BCG en la serie bajo análisis están expuestos en la Tabla 1.2, discriminados según la indicación de tratamiento de Tis, de tumores residuales o como profilaxis de recidiva.

| Tipo lesional | Nº de cursos | Libre de tumor | |
|--------------------------|--------------|----------------|------|
| | | n | % |
| Tis | 1 | 4/6 | 66,6 |
| | 2 | 0/1 | 0 |
| | | 4/6 | 66,6 |
| Tumoral residual (Ta-T1) | 1 | 3/6 | 50 |
| | 2 | 1/3 | 33,3 |
| | | 4/6 | 66,6 |
| Profilaxis (Ta-T1) | 1 | 40/52 | 76,9 |
| | 2 | 3/8 | 37,5 |
| | | 43/52 | 82,7 |

Tabla 1.2: Respuestas a la terapia con BCG
n = 65 (Tis-Ta-T1).

Los mayores índices de efectividad se obtuvieron en la prevención de recaídas (82,7%) , con buenos promedios en el tratamiento del Tis y de tumores residuales. Doce pacientes, en las distintas indicaciones, recibieron un segundo curso de BCG, observándose que las respuestas de este grupo inicialmente no respondedor mostraron resultados marcadamente inferiores a los arrojados con el primer curso.

Correlacionando los pacientes que tuvieron recidiva con el grado tumoral que presentaban al momento de la resección transuretral (Tabla 1.3) puede establecerse una relación directa entre el mayor grado de indiferenciación y la incidencia de recaídas luego de la administración de BCG. Efectivamente, casi el 70% de los tumores que no recurrieron tenían grado I celular, en tanto que del 23% que recidivaron, el 75% poseían grados II y III.

| | Grado | | | | | |
|----------------|-------|------|--------|----|----|----|
| | I | | II-III | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Recurrencia | 12 | 23 | 3 | 25 | 9 | 75 |
| No recurrencia | 40 | 76,9 | 26 | 69 | 14 | 39 |

Tabla 1.3: Correlación grado/recurrencia luego de BCG (Ta-T1) n = 52.

Sorprendentemente, no se observaron diferencias significativas en el índice de recidivas de tumores Ta y T1 que recibieron BCG con indicación profiláctica. No obstante, el estadio tuvo importancia en los casos donde se observó progresión (Tabla 1.4).

| Tipo lesional | n | Progresión | Grado histol. previo | | | |
|---------------|----|------------|----------------------|----|-----|---|
| | | | I | II | III | |
| | n | % | | | | |
| Tis | 6 | 6 | 16,6 | — | — | 1 |
| Ta | 39 | — | — | — | — | — |
| T1 | 20 | 3 | 15 | — | 1 | 2 |
| Total | 65 | 4 | 6,5 | — | 1 | 3 |

Tabla 1.4: Progresión del estadio tumoral luego de BCG.

Cuatro pacientes (6,5%) tuvieron progresión de estadio en el curso de recidivas posteriores al tratamiento con BCG, falleciendo 3 por diseminación neoplásica. Tres de ellos registraron inicialmente lesiones con invasión de la lámina propia (T1) y el restante Tis, con alto grado histológico en todos los casos.

Los efectos colaterales más frecuentes (Tabla 1.5) consistieron en fenómenos de irritación vesical de variado grado de intensidad que se observaron en más del 50% de los casos y en cuadros no bien definidos de dolores articulares y fiebre.

| | n | % |
|------------------------|----|------|
| Polaquiuria y urgencia | 34 | 52,3 |
| Hematuria | 3 | 4,6 |
| Infección | 2 | 3,07 |
| Fiebre | 7 | 10,7 |
| Artralgias | 12 | 18,4 |

Tabla 1.5: Efectos colaterales en la terapia con BCG
n = 65.

Los estados febriles en ningún caso superaron los 38,5° de temperatura, con una duración de 24-48 horas luego de la administración de BCG. La magnitud de los síntomas de irritación vesical obligó a prolongar el intervalo entre las aplicaciones en 5 pacientes, sin discontinuar definitivamente el tratamiento en ningún caso.

DISCUSION

La recurrencia tumoral es uno de los problemas de mayor incidencia y al que se ha tratado de dar respuestas por medio de la terapia endovesical. Los protocolos randomizados con el uso de quimioterapia local contrastada

con placebo o con el empleo de RTU solamente, mostraron una significativa reducción de recidivas cuando se emplearon citostáticos como adyuvancia local. Las series de *Prout*⁽⁹⁾, *Richie*⁽¹⁰⁾, *Bengiò*⁽¹¹⁾, *Huland*⁽¹²⁾, utilizando Thiotepa, doxorubicina y mitomicina C, son coincidentes en demostrar la eficacia de la terapéutica endovesical en esta indicación. No obstante, a pesar de la unanimidad de opiniones respecto de la utilidad del método, existe marcada dispersión en los resultados obtenidos en distintas series para un mismo agente anti-blástico y en las que comparan distintos agentes entre sí.

Desde la comunicación de *Morales y col.*, la BCG ha sido extensamente evaluada en la profilaxis de recidiva y tratamiento de tumores vesicales Ta-T1 y Tis, mostrando las distintas series promedios de efectividad para la primera indicación que van del 68 al 100%^(13, 14, 15). El 82,7% alcanzado en nuestra serie es coincidente con estos registros, los que a pesar de cierta dispersión en sus cifras, sugieren mejor control de recidivas que los obtenidos con los agentes anti-blásticos.

El tratamiento del Tis ha estado sujeto a controversias y recibido una variedad de propuestas terapéuticas. Como se apuntó precedentemente, son reconocidas las características invasivas y la potencialidad letal de este tipo lesional, así como los fracasos de numerosas terapéuticas conservadoras. La RTU y electrofulguración de vejigas con Tis está asociada a resultados desoladores, como lo muestra la serie de *Utz*⁽¹⁶⁾, donde luego del tratamiento los pacientes desarrollaron cáncer invasor en el 73% de los casos y 57% de ellos fallecieron por su enfermedad a los 5 años. Un cierto número de drogas anti-blásticas administradas directamente en vejiga de enfermos con Tis dieron lugar a remisiones completas con un rango del 40 al 74% para adriamicina^(17, 18) y del 35 al 70% para mitomicina C⁽¹⁹⁾, resultados no confirmados por todas las series. *Herr*⁽²⁰⁾ y *Rodrigues Netto*⁽²¹⁾, utilizando vía combinada (vesical y dérmica) para BCG, documentaron una elevada efectividad en el tratamiento de estos pacientes. Estas experiencias y la revisión de otras series^(22, 23) con utilización de administración endovesical, permite concluir que el planteo terapéutico es altamente efectivo, con remisiones completas que van del 70 al 94%. Nuestros resultados, con un índice de efectividad del 66% para esta indicación, son concordantes con aquellos.

Estos reproducibles altos promedios de respuesta han permitido reservar la indicación de cistectomía por Tis a los casos de fracaso de la terapéutica con BCG.

La progresión a enfermedad músculo-invasiva ha sido estimada en un 10% de los tumores Ta, en el 20-30% de los T1 y del 30 al 80% en los^(24, 25) Tis, confirmando la noción de que estos dos últimos grupos constituyen una fracción de alto riesgo que requiere tratamiento suplementario a la RTU. Los resultados de nuestra serie mostraron evolución de estadio en el 16% de los Tis, 15% de los T1 y en ninguno de los pacientes con Ta. Estos resultados reafirman la noción de que BCG modi-

fica significativamente la evolución clínica y patológica de la enfermedad, disminuyendo la incidencia de progresión y demorando la enfermedad invasiva. Toda vez que la progresión a invasión muscular y eventualmente a metástasis está asociada con disminución de supervivencia a 5 años, se puede concluir que la terapéutica provee mejores índices respecto de este parámetro.

La elección de la dosis y la duración del tratamiento es altamente empírica. No obstante, la mayoría de los protocolos recomienda una dosis semanal durante 6 semanas y luego terapia de mantenimiento mensual. *Kelley y Brosman*^(15, 22) han demostrado que fallos en las respuestas a las 6 semanas pueden ser corregidos con un nuevo régimen, debido probablemente a diferencias de competencia inmunológica de los pacientes, a diferencia de la actividad de la BCG utilizada o a la suma de ambos factores. También existe controversia respecto de la utilidad de asociar a la administración endovesical la aplicación intradérmica de BCG. La posición de prescindir de esta última está avalada por no observarse diferencias significativas en las series que aplicaron uno u otro arbitrio, en que la aparición de recidivas tumorales en urotelio no vesical (tracto superior) se observó en pacientes que recibieron BCG intradérmica asociada y presentaban control de la enfermedad vesical y por la incidencia significativa de lesiones vesicales en pacientes PPD positivos.

La actividad antitumoral de BCG ha sido relacionada con mecanismos inmunológicos, pero los mismos aún presentan facetas no bien conocidas. Estudiando diferencias histopatológicas después de BCG, *Guinan*⁽²⁶⁾ propone para ésta un mecanismo de acción dependiente de linfocitos T. *Ratliff* concluye en lo mismo al observar la incapacidad de BCG para eyectar tumores en ratas atímicas sin células T, así como la recuperación de esta habilidad luego de la transferencia de linfocitos T⁽²⁷⁾. La respuesta inflamatoria inducida por BCG difiere cualitativamente y por su duración de la producida por citostáticos, a la encontrada en cistitis no específicas. En este último caso se trata de una respuesta celular polimorfonuclear, mientras que con BCG existe un infiltrado casi exclusivamente conformado por células mononucleares⁽²⁸⁾. Adicionalmente, en la vejiga normal las células citotóxicas T supresoras son predominantes, en tanto que luego de BCG y junto al incremento de mononucleares, se invierte la relación T-helpers/T-supresores con predominio de los primeros.

La secreción de IL2, una citoquina producida durante la proliferación de células T, fue encontrada en orina después de la terapia con BCG. La interleukina 2 y otras citoquinas producidas predominantemente por las células T-helpers tienen acción tumoricida directa y pueden ser la razón de que los pacientes con régimen de BCG se mantengan libres de tumor. En conclusión, una respuesta local inmune de base tanto celular como humoral parece ser responsable de la acción antitumoral de BCG, pero este punto requiere mayor clarificación.

BIBLIOGRAFIA

1. UICC. TNM clasificación de malignant tumors, 3rd. edition. Ed. M. Harmer. Ginebra, 1978.
2. Droller, J. M.: Transitional cell carcinoma, an overview. *Urol. Clin. North Amer.*, 3:519, 1980.
3. Lutzeyer, W.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases: *J. Urol.*, 127:250, 1982.
4. Heney, N. M. y National Bladder Cancer Collaborative Group: Superficial bladder cancer, progression and recurrence. *J. Urol.*, 130:1083, 1983.
5. Utz, D. C.; Farrow, G. M. y Rife, C. C.: Carcinoma in situ of the bladder. *Cancer*, 45:1842, 1980.
6. Morales, A.; Eitinger, D. y Bruce, A. W.: Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116:180, 1976.
7. Brosman, S. A.: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 128:27, 1982.
8. Lamm, D. L.: Prophylaxis for recurrent transitional cell carcinoma. *Urology (supp.)*, 37:21, 1991.
9. Prout, G. R. Jr. y National Bladder Cancer Collaborative Group: Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J. Urol.*, 130:677, 1983.
10. Gannick, M. B.; Schade, D.; Maxwell, B. y Richie, J. P.: *J. Urol.*, 131:43, 1984.
11. Bengiό, R. H. y Grupo Cooperativo Argentino de Cáncer de Vejiga: Intravesical adyamicin (A) for the profilaxis of superficial bladder cancer, 15th International Cancer Congress. Hamburgo (Ger.), 1990.
12. Hulant, H.; Otto, V.; Droese, M. y Kloepel, G.: Long-term mitomycin C instillation after TUR of superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 132:27, 1984.
13. De Kernion, J. B.; Huang, M.; Smith, R. B. y Kaufman, J. J.: The management of superficial bladder tumors and CIS with intravesical BCG. *J. Urol.*, 133:598, 1985.
14. Pansadoro, V. y De Paula, F.: Intravesical BCG in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 138:299, 1987.
15. Brosman, S. A.: The use of BCG in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J. Urol.*, 134:36, 1985.
16. Utz, D. C. y Farrow, G. M.: Cis of bladder. *Cancer*, 45: 1842, 1980.
17. Jakse, G. y Hofstädter, F.: Intravesical doxorubicin in the management of carcinoma in situ of the bladder. *Eur. Urol.*, 6:103, 1980.
18. Etsmyr, F. y Berlin, T.: Intravesical therapy with adriamycin in patients with superficial bladder tumors. *Eur. Urol.*, 6:132, 1980.
19. De Kernion, J. B.; Mukamel, E. y Kaufman, J.: The management of diffuse Cis of the bladder with intravesical therapy, XXth Congress of International Society of Urology Vienna, 1985.
20. Herr, H. W.; Pinsky, C. M.; Melamed, M. R. y Whitmore, W. F.: Long-term effect of intravesical BCG on Cis of bladder. *J. Urol. (II)*, 131:138, 1984.
21. Netto (Jr.) N. R. y D'Ancona, C. A. L.: Bacillus Calmette-Guerin, Immunotherapy in bladder cancer, Immunotherapy of urological tumors. Ed. De Kernion, J. B.; Churchill-Livingstone-London, 1990.
22. Kelley, D. L.; Ratliff, T. L. y Catalona, W. J.: Intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 134: 48, 1985.
23. Steg, A.; Belas, M. y Lelev, C.: Intravesical BCG therapy in patients with superficial bladder cancer. Ed. De Kernion, J. B., Churchill-Livingstone-London, 1990.
24. Antestrom, C.; Johansson, S. y Nilsson, S.: The significance of lamina propria invasion of the prognosis of patients with bladder tumors. *J. Urol.*, 124:23, 1980.
25. Heney, N. M.; Ahmed, S. y Flanagan, M. J.: Superficial bladder cancer; progression and recurrence. *J. Urol.*, 130: 1083, 1983.
26. Guinan, P.; Shaw, M. y Ray, V.: Histopathology of BCG and thiotepa treated bladders. *Urological Research*, 14:211, 1986.
27. Ratliff, T. L.; Guillen, D. y Catalona, W.: Requirement of a thymus-dependant immune response for BCG mediated antitumor activity. *J. Urol.*, 137:155, 1987.
28. Böhle, A.: Effects of local BCG therapy in patients with bladder carcinoma on phenotypes and function of mononuclear cells in immunotherapy of urological tumors. Ed. De Kernion, J. B., Churchill-Livingstone-London, 1990.
29. Haff, E. O.; Catalona, W. y Ratliff, T. L.: Detection of interleukina 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. *J. Urol.*, 136:970, 1986.