

Terapia intravesical con o sin mantenimiento de bacilo de *Calmette-Guerin* en carcinoma transicional T1G3 vesical

Intravesical bacillus *Calmette-Guerin* therapy with or without maintenance in transitional T1G3 bladder carcinoma

Dres. Chernobilsky, V.;
González Morales, M.;
Momesso, A.;
Elsner, B.;
Becher, E.;
Borghi, M.;
Montes de Oca, L.

Introducción: La utilización del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) ha mostrado una acción eficaz en la disminución de la recurrencia y la progresión en carcinomas de alto grado.² Actualmente se discute el régimen más adecuado en el uso de BCG. Es el propósito del presente estudio comparar la evolución a largo plazo y tolerancia en pacientes con carcinoma transicional de alto grado T1G3, tratados mediante instilación intracavitaria de BCG, con o sin mantenimiento.

Material y Métodos: En el Centro de Urología CDU fueron tratados por carcinoma transicional de vejiga con resección transuretral (RTU-V) 213 pacientes entre marzo de 1993 y agosto de 2004. Se evaluaron 56 pacientes (26,17%) con diagnóstico histopatológico de carcinoma transicional T1G3 con o sin carcinoma *in situ* asociado, informados por un mismo patólogo; 22 ingresaron en el esquema de inducción y mantenimiento con BCG, y 19 pacientes fueron tratados solo con inducción de BCG. Ocho pacientes no realizaron tratamiento posterior, 4 fueron tratados con mitomicina y 3 fueron perdidos en seguimiento. El tratamiento de BCG con mantenimiento se realizó según el esquema del *Southwest Oncology Group* (SWOG). Cada semana se registró los eventuales efectos adversos y de haberlos se los clasificó en leves, moderados o severos. Se analizaron los datos con test de *Fisher* para proporciones.

Resultados: Promedio de seguimiento general de 50 meses (6-112). Fueron tratados con mantenimiento de BCG 22 pacientes. Se observó recidiva de la enfermedad en 8 pacientes, tres de los cuales recayeron en dos oportunidades siendo un total de 11 recidivas (50%). Un solo caso progresó a un estadio T2 (4,54%). Diecinueve pacientes fueron tratados solo con seis dosis de BCG, observándose una recidiva en 8 pacientes recayendo dos pacientes en 2 oportunidades, siendo un total de 10 recidivas (52,63%) y progresión en 2 pacientes (10,52%). No se observó diferencia en la recidiva ($p=0,86$) ni en la progresión ($p=0,46$). Al evaluar los efectos adversos se observaron en 24 pacientes, 13 en el grupo de mantenimiento con solo un caso de efecto sistémico severo y 11 en el grupo de inducción con dos casos de toxicidad sistémica severa.

Conclusión: El tratamiento de pacientes con carcinoma transicional T1G3 con BCG es una terapia efectiva en la reducción de las tasas de recidiva y progresión. No encontramos diferencia entre la terapia de mantenimiento o de inducción solamente en las tasa de recurrencia y progresión de la enfermedad. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma superficial de vejiga; T1G3; Terapia con BCG; Terapia de mantenimiento.

Purpose: We retrospectively evaluated the effects and results of treatment with or without maintenance BCG therapy in patients with transitional T1G3 bladder carcinoma.

Material and Methods: 56 patients with transitional T1G3 carcinoma were evaluated and treated with BCG for six consecutive weekly instillations. The patients in maintenance group therapy were administered three consecutive weekly instillations in months 3,6,12,18,24,30,36 later. (SWOG) We analysed the recurrence, progression and side effects.

Results: Twenty two patients were treated with maintenance and 19 without maintenance therapy, after a median follow up of 50 months (6-112). In the first group 8 patients, 3 in two times, had recurrence (50 %) and one patient (4,54%) has progression. In the second group 8 patients, 2 in two times had relapse (52,63) and two patients had progression (10,52). $p=0,86$ and $p=0,46$. 65,8% of the patients received all the scheduled maintenance instillations. During the induction therapy 11 patients had symptoms of toxicity, but only one was severe adverse effect. During the maintenance therapy 13 patients had side effects, two was severe systemic reactions.

Conclusion: Intravesical BCG reduces the risk of recurrence and progression in patient with transitional T1G3 bladder carcinoma. Our study suggest no difference into induction or maintenance therapy in short terms results. The side effects were similar in two groups.

KEYWORDS: Superficial bladder cancer, T1G3, BCG therapy, Maintenance therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer vesical es el 4º tumor más frecuente en hombres y el 8º en mujeres, siendo unas de las 10 primeras causas de muerte por enfermedades neoplásicas en los Estados Unidos de Norteamérica. Aproximadamente el 90% corresponde a carcinoma transicional y de éstos, el 70% es diagnosticado como superficial. Las tasas de recurrencia oscilan entre el 50 y 80% y la progresión entre el 15 y 40%, dependiendo del grado tumoral y su localización en la mucosa o en la lámina propia.¹ La utilización del bacilo de *Calmette-Guerin* (BCG) descrito inicialmente por *Morales y cols.* en 1976 ha mostrado una acción eficaz en la disminución de la recurrencia y la progresión en carcinomas de alto grado.² Actualmente se discute el régimen más adecuado en el uso de BCG. Es el propósito del presente estudio comparar la evolución a largo plazo y tolerancia en pacientes con carcinoma transicional de alto grado T1G3, tratados mediante instilación intracavitaria de BCG, con o sin mantenimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Centro de Urología CDU fueron tratados por carcinoma transicional de vejiga con resección transuretral (RTU-V) 213 pacientes entre marzo de 1993 y agosto de 2004. Se evaluaron 56 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma transicional T1G3 con o sin carcinoma *in situ* asociado, informados por un mismo patólogo (BE).

La evaluación inicial consistió en una anamnesis detallada, así como un examen físico completo, con análisis de sangre y orina, incluyendo este último una muestra para citología (PAP).

La RTU-V se realizó en todos los casos en forma completa tomando una muestra profunda del lecho a fin de evaluar la capa muscular propia. A continuación se solicitó urocultivo. De ser éste positivo se medicó con antibioticoterapia específica hasta negativizarlo.

Veintidós pacientes ingresaron en el esquema de inducción y mantenimiento con BCG, y 19 pacientes fueron tratados sólo con inducción de BCG. Ocho pacientes no realizaron tratamiento posterior, 4 fueron tratados con mitomicina y 3 fueron perdidos en seguimiento. Las razones por las cuales un grupo de pacientes no realizó tratamiento se debió en 6 casos por negativa del individuo y en dos casos por tardanza en los trámites de la cobertura social.

El tratamiento de BCG con mantenimiento se inició entre la cuarta y sexta semana posterior a la resección, con urocultivo negativo, según el esquema del *Southwest Oncology Group* (SWOG), comenzando con una inducción semanal por el lapso de seis semanas de 120 mg ($10,5 \pm 87, 108$) diluida en 50 ml de solución salina.³ Se indicó contener la micción por un período aproximado de dos horas. Cada semana se registró los eventuales efectos adversos y de haberlos se los clasificó en tres categorías: 1) *Leve* (no requirió medicación específica): sintomatología irritativa urinaria menor a 48 horas de evolución que no impide la actividad habitual; febril-

cula; hematuria leve. 2) Moderada (requirió medicación específica o isoniacida): síntomas irritativos mayores a 48 hs. de evolución que interfieren en la actividad habitual, fiebre > 38°C y < 39,5°C, hematuria moderada con coágulos, reacciones alérgicas. 3) Severa (requirió internación): hematuria severa que precisó hemoderivados, BCG-ítis, SIRS o sepsis.

Concluida la inducción de seis semanas se programó una cistofibroscoopia bajo anestesia general, con toma de biopsias randomizadas de la mucosa vesical y PAP.

Aquellos pacientes que no realizaron mantenimiento fueron seguidos mediante cistofibroskopias con anestesia uretral trimestralmente los primeros dos años, y semestralmente los subsiguientes.

Para el grupo tratado con mantenimiento de BCG, éste consistió en instalaciones semanales por tres semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. Al mes de cada fin del ciclo se practicó nueva cistofibroscoopia con toma de PAP. Todos los ciclos se realizaron con urocultivo negativo. Nuevamente se consignaron los eventuales efectos adversos.

Para ambos grupos fue considerada recaída la presencia de células neoplásicas en las biopsias vesicales o en eventuales re-resecciones ante la sospecha de neoformaciones vesicales o PAP positivo. Ante la presencia de una neoplasia se indicó un nuevo ciclo de inducción con seis dosis de BCG.

Análisis estadístico: Se analizaron los datos con test de Fisher para proporciones. Software STATA 8.0.

RESULTADOS

Fueron evaluados 56 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma transicional T1G3 representando el 26,17% de todas las resecciones vesicales. El promedio de seguimiento general fue de 50 meses (6-112). La edad promedio fue 65,32 años (49-81), siendo la distribución por sexo de 51 hombres y 5 mujeres. Presentaban antecedentes de tabaquismo 45 pacientes (80,36%). En 11 casos se observó multiplicidad de neoformaciones. Se diagnosticó CIS asociado en 11 pacientes.

Fueron tratados con mantenimiento de BCG 22 pacientes, con un seguimiento medio de 47,86 meses (6-100). Se observó recidiva de la enfermedad en 8 pacientes, tres de los cuales recayeron en dos oportunidades siendo un total de 11 recidivas (50%). Las recidivas se presentaron en su mayoría antes de finalizar el primer año de tratamiento, 8 de 11 (72%). En un solo caso se observó progresión a un estadio T2 (4,54%).

En contraposición, 19 pacientes fueron tratados só-

lo con seis dosis de BCG, siendo el seguimiento medio de 52,73 meses (6-112), observándose una recidiva en 8 pacientes recayendo dos pacientes en 2 oportunidades, siendo un total de 10 recidivas (52,63%) y una progresión en 2 pacientes (10,52%). La recidiva también en este grupo se observó mayoritariamente en el primer año, 7 de 10 (70%).

Al comparar ambos grupos, no se observa diferencia en cuanto a la recidiva de la enfermedad ($p=0,86$) ni en cuanto a la progresión ($p=0,46$).

Al evaluar los efectos adversos éstos se observaron en 24 pacientes (58,53%). Hallamos dos pacientes (4,87%) con cuadros catalogados como severos, que requirieron internación, isoniacida y en un caso lavado vesical para evacuar un molde de coágulos. En tres casos (7,31%) se observó sintomatología moderada, medicándose con isoniacida, y en 19 pacientes (46%) se presentó una sintomatología leve de resolución espontánea o con oxibutinina. (Gráfico 1).

Trece pacientes se encontraban en tratamiento con mantenimiento y 11 sólo con inducción. No hay diferencias estadísticas en cuanto a los efectos adversos entre ambos grupos. Concluyeron el tratamiento propuesto el 65,8% de los pacientes.

DISCUSIÓN

Es conocido el potencial de recidiva y progresión de los carcinomas transicionales de alto grado, así como la importancia de la infiltración de la lámina propia en el pronóstico de la enfermedad. Las instilaciones con BCG constituyen actualmente el tratamiento de primera línea en carcinomas T1G3, obteniendo respuestas de hasta un 70%.⁴⁻¹¹ Sin embargo, aún no queda del todo claro cuál debe ser el régimen de tratamiento con BCG a fin de obtener los mejores resultados.

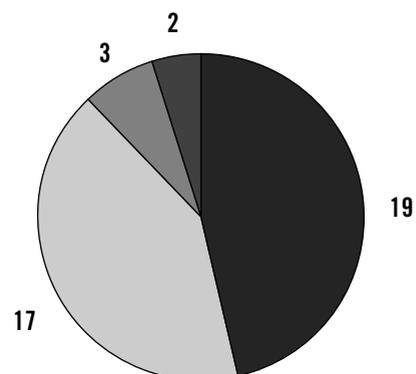


Gráfico 1. Efectos adversos: ausente 17, leve 19, moderado 3, severo 2.

Lamm y cols. en el *Southwest Oncology Group Study*, han propuesto una modificación al régimen inicial de Morales y cols., el cual consiste en una inducción de seis ciclos de BCG seguido por un mantenimiento a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses, de tres instilaciones cada uno.³ Debemos evaluar con cuidado los beneficios y riesgos de este tipo de terapia continua. Distintos autores han publicado en la literatura sus experiencias. En su publicación original el estudio del SWOG, prospectivo randomizado, compara 384 pacientes divididos en dos cohortes, con y sin mantenimiento de BCG, con un seguimiento mayor a 10 años, observando una ausencia de recurrencia de 76,8 vs. 35,7 meses respectivamente, un menor número de progresión y una sobrevida a los 5 años de 83% vs. 78%. No se registraron casos de toxicidad severa, pero sólo el 16% de los pacientes completaron en forma íntegra el esquema de mantenimiento.³

En noviembre de 2002 se publicó un metaanálisis sobre 24 estudios y 5.456 pacientes con carcinoma superficial de vejiga y tratamiento con BCG. Concluye este análisis que el tratamiento con BCG con algún tipo de mantenimiento resulta en una reducción del riesgo de progresión de 37%.¹² Nosotros no hemos encontrado diferencias en cuanto al tratamiento utilizado. Esta diferencia con las citadas publicaciones podría deberse a la necesidad de un mayor número de pacientes a evaluar por nuestro Centro.

En cuanto a las tasas de recurrencia, oscilan entre 16 a 50%, y las tasas de progresión de 7 a 22%.^{4-11,13-14} Nosotros hemos encontrado una recurrencia del 50 y 52,63% en el grupo tratado con mantenimiento y en el grupo de BCG solamente, respectivamente siendo estos valores similares a reportes con valores elevados de recidiva. En contraposición sólo hemos encontrado una progresión del 4,54 y 10,52% respectivamente, equiparándose a los reportes más bajos.

En cuanto a los efectos adversos hemos hallado un 58,53% de pacientes sintomáticos. Sin embargo, sólo un 12% correspondieron a cuadros moderados o severos. Estos valores son inferiores a reportes de otros autores.¹⁴⁻¹⁵ No encontramos a su vez diferencia estadística entre los grupos de tratamiento estudiado.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de pacientes con carcinoma transicional T1G3 con BCG es una terapia efectiva y segura, con escasos efectos adversos severos. No encontramos diferencia entre la terapia de mantenimiento o de inducción solamente en las tasas de recurrencia y progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Messing, E. M. y Catalona, W.J.: Urothelial tumors of the urinary tract. En: Campbell's Urology 7th ed. Editado por P.C Walsh y Cols. Philadelphia: W.B Saunders C. 1998.
2. Morales, A. y cols.: Intracavitary bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 116: 180-183, 1976.
3. Lamm, D. L.; Blumenstein, B. A.; Crawford, E. D y cols.: Maintenance bacillus Calmette Guerin immunotherapy for recurrent Ta T1 and CIS transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.*, 163: 1124-1129, 2000.
4. Herr, H. W.; Waringer, D. D. y cols.: Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10 year follow-up. *J. Urol.*, 147: 1020, 1992.
5. Herr, H. W.; Laudone y cols.: Bacillus Calmette Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J. Clin. Oncol.*, 6: 1450, 1988.
6. Pansadoro, V.; Emilliozzi, P. y cols.: Bacillus Calmette Guerin in the treatment of stage T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder long term results. *J. Urol.*, 154: 2054, 1995.
7. Baniél, J.; Grauss D. y cols.: Intravesical bacillus Calmette Guerrin treatment for stage T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 52: 785, 1998.
8. Leuret, T.; Gaudes F. y cols.: Low dose BCG instillations in the treatment of stage T1G3 bladder tumors: recurrence progression and success. *Eur. Urol.*, 34: 67, 1998.
9. Hurle, R.; Losa A. y cols.: Intravesical bacille Calmette Guerin in stage T1G3 bladder cancer therapy: a 7 year follow-up. *Urology* 54: 258, 1999.
10. Coplen, D. E.; Marcus, M. D. y cols.: Long Term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6 week courses of intravesical bacillus Calmette Guerin analysis of possible predictors of response free of tumor. *J. Urol.*, 144: 652, 1990.
11. Patard, J. J.; Moudouni S. y cols.: Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology* 58: 551, 2001.
12. Richard, J.; Lamm, D. L. y cols.: Intravesical bacillus Calmette Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol.*, 168: 1964-1970, 2002.
13. Peyromaure, M.; Guerin, F. y cols.: Intravesical bacillus Calmette Guerin therapy for stage T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence progression and survival in a study of 57 patients. *J. Urol.*, 169: 2110-2112, 2003.
14. Kolodziej, J.; Dembowski, R. y cols.: Treatment of high risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette Guerin therapy: preliminary results. *BJU*, 89: 620-622, 2002.
15. Saint, F.; Irani, J. y cols.: Tolerability of bacille Calmette Guerin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 57: 883-888, 2001.

COMENTARIO EDITORIAL

Se realiza un análisis sobre 56 pacientes con un período de control de 11 años, un número importante y largo período de seguimiento le dan real valor al trabajo.

En la evaluación dentro de los estudios solicitados no se mencionan pruebas funcionales hepáticas, como tampoco se menciona si se realizaron Tests de Alergia Cutánea PPD, que consideramos de gran valor.

Material y métodos

El tratamiento con inducción y seguimiento y el de inducción con seis dosis sin seguimiento, fueron evaluados.

En nuestra experiencia, luego de evaluar los diversos seguimientos optamos por la inducción de seis semanas y una nueva instilación cada seis meses en ausencia de enfermedad, basándonos en lo que da en llamarse la memoria inmunológica, que sería reactivada con la instilación de los seis meses.

En cuanto a los tratamientos intensivos, se debe tener en cuenta que se puede incrementar la toxicidad y disminuir la reacción inmunológica.

Efectos adversos

Los autores presentan 24 casos; 19 con sintomatología leve, 3 con tratamientos con isoniácida y 2 severos con internación.

He mencionado en la evaluación del paciente el Test cutáneo PPD de suma importancia. El grado de positividad nos permitirá vislumbrar la acción y las probables complicaciones de la BCG intravesical.

A saber:

Con Test positivo cutáneo de menos de 2 cm (que demuestra alergia tuberculínica), el tiempo límite de enfermedad era más prolongado y, en muchos casos, no se observaron recidivas.

Si la reacción cutánea era mayor de 2 cm, ya nos hacía poner en guardia, dado que podría, por hiperergia, dar síntomas mayores con complicaciones que podrían llegar a BCGítis que podría llegar a ser sistémica, pudiendo derivar en serios problemas hepáticos, como así también francas hematurias. En este caso, al inicio de los primeros síntomas se suspende el tratamiento y se pasa a otra droga alternativa.

Puede observarse también que la reacción cutánea PPD puede hacer negativa en la evaluación, la cual se positiviza con el tratamiento intravesical de BCG. Lo cual habla de la efectividad que puede tener la BCG.

En cuanto a las recidivas, coincidimos en los tiempos, principalmente de los casos de tumores múltiples.

En los tumores T1 G3 el diagnóstico anátomo-patológico oscila entre el 35 y el 50% de error, según la bibliografía. Está motivado por la poca profundidad del corte en la RTU y la acción del calor en el corte que está en relación con la intensidad del mismo, donde se producen necrosis celulares que dificultan el diagnóstico.

Respecto de las conclusiones, considero es la justa. La BCG es la más efectiva de los tratamientos endovesicales.

No tenemos, todavía, la medicación ideal, ya que para ello debería cumplir:

- Efectividad 100%
- Fácil aplicación
- Sin efectos adversos
- Económico

El tiempo dirá.

A los expositores, considero el trabajo bueno y los aliento para continuar en la investigación.

DR. ELVIO OMAR SOLDANO
Ex Presidente de la S.A.U.