

## **BCG endovesical en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga: evaluación preliminar crítica (\*)**

Dres. PUSARELLI, S.; DENES, E.; ABUCHAIBE, L. E.; CARRA, S.; HASAN, K. A.; CRESPO, J.; FAURE, P. E. (\*\*)

**RESUMEN:** En una comunicación preliminar los autores encuentran resultados similares a los presentados por otros, respecto a la utilidad de la instilación de BCG endovesical en el tratamiento del carcinoma vesical superficial

(Rev. Arg. de Urología, Vol. 56, Pág. 000, 1991)

Palabras clave: **Vejiga - Carcinoma superficial - BCG endovesical**

### **INTRODUCCION**

El carcinoma transicional superficial de vejiga es una patología frecuente, con una tasa de recurrencia que oscila entre el 62,5% y el 85%. Desde que Morales y col. en 1976 propusieron por primera vez el uso de la BCG en la profilaxis y tratamiento de las neoplasias superficiales de vejiga, varias experiencias clínicas confirmaron su utilidad. Se han utilizado por lo menos siete preparaciones diferentes de manera exitosa, no habiéndose definido aún el protocolo de tratamiento óptimo ni tampoco con exactitud los mecanismos de acción involucrados en su eficacia antitumoral.

En 1980, Lamm, Camacho y asociados reportaron el primer estudio prospectivo y randomizado que confirma el valor de la aplicación endovesical de BCG con el objeto de reducir las recurrencias tumorales. A partir de allí existen en la literatura numerosos estudios randomizados prospectivos y controlados, comparando la eficacia de la misma con respecto a los citostáticos como thiotepa o doxorubicina y/o sus combinaciones, confirmando la superioridad de la BCG. Presentamos los resultados preliminares obtenidos a partir de un estudio prospectivo no controlado acerca de la

utilización de la BCG endovesical en el tratamiento del carcinoma transicional superficial de vejiga y en la profilaxis de las recidivas, llevado a cabo por los médicos residentes en el Servicio de Urología de Hospital Italiano de Buenos Aires.

### **MATERIAL Y METODOS**

Se reclutaron para el estudio 80 pacientes en el período comprendido entre enero de 1988 y junio de 1991, 55 de sexo masculino y 25 de sexo femenino. La edad promedio de la población en estudio fue de 63 años.

Los criterios de inclusión en el protocolo consistieron en los siguientes:

- pacientes con carcinoma transicional de vejiga, primarios o recidivados, estadios pTa (confinados a la lámina propia), pT1 (infiltrante de la lámina propia), pTis (carcinoma in situ).
- resección transuretral completa.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes.

- sospecha o evidencia de tuberculosis.
- sospecha o evidencia de inmunodeficiencia.

(\*) Trabajo premiado en la Jornadas para Residentes de Urología, realizadas en el Hospital de Comunidad de Mar del Plata, entre el 8 y 10 de agosto de 1991.

(\*\*) Servicio de Urología Hospital Italiano de Buenos Aires, 1991.

Los pacientes comenzaron el plan de instilaciones en las tres semanas siguientes a la resección transuretral. El mismo consistió en 15 aplicaciones en total, iniciándose con una instilación semanal durante el primer mes, siguiendo con una mensual hasta completar doce meses de tratamiento. Se utilizaron frascos-ampolla provistos por el Instituto Malbrán de Buenos Aires, conteniendo 120 mg de vacuna BCG cepa Pasteur. Se instiló mediante un catéter K30 transuretral el contenido de cada ampolla en la vejiga, previa dilución en 60 ml de solución fisiológica estéril, con un tiempo mínimo de retención de 2 horas.

Los pacientes fueron seguidos trimestralmente durante el primer año con cistofibroscopia más citología exfoliativa urinaria, y semestralmente durante los meses siguientes mediante los mismos procedimientos. En aquellos casos en que se presentaron recidivas antes de totalizar el plan de 15 instilaciones, las mismas fueron documentadas y registradas, pero los pacientes fueron posteriormente retirados del estudio. De los 80 pacientes reclutados inicialmente, se evaluaron finalmente 65; de los 15 restantes, 5 fallecieron por causas no relacionadas, 2 suspendieron el tratamiento por efectos adversos severos (1 orquitis, 1 cistitis hemorrágica) y los 8 restantes abandonaron precozmente el plan por propia iniciativa.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 13 meses con un seguimiento máximo de 40 meses. Para el análisis estadístico de las diferentes covariables, en relación al número de recidivas sobre el total de pacientes, se utilizó un método no paramétrico (prueba de chi cuadrado), tomando como estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

Para el cálculo del porcentaje de pacientes libres de recurrencia y el diseño de la curva de supervivencia actuarial se utilizó el método de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

De los 65 enfermos evaluados solamente el 7% tuvieron progresión de la enfermedad, definida ésta como un incremento del estadio tumoral. No obstante solamente en un caso se observó la conversión a tumor infiltrante de la capa muscular. Veintitrés pacientes (35,4%) tuvieron recurrencias de la enfermedad, de los cuales 20 (30,8% del total) las experimentaron antes de los doce meses de haber comenzado el tratamiento. La mediana de aparición de las recurrencias fue de aproximadamente 4 meses posteriores al inicio de las instilaciones.

Se compararon a continuación el número de recidivas sobre el total de pacientes en función de las siguientes covariables:

1. tumor primario o recurrente;
2. tamaño tumoral;
3. estadio tumoral;
4. grado tumoral;
5. uni o multicentricidad tumoral.

El análisis de los resultados obtenidos, que se exhiben

en las figuras 1 a 5, arroja que en nuestro estudio sólo existieron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes portadores de tumores mayores a 2 cm respecto de aquellos portadores de tumores menores a 2 cm en relación al porcentaje de recidivas observado.

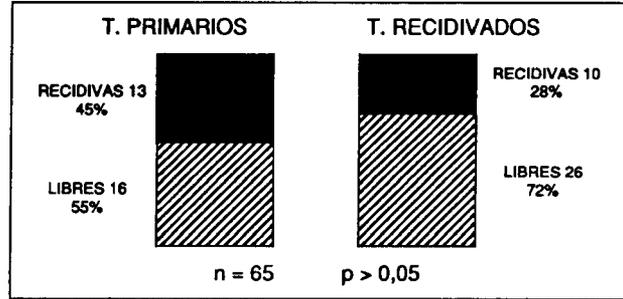


Figura 1

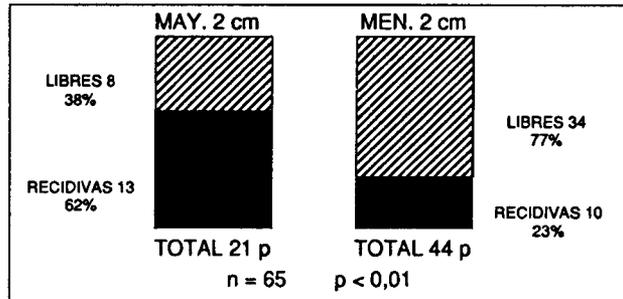


Figura 2

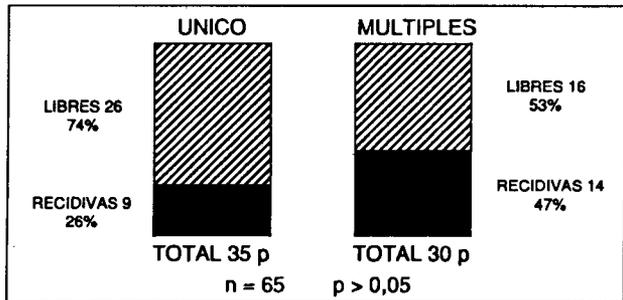


Figura 3

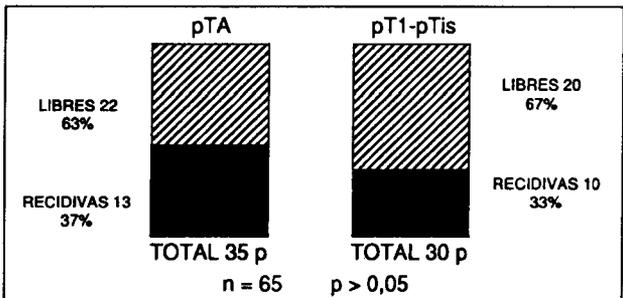


Figura 4

	GRADO I	GRADO II	GRADO III
Rec.	6	15	2
Libre	18	17	7
Total	24	32	9

n = 65, p > 0,05

Figura 5

Se confeccionó además una curva de porcentaje de enfermos libres de recurrencias en función del tiempo de seguimiento en meses según el método de Kaplan-Meier, observando que el porcentaje de enfermos libres de recidiva a los 12 meses es cercano al 62% y que el mayor porcentaje de recidivas ocurrió en el primer semestre de tratamiento, disminuyendo en los meses siguientes la tasa de recidiva, lo que se ve expresado en la horizontalización de la curva (Figura 6).

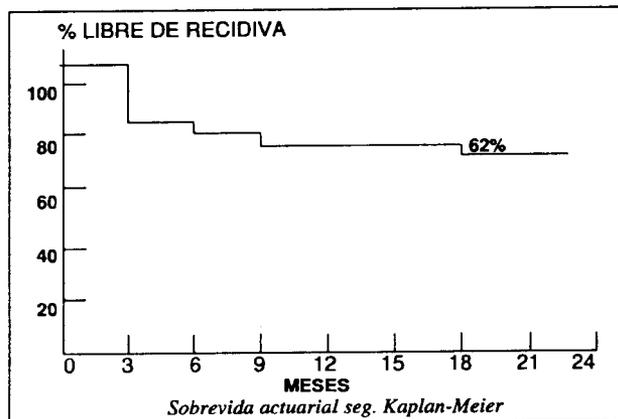


Figura 6

## DISCUSION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En variados estudios la administración endocavitaria de BCG ha mostrado ser segura y efectiva en la prevención de las recurrencias de los carcinomas transicionales superficiales de vejiga, aumentando el intervalo libre de enfermedad y el número de recidivas, aún cuando no exista acuerdo unánime acerca de la dosis óptima, intervalo de dosis y duración del tratamiento.

La mayoría de los reportes asigna un porcentaje de respuestas que oscila entre el 56 y 79 por ciento. Algunos autores atribuyen una eficacia todavía mayor, superando el 90%, existiendo otros bastante menos alentadores que oscilan el 38%. Las razones de estas discrepancias se encuentran relacionadas casi con seguridad con los diferentes criterios de inclusión, tipos de protocolo y vacuna utilizada, definiciones de respuesta y tiempo de seguimiento considerados en cada caso.

Teniendo en cuenta estas variables y asumiendo que éste es un estudio preliminar, con un período de seguimiento limitado y sin grupo control, los resultados obtenidos en cuanto a progresión y recurrencias son comparables a los hallados en la literatura.

En el Congreso Argentino de Urología de 1990 nuestro Servicio presentó un reporte con los resultados obtenidos con los primeros veinte pacientes ingresados al protocolo hasta 1989. En aquella oportunidad, el análisis preliminar de los datos arrojó un porcentaje que superaba el 80%. No obstante, en esta serie ampliada con mayor número de casos

reclutados y mayor período de seguimiento, el porcentaje de recidivas fue del 35,4%, haciendo hincapié en que la gran mayoría de las mismas ocurrieron en el primer semestre posterior al inicio del tratamiento. Además, aquellos pacientes que no las experimentaron en ese período, tuvieron un riesgo relativo menor de recurrencia tumoral en los próximos meses.

Existiría presumiblemente entonces, un grupo de pacientes bastante elevado, que serían refractarios al tratamiento con BCG. Este hecho ha sido reportado en la literatura (Catalona y col. 1987 y 1988), y se piensa además que muchos de estos desarrollarían en el futuro progresión de la enfermedad, hecho que no se corroboró hasta ahora con nuestra cohorte de enfermos.

Esto demuestra la necesidad de desarrollar indicadores pronósticos adecuados con especificidad y sensibilidad suficientes para identificar en forma temprana a los no-respondedores con el objeto de instaurar precozmente terapéuticas alternativas.

Muchos factores han sido involucrados como predictivos de la respuesta a la BCG; éstos incluyen antecedentes de recidivas, grado, estadio y tamaño tumoral, uni o multifocalidad, intradermorreacción, formación de granuloma vesical, análisis cromosómico, identificación de antígenos de membrana y últimamente la identificación de poblaciones celulares con patrones alterados de proliferación mediante citometría de flujo o marcación con anticuerpos monoclonales murinos.

Los resultados descriptos en la literatura son diversos, pero la historia natural de la enfermedad (Heney y col. 1983, Lutzeyer 1988) muestra que los tumores superficiales de alto grado, gran tamaño, con invasión de la lámina propia, asociación con Ca *in situ*, citología positiva y multicéntricos, están asociados con disminución del intervalo libre de recurrencias y con un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad.

Un reporte de Torrence y col. de 1988 descarta el valor pronóstico de la intradermorreacción y de la formación de granulomas en un grupo de pacientes tratados con BCG por tumores superficiales de vejiga, así como el número de recidivas previas, el grado y el estadio tumoral. En nuestra serie existió una correlación entre porcentaje de recidivas y tamaño tumoral, pero el análisis del resto de las covariables no mostró significancia estadística.

Es altamente probable que existan muchas otras covariables en juego, desconocidas o no evaluadas, que influyan fuertemente en el pronóstico de los pacientes y en los resultados de la terapéutica instituida.

Como ejemplo de ello, los estudios recientes con citometría de flujo en pacientes tratados con BCG por Ca superficial han mostrado resultados promisorios en la identificación de pacientes no-respondedores.

Aún así existe un porcentaje de falsos positivos en razón de la respuesta inflamatoria específica inducida por la vacuna.

Hasta ahora no existe ningún método de exactitud comprobada que identifique esta subpoblación de pacientes.

---

## CONCLUSIONES

---

Los porcentajes preliminares de progresión y recurrencias obtenidos son comparables a la experiencia mundial, presumiendo la existencia de un subgrupo de pacientes no-respondedores a la BCG que tendrían en común factores

pronósticos desconocidos o no evaluados en este estudio. Estos pacientes experimentan precozmente recidivas tumorales con baja tasa de progresión, en su mayoría dentro del primer semestre de tratamiento. Aquellos enfermos libres de recidiva luego de este período, probablemente tengan un menor riesgo relativo de desarrollar una recidiva tumoral.

Para confirmar estas conclusiones es necesario un estudio posterior con mayor tiempo de seguimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Morales y col.: Intracavitary BCG in the treatment of bladder carcinoma. *J. Urol.* 116:180, 1976.
2. Lamm y col.: BCG immunotherapy for bladder carcinoma. *J. Urol.* 134:40, 1985.
3. Herr y col.: Effects of BCG on Ca in situ of the bladder. *Cancer* 51:1323, 1983.
4. Brosman y col.: The use of BCG in therapy of bladder carcinoma. *J. Urol.* 134:36, 1985.
5. Torrence y col.: Prognostic factors in patients treated with intravesical BCG for superficial bladder cancer. *J. Urol.* 139:941, 1988.
6. Tejerizo et al.: BCG a bajas dosis en la terapia de las neoplasias superficiales vesicales. *Arch. Esp. Urol.* 43.5:503, 1990
7. Catalona y col.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.* 137:220, 1987.
8. Parman y col.: Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of sup. bladder cancer. *J. Urol.* 142:285, 1989.
9. Catalona y col.: Prognostic factors in patients treated with intravesical BCG for superficial bladder carcinoma. *J. Urol.* 139, 1988.
10. Heney y col.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J. Urol.* 130:1083, 1983.
11. Lutzeyer y col.: Natural history of low and high risk superficial bladder tumors. *J. Urol.* 139, 1988.
12. Pusarelli et al.: BCG endovesical en los tumores superficiales de vejiga. Congreso Argentino de Urología 1991.
13. M. Piñero y col.: BCG vs. doxorubicin vs. thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with sup. bladder cancer. *J. Urol.* 143:502, 1990.
14. Hertland et al.: Comparison of different schedules of instillations in patients with sup. bladder Ca: final evaluation of a prospective multicenter study with 419 patients. *J. Urol.* 144:69, 1990.
15. Herr et al.: Progression of T1 bladder tumors after intravesical BCG. *J. Urol.* 145:40, 1991.
16. Netto, R. y col.: Oral or intravesical BCG immunoprophylaxis in sup. bladder Ca. *J. Urol.* 145:498, 1991.