



RINCÓN DEL RESIDENTE

El bacilo de Calmette-Guérin como inmunomodulador en el cáncer de vejiga

Luis Gabriel Vázquez-Lavista,* Christian Haydeé Flores-Balcázar,** Luis Llorente***

* Residente de Urología. ** Residente de Medicina Interna.

*** Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**The bacillus Calmette-Guérin
as immunomodulator in bladder cancer.**

ABSTRACT

The bacillus Calmette-Guérin (BCG) is regarded as the most successful immunotherapy against superficial bladder carcinoma recurrences to date. BCG intravesical therapy for superficial bladder cancer has shown its efficacy and advantage over classical therapeutic strategies. This efficacy is based on complex and long lasting immune activation. The initial step is the binding of mycobacteria to the urothelial lining, which depends on the interaction of a fibronectin attachment protein on the bacteria surface with fibronectin in the bladder wall. Granulocytes and other immunocompetent mononuclear cells became attracted to the bladder wall and a cascade of proinflammatory cytokines sustains the immune response. In the bladder wall a largely TH1 based cytokine milieu and granuloma-like cellular foci are established. Within this scenario, the most important effector mechanisms might be the direct antitumor activity of interferons and the cytotoxic activity of NK cells. Current treatment consists of an induction phase of 6 weeks and a maintenance dose schedule of 3 weeks every three months up to 36. The majority of patients present adverse events related to dose administration due to bladder inflammatory response and on only a few occasions, there are mayor complications like granulomatous prostatitis. Among all the neoplasms only in superficial bladder cancer the BCG is proved to be effective.

RESUMEN

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es considerado como la inmunoterapia más exitosa en contra del carcinoma de vejiga superficial recidivante hasta la fecha. La terapia intravesical con el BCG para el cáncer superficial de vejiga ha mostrado su eficacia y ventaja sobre otras estrategias terapéuticas; esta eficacia está basada en una compleja y larga duración de la activación inmunológica. El paso inicial es la unión de la micobacteria al urotelio, la cual depende de la interacción con la fibronectina de la bacteria con la fibronectina del urotelio. Los granulocitos y otras células mononucleares inmunocompetentes son atraídos hacia la pared vesical, así activando una cascada inmunológica a través de secreción de diversas citocinas, quienes estimulan a las células asesinas naturales (NK) activadas por el BCG, las cuales son capaces de diferenciar células neoplásicas y del epitelio urinario normal. En la pared vesical se encuentra un medio ambiente de citocinas principalmente del tipo TH1 y se forman focos celulares similares a granulomas. Dentro de este escenario los mecanismos efectores más importantes parecen ser la actividad antitumoral directa de los interferones y la actividad citotóxica de las células NK. El tratamiento actual consiste en la administración intravesical del bacilo en una primera fase de inducción de seis semanas y posteriormente dosis de mantenimiento cada tres meses hasta los 36 meses. La mayoría de los pacientes presentan efectos adversos locales secundarios a la reacción inflamatoria y en un porcentaje muy pequeño se presentan complicaciones mayores como prostatitis y orquiepididimitis granulomatosa. De entre todas estas neoplasias sólo en el cáncer superficial de vejiga se han demostrado resultados satisfactorios con el empleo del BCG.

Key words. Bacillus Calmette-Guérin. Immunotherapy. Bladder cancer.

Palabras clave. Bacilo de Calmette-Guérin. Inmunoterapia. Cáncer de vejiga.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más común en el hombre y el undécimo en la mujer.¹ Su trata-

miento inicial suele ser la resección transuretral que permite la valoración histológica i.e., el grado de anaplasia y la asignación de estadio, de acuerdo con la presencia o ausencia de compromi-

so del músculo. La resección generalmente es efectiva; la recurrencia del tumor, sin embargo, es muy alta. El potencial de desarrollo del tumor o la progresión misma, requiere de un reconocimiento temprano. Dentro de los factores de riesgo de progresión los más importantes son el alto grado de anaplasia, la multifocalidad al momento que se presenta el cáncer, la presencia de carcinoma *in situ* y el tamaño inicial del tumor.

La inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se emplea en el cáncer superficial de células transicionales de vejiga (TCC, por sus siglas en inglés) por tres razones:

1. Tratar el carcinoma *in situ*.
2. Reducir el número y frecuencia de recurrencias tumorales.
3. Prevenir la progresión de la enfermedad.

De entre todas las disciplinas médicas únicamente en la urología la inmunoterapia para el cáncer con el BCG ha tenido un papel preponderante. Si bien su mecanismo de acción no es del todo claro, el BCG es considerado como la forma de inmunoterapia más eficaz hasta ahora.

HISTORIA

En 1908, el médico francés Léon Charles Albert Calmette observó que la inyección de pequeñas dosis del bacilo *Mycobacterium bovis* en ganado bovino producía la acumulación de éste en el mesenterio de las reses sin que causara enfermedad. Dedujo que la virulencia del bacilo se atenuaba cuando se cultivaba en presencia de bilis. Informó de su hallazgo a la Academia de Ciencias de Francia en un comunicado fechado el 28 de diciembre de ese año. A partir de esa fecha, Calmette, con la ayuda del veterinario Jean-Marie Camille Guérin, también francés, inició su serie histórica de experimentos en el Instituto Pasteur de Lille en el norte de Francia. Ambos cultivaron una cepa virulenta de *Mycobacterium bovis* en un medio de cultivo basado en papa glicerinada y bilis de buey. La cepa que creció en este medio fue traspasada a medio de cultivo fresco una y otra vez cada tres semanas durante 13 años. Hacia 1921, después de 230 traspasos y luego de inyectar a un voluntario sano 44,000 bacilos, los dos investigadores estaban convencidos de haber desarrollado un bacilo inocuo para el hombre. La vacuna se empleó por primera vez, en 1921, en el Hospital de la Charité en París y para 1924 la vacunación de recién nacidos se realizó a gran escala en Francia y se extendió a otros países de Europa.

En 1930 el programa de vacunación tuvo un tropiezo, conocido como la tragedia de Lübeck. En esta ciudad alemana se aplicó la vacuna a 259 niños entre finales de febrero y principios de abril, de los cuales 73 murieron de tuberculosis. Sobra mencionar el gran escepticismo que surgió sobre el empleo del BCG. Gracias a los esfuerzos de dos bacteriólogos alemanes, Bruno y Ludwig Lange, se logró revelar la verdad. Todo fue debido a un gran descuido en la metodología que provocó la presencia de bacilos virulentos en la producción de la vacuna. Al poco tiempo se demostró que con control de calidad se eliminaba todo peligro. En 1932 el juzgado declaró que la vacuna era segura. Después de esto se iniciaron campañas de vacunación masiva, principalmente en Japón, Rusia, China, Inglaterra, Francia y Canadá. En 1950 la Universidad de Illinois obtuvo licencia para producir, distribuir y vender la vacuna en Estados Unidos y en 1956 se aceptó universalmente el efecto profiláctico del BCG contra la tuberculosis. Desde entonces se emplea comúnmente alrededor del mundo.

El efecto antitumoral de la tuberculosis se conoce desde 1929, cuando se evidenció, en un informe de necropsias de pacientes fallecidos a causa de esta enfermedad, que la incidencia de neoplasias malignas era significativamente menor que en el grupo control.² Sin embargo, no fue sino hasta la década de los 60s, que el BCG se introdujo como adyuvante en la terapéutica antineoplásica en pacientes con cáncer de mama, pulmón, tiroides, próstata y colon con tasas de respuesta de mejoría tanto objetiva como subjetiva que iban de 35 a 59%, mientras que la supervivencia a dos años aumentó de 6 a 16%.³ Los estudios subsecuentes no lograron respuestas alentadoras y el BCG poco a poco fue perdiendo su lugar dentro del armamentarium terapéutico para este tipo de neoplasias. En 1974 Zbar y Rapp⁴ establecieron las condiciones necesarias para obtener el efecto antitumoral con el BCG:

- Capacidad de desarrollar una respuesta inmunitaria contra antígenos micobacterianos.
- Administración del número adecuado de bacilos vivos.
- Contacto estrecho entre el BCG y las células tumorales.
- Una carga tumoral pequeña.

En 1976, Morales, Eidinger y Bruce logran establecer el nexo entre el BCG y el cáncer de vejiga con base en el cumplimiento de los postulados de Zbar y Rapp.⁵ La publicación de este trabajo es considerada

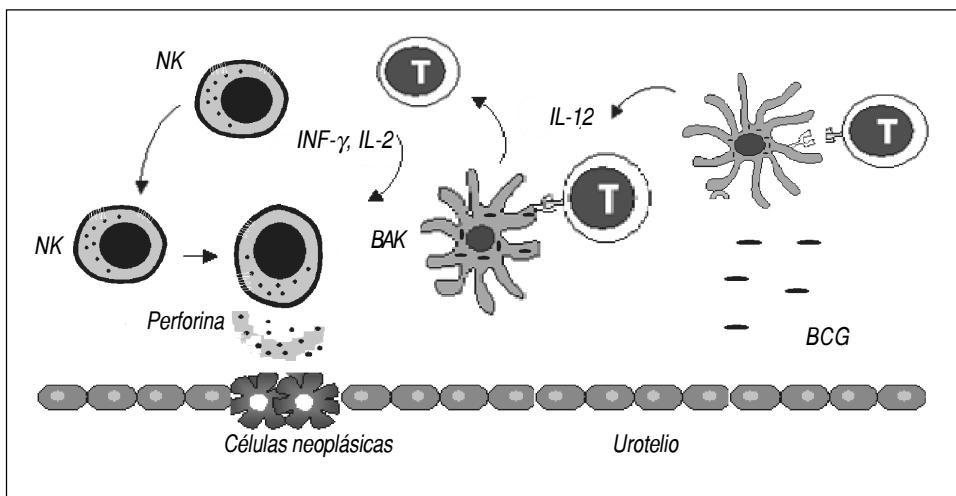
un parteaguas en el tratamiento del carcinoma superficial de células transicionales de vejiga. Desde entonces el BCG se ha convertido en el tratamiento de elección para el TCC superficial de alto grado, retrasando la tasa de recurrencia, aumentando la sobrevida libre de enfermedad y disminuyendo su progresión.⁶⁻¹¹

REACCIÓN INMUNITARIA LOCAL

Se piensa que una gran variedad de células como las inmunocompetentes, las uroepiteliales y aun las mismas células neoplásicas de la vejiga, participan en el complejo mecanismo inmunológico que ocurre durante la terapia intravesical con el BCG. Aparentemente, el paso crítico inicial de la inmunoterapia con el BCG parece ser la unión de la micobacteria al urotelio que se lleva a cabo mediante la interacción de una proteína presente en la superficie del bacilo, conocida como antígeno 85, con la fibronectina presente en la pared de la vejiga.¹² Además, recientemente se reportó que las células uroepiteliales, pero no las inmunitarias, responden al BCG a través de la señalización por la vía de los receptores tipo Toll (TRL por sus siglas en inglés) 2, 3, 4 y 9.¹³ Se ha considerado que esta familia de receptores transmembranales, homólogos a las proteínas Toll de la *Drosophila*, son las moléculas inmunomoduladoras involucradas en la reacción al BCG.¹⁴ La señalización en las células del urotelio por la vía de los TLR conduce, después de una serie de pasos, a la activación del factor nuclear κB con la consecuente producción de citocinas como la interleuquina IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral en respuesta al estímulo por la micobacteria.¹⁵ Cabe hacer notar que la enorme cantidad de micobacterias disminuye, en cierto grado, la proliferación y viabilidad de las células tumorales. Las primeras células que infiltran la vejiga son los polimorfonucleares (PMN). Éstas, al entrar en contacto con el BCG, secretan en gran cantidad quimiocinas como la IL-8, el factor de crecimiento relacionado con oncogenes-alpha, la proteína 1-alpha inflamatoria del macrófago y el factor inhibidor de la migración. Los PMN, de hecho, son las células que dirigen, inicialmente, la respuesta inmunitaria local en el cáncer de vejiga.¹⁶ Las quimiocinas secretadas atraen principalmente a células TCD4+ y macrófagos, que a su vez secretan citocinas principalmente del tipo TH1, como interferón (IFN)-γ, IL-2 e IL-12. Además de estos mediadores humorales de inflamación, se forman focos celulares semejantes a granulomas en la pared de la vejiga. De hecho, se ha descrito la presencia de célu-

las gigantes y granulomas epiteloides.¹⁷ Los estudios inmunohistológicos han demostrado que los linfocitos T CD4+ son las células que predominan en los granulomas. El reclutamiento de células encargadas de la respuesta inmunitaria no sólo coincide con un aumento de marcadores de activación en su superficie, como moléculas HLA-DR, CD25 e ICAM-1 sino con la elevada expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en las células del urotelio.^{18,19} La respuesta inmunitaria local, después de la administración del BCG, difiere enormemente de aquella que ocurre en la cistitis inespecífica, no sólo desde el punto de vista de duración, pero también en términos cualitativos. En la cistitis inespecífica y aun en las cistitis inducidas por drogas citostáticas, se observa un infiltrado granulocítico temprano pero sin reclutamiento de células mononucleares. Con el BCG se advierte inicialmente un gran infiltrado de granulocitos seguido de linfocitos y macrófagos inflamatorios. Estas células mononucleares expresan antígenos de activación que pueden perdurar hasta por 12 meses después de la aplicación inicial del bacilo. La acumulación de células inmunocompetentes, principalmente en la forma de granulomas suburoteliales, podría ser considerada como un centro de activación inmunológica local y persistente, lo cual nunca se ha observado en las cistitis inespecíficas.

Los estudios *in vitro* han arrojado una información considerable sobre el papel inmunomodulador del BCG en el cáncer de vejiga. Así, se ha demostrado que las células mononucleares de sangre periférica adquieren la capacidad de aniquilar células tumorales de vejiga después de haber sido estimuladas con el BCG.²⁰ Otros estudios han revelado que los linfocitos TCD4+ y los monocitos actúan como células accesorias en la citotoxicidad mediada por células inducida por el BCG.²¹ La célula efectora de esta citotoxicidad se conoce como célula BAK (*BCG activated killer*) y comprende a una subpoblación de células asesinas naturales que es capaz de matar a células tumorales a través de la perforina que secreta sin hacer uso de la vía de Fas y su ligando (CD95-CD95L).^{22,23} Es condición *sine qua non* la presencia de IFN-γ, IL-2 e IL-12 para que las células BAK se generen (Figura 1). Hay que recordar que tanto el IFN-γ como la IL-12 son las citocinas responsables de dirigir una respuesta inmunitaria hacia el perfil TH1. Si bien estos hallazgos *in vitro* resaltan la importancia de la dicotomía TH1/TH2 en la inmunoterapia con el BCG, es importante mencionar que la producción de citocinas como respuesta a esta terapia varía sustancialmente entre los pacientes.²⁴



en la producción de citocinas resulta en la activación de las células NK. La célula BAK es una subpoblación de células NK con fenotipo CD 8+/ CD 56+/ CD16+/- que tiene la capacidad de lisar células tumorales por la vía de la perforina sin una contribución significativa de la vía Fas/FasL.

Aún no existe un marcador pronóstico que pueda predecir qué tanto podría beneficiar la inmunoterapia con el BCG a un paciente dado. Se ha postulado la cuantificación de la IL-2 e IL-18 en orina como valor pronóstico para la recurrencia del tumor.^{25,26} Sin embargo, como se mencionó, la respuesta de cada paciente en cuanto a síntesis de citocinas se refiere, es sumamente variable por lo que la cuantificación de citocinas no parece que vaya a ser un indicador fiable para valorar el devenir de cada paciente sometido a inmunoterapia. Recientemente se reportó que los polimorfismos de los genes que codifican a las citocinas podrían ser una herramienta útil para valorar el pronóstico de los pacientes con TCC que reciben terapia con el BCG.²⁷ Se encontraron varios polimorfismos de citocinas como factores de riesgo para la progresión del cáncer de vejiga y éstos fueron exclusivamente de citocinas antiinflamatorias: el factor transformante del crecimiento- β , la IL-4 y dos polimorfismos de la IL-10. Esto abre un campo interesante por que *a priori* se podría conocer la información genética de cada paciente y ponderar el empleo del BCG u otra forma de terapia. No existen aún estudios de polimorfismos de los genes de quimiocinas en pacientes con TCC que quizá sean más relevantes que los de las citocinas. Podríamos inferir que un genotipo que dicte poca síntesis de alguna quimiocina importante para el reclutamiento de células TH1, e.g. CXCL9, CXCL10, repercutiría notablemente en la respuesta a la inmunoterapia con el BCG conduciendo a un mal pronóstico. Por el contrario, aquellos pacientes con un genotipo de alta producción serían quienes más se beneficiarían a la poste con esta terapia.

Figura 1. Mecanismos inmuno-lógicos involucrados en la inmunoterapia con el BCG. Al estimular células mononucleares de sangre periférica con el BCG se suceden una serie de pasos que conducen a la generación de células NK citotóxicas (células BAK). Las células accesorias como los monocitos o células dendríticas internalizan al BCG y se activan sintetizando principalmente IL-12, la cual es crucial en este proceso. Los linfocitos T CD4+ también funcionan como células accesorias liberando citocinas como INF- γ e IL-2 que son esenciales en la citotoxicidad inducida por el BCG. El aumento

INDICACIONES

Desde la primera descripción de la instilación intravesical del BCG para el manejo del TCC superficial hace un cuarto de siglo, se han realizado numerosos estudios encaminados a descifrar el papel de la inmunoterapia en el control del cáncer. No obstante, aún persiste una gran cantidad de interrogantes. Así, no se sabe a ciencia cierta si el BCG es capaz de retardar o prevenir la progresión de la enfermedad; si es necesaria la terapia de mantenimiento y cuáles serían los efectos adversos a los que conlleva y, por último, acaso lo más importante, qué pacientes serían los que podrían tener mayores beneficios con el empleo de esta inmunoterapia. Con respecto a esto último Millán-Rodríguez, *et al.* reportaron en el año 2000, una estratificación detallada en la que diferenciaron a los pacientes por grupo de riesgo, i.e., recurrencia, progresión y muerte, relacionados con el estadio, grado, número de tumores y presencia o ausencia de carcinoma *in situ*. De esta forma, los tumores de bajo riesgo fueron aquellos únicos, papilares (Ta), que invadían lámina propia (T1), grado 1 y con bajo potencial de recurrencia y/o progresión. Para este grupo recomiendan resección transuretral de vejiga (RTUV) y una instilación intravesical inmediata de quimioterapia. Los tumores de riesgo intermedio fueron considerados los multifocales, T1 grado 1 recurrentes, Ta grado 2 y T1 grado 2. Para estos casos recomiendan RTUV, instilación intravesical inmediata de quimioterapia o instilación intravesical del BCG a las tres semanas de la resección. Finalmente, consideraron a los tumores de alto riesgo como aque-

llos que presentaban alto grado (G3) y/o carcinoma *in situ*. De forma característica, estos últimos tumores tienen el potencial para progresar a enfermedad invasora. El tratamiento de elección es la instilación intravesical del BCG.²⁸

PROFILAXIS DE RECURRENCIA Y PROGRESIÓN

Un metaanálisis reciente de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) valoró el empleo del BCG en el TCC para prevenir o retardar la progresión a enfermedad invasiva.²⁹ Se identificaron 24 protocolos aleatorizados publicados entre 1982 y el año 2002, con información de seguimiento y progresión de 4,863 pacientes. De ellos, 3,967 (81.6%) presentaron tumores papilares y 896 (18.4%) tumor primario con presencia concomitante de carcinoma *in situ*. Después de la RTUV los pacientes se dividieron en dos grupos: el primero, de 2,658 pacientes, recibió BCG intravesical; el segundo, de 2,205 pacientes, recibió quimioterapia o vigilancia. El seguimiento medio fue de 2.5 años, con un máximo de 15 años. En el grupo que recibió quimioterapia o vigilancia, 286 pacientes (13%) mostraron progresión de la enfermedad, en tanto que en aquel que recibió BCG sólo 260 pacientes (9.8%) ocurrió esto. Más aún, en este último grupo se observó una reducción de 27% en cuanto a la probabilidad de progresión de la enfermedad (RM 0.73, IC 95% 0.60 a 0.89, p = 0.001). Cabe hacer notar que esta diferencia sólo se observó en aquellos estudios (n = 20) que emplearon dosis de mantenimiento. Sin embargo, aún se desconoce cuál sería la dosis ideal del BCG. Comúnmente se aplican de manera arbitraria 81 mg. En la actualidad se llevan a cabo estudios aleatorizados y prospectivos donde se emplea una dosis de 27 mg comparándolo con la dosis convencional.^{30,31} De acuerdo con los resultados de estos estudios no se encontraron diferencias en cuanto al control oncológico entre ambos grupos, pero sí se observó menor toxicidad con la dosis baja.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

El estudio más reciente que aborda el tema del empleo del BCG como terapia de mantenimiento, un metaanálisis de 11 artículos, demostró que se requiere por lo menos de un año de aplicación del bacilo.³² Esta aseveración la fundamentaron de acuerdo con la aumentada expresión de marcadores de activación (e.g., moléculas clase II del MHC, CD 25, ICAM-1), tanto en las células que forman el infiltrado como en el urotelio mismo, que se observa después de la sexta aplicación del BCG en la fase de inducción, i.e. a las seis semanas. Si bien estas moléculas pueden llegar a persistir por un año después de la terapia de inducción, lo más común es que empiecen a envanecerse entre los tres y seis meses. De manera interesante, la expresión de los marcadores de activación es ya aparente a partir de las tres semanas de haber iniciado la fase de mantenimiento. Luego, se requieren menos dosis para obtener el efecto deseado al tiempo que se disminuyen los efectos colaterales. Así y todo no se ha logrado llegar a un consenso sobre cuál sería el mejor esquema de mantenimiento. La EORTC y el Southwest Oncology Group han propuesto un esquema con una fase de inducción de seis semanas y posteriormente dosis de mantenimiento por tres semanas a los tres, seis, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. Esta modalidad terapéutica presenta varios inconvenientes: quizás el más importante es que muy pocos pacientes la toleran, además de la alta incidencia de efectos secundarios, principalmente síntomas urinarios de almacenamiento.³³⁻³⁵ No obstante, éste es el esquema de mantenimiento más aceptado hasta la fecha. El último metaanálisis publicado, donde se analizan 25 estudios, concluye que la inmunoterapia con el BCG adyuvante es un tratamiento efectivo para la profilaxis contra recurrencia y los beneficios se observaron en aquellos pacientes que recibieron dosis de mantenimiento.³⁶ Ciertamente existen pacientes con diagnóstico de TCC superficial que no responden a la terapia con el BCG. Para estos casos se ha propuesto la adición de interferón- α concomitante al BCG, con lo que al parecer se logra una respuesta TH1 más vigorosa, con una elevada producción de IFN- γ y por ende una supresión importante de la respuesta TH2.^{37,38}

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA APLICACIÓN INTRAVESICAL DEL BCG

Todo paciente que se trata con el BCG intravesical va a presentar necesariamente efectos menores esperados. A partir de la primera instilación es común encontrar síntomas urinarios bajos de almacenamiento como frecuencia, urgencia y disuria, que son el resultado de la reacción inflamatoria de la mucosa vesical.³⁹ Despues de la tercera instilación, el paciente puede experimentar un cuadro semejante a coriza, caracterizado por febrícula y ataque al estado general; éste por lo general dura de 24 a 48 horas y suele tratarse con analgésicos no esteroideos. También se han descrito cuadros alérgicos

relacionados con el BCG y esto hace necesaria la suspensión de la inmunoterapia.

En cerca de 34% de los pacientes se puede presentar hematuria macroscópica, por lo general después de la segunda o tercera instilación. Esta suele autolimitarse en la mayoría de los pacientes; es necesario, sin embargo, suspender la terapia hasta que la hematuria haya desaparecido completamente.⁴⁰ Por otro lado, se ha observado en un número extremadamente reducido de pacientes (1%) el desarrollo de prostatitis granulomatosa, orquiepididimitis granulomatosa, hepatitis granulomatosa y neumonitis.

La complicación más seria y potencialmente fatal es la sepsis por el BCG. Se han reportado 10 muertes secundarias al BCG sistémico. En una serie de 2,400 pacientes se observó en 0.4%. Este cuadro se presenta por absorción de bacilos que alcanzan la circulación sistémica. La causa más común de entrada es por cateterismo traumático y absorción por la pared vesical inflamada. Clínicamente los pacientes se presentan con ataque al estado general, fiebre, escalofríos e hipotensión que pueden conducirlos a falla multiorgánica y muerte. El tratamiento está basado en restitución de líquidos e inicio inmediato de medicamentos antifímicos.

Recientemente se observó en un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego, que la administración de ofloxacino (400 mg P.O.) seis y 10 a 12 horas después de la instilación, reduce los efectos adversos y disminuye la incidencia de complicaciones mayores sin alterar el efecto antineoplásico.⁴¹

Finalmente, se han descrito algunos casos de obstrucción uretral y contractura vesical, las cuales se manejan con dilatación e hidrodistensión, respectivamente, en ambas hay que suspender la administración del BCG. En casos graves de contractura vesical se ha llegado a requerir de cistectomía.⁴²

CONCLUSIONES

Después de esta visión panorámica del papel inmunomodulador del BCG en el cáncer de vejiga, queda claro que se requiere de un mayor conocimiento de los mecanismos inmunológicos de este tipo de inmunoterapia para así optimizarla y hacerla más segura. Se han propuesto algunos mecanismos inmunológicos pero aquellos con efectos antitumorales inducidos por el BCG aún se ignoran. Ciertamente, otro gran número de moléculas y células deben participar en la inmunomodulación inducida por el BCG, como la familia de moléculas de adhesión, las proteínas de choque térmico, los receptores tipo Toll, el óxido nítrico, las células dendríticas y sus subpoblaciones, las células

T reguladoras y las recientemente descritas células TH-17. Todas ellas necesariamente deben intervenir como efectoras y moduladoras tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa, si bien su participación precisa en el cáncer de vejiga permanece aún por ser definida. Sea cual fuese el resultado de la información pendiente, es claro que la vejiga, como un compartimiento "aislado" en el que se pueden lograr altas concentraciones de un adyuvante terapéutico y un eficaz reclutamiento de células inmunocompetentes, sigue siendo el órgano ideal para el empleo de la inmunoterapia.

REFERENCIAS

1. Ross KR, Yu MC, Yuan JM. The epidemiology of bladder cancer. In: Vogelzang N (Ed.). Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, p. 357-63.
2. Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hyg* 1929; 9: 97.
3. Hersh EM, Guterman JU, Mavligid GM. BCG as adjuvant immunotherapy for neoplasia. *Ann Rev Med* 1977; 25: 489-515.
4. Zbar B, Rapp HJ. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. *Cancer* 1974; 34: 1532-40.
5. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette- Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-3.
6. Gattengno B. T1G3 Bladder cancer: conservative management or cystectomy? *Eur Urol* 2004; 45: 399-400.
7. Turner W. T1 G3 Bladder Tumors: The case for conservative treatment. *Eur Urol* 2004; 45: 401-5.
8. van der Meijden APM. Bacillus Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder in Hall rr editor. The clinical management of bladder cancer. London: Arnold; 1997, p. 125-43.
9. Witjes JA, Debruyne FMJ. Risk assessment and treatment of superficial bladder cancer. In: Vogelzang N (Ed.). Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, p. 449-65.
10. O'Donnell M. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin N Am* 2005; (32): 121-31.
11. Hunchrek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a meta-analytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guérin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 522.
12. Zhao W, Schorey JS, Bong-Mastek M, Ritchez J, Brown EJ, Ratliff TL. Role of a bacillus Calmette-Guérin fibronectin attachment protein in BCG-induce antitumor activity. *Int J Cancer* 2000; 86: 83-8.
13. Miyazaki J, Kawai K, Oikawa T, Johraku A, Hattori K, Shimazui T, et al. Uroepithelial cells can directly respond to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin through Toll-like receptor signaling. *BJU Int* 2006; 97: 860-4.
14. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2003; 21: 335-76.
15. de Reijke TM, Vos PC, Bevers RF, de Muinck Keizer WH, Kurth KH, Schamhart DH. Cytokine production by the human bladder carcinoma cell line T24 in the presence of bacillus Calmette-Guérin (BCG). *Urol Res* 1993; 21: 349-52.

16. Suttmann H, Riemensberger J, Bentien G, Schmaltz D, Stokle AM, Joscham D, et al. Neutrophil granulocytes are required for effective bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer and orchestrate local immune responses. *Cancer Res* 2006; 66: 8250-7.
17. Lage JM, Bauer WC, Kelley DR, Ratliff TL, Catalona WJ. Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in bacillus Calmette-Guérin treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 916-9.
18. Böhle A, Gerdes J, Ulmer AJ, Hofstetter AG, Flad HD. Effects of local bacillus Calmette-Guérin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. *J Urol* 1990; 144: 53-8.
19. Jackson AM, Alexandroff AB, McIntyre M, Esuvaranathan K, James K, Chisholm GD. Induction of ICAM-1 expression on bladder tumours by BCG immunotherapy. *J Clin Pathol* 1994; 47: 309-12.
20. Mizutani Y, Nio Y, Fukumoto M, Yoshida O. Effects of bacillus Calmette-Guérin on cytotoxic activities of peripheral blood lymphocytes against human T24 lined and freshly isolated autologous urinary bladder transitional carcinoma cells in patients with urinary bladder cancer. *Cancer* 1992; 69: 537-45.
21. Thanhäuser A, Böhle A, Schneider B, Reiling N, Mattern T, Ernst M, et al. The induction of bacillus Calmette-Guérin-activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 40: 103-8.
22. Brandau S, Suttmann H, Riemensberger J, Seitzer U, Arnold J, Durek C, et al. Perforin-mediated lysis of tumor cells by *Mycobacterium bovis* bacillus- Calmette-Guérin- activated killer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3729-38.
23. Suttmann H, Jacobsen M, Reiss K, Jocham D, Bohle A, Brandau S. Mechanisms of bacillus Calmette-Guerin mediated natural killer cell activation. *J Urol* 2004; 172: 1490-5.
24. Schamhart DH, de Boer EC, de Reijke TM, Kurth K. Urinary cytokines reflecting the immunological response in the urinary bladder to biological modifiers: their practical use. *Eur Urol* 2000; 37: 16-23.
25. Watanabe E, Matsuyama H, Matsuda K, Ohmi C, Tei Y, Yoshihiro S, et al. Urinary interleukin-2 may predict clinical outcome of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for carcinoma *in situ* of the bladder. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 481-6.
26. Eto M, Koga H, Noma H, Yamaguchi A, Yoshikai Y, Naito S. Importance of urinary interleukin-18 in intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder tumors. *Urol Int* 2005; 75: 114-8.
27. Basturk B, Yavascaoglu I, Oral B, Goral G, Oktay B. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy. *Cytokine* 2006; 35: 1-5.
28. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; 164: 680-4.
29. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964-70.
30. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies or recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90-5.
31. van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinctz W, Cassetta G, Hoettl W, Bono A. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta-T1 bladder cancer is not associated with increased toxicity result from EORTC genitor-urinary group phase III trial. *Eur Urol Suppl* 2003; 2(1): 190 Abstract 751
32. van der Meijden APM, Brausi M, Zambon V, Krikels W, de Balincourt C, Sylvester R, et al. Intravesical Instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. A European Organization for Research and Treatment of Cancer GU Group Randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 166: 476-81.
33. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for recurrent Ta, T1 and CIS transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000; 163: 1124-9.
34. Koya PM, Simon MA, Soloway MS. Complication of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006; 175: 2004-10.
35. Molina JM, Rabian C, D'Agay M, Moday J. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guérin: successful treatment with steroids. *J Urol* 1992; 147: 695.
36. Han Fa Rui, Jiang Gang Pan. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67: 1216-23.
37. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-2B plus low dose BCG is effective in patients with superficial bladder cancer previously failing BCG alone. *J Urol* 2001; 166: 1300-5.
38. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, et al. Bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B intravesical treatment maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol* 2003; 21: 353-60.
39. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JM, Martinez MG, et al. Has 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1 G3 and Tis bladder tumors than the standar dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 174: 1242-7.
40. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, et al. Long -term follow up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacillus Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89: 671-80.
41. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P and the ITB01 Study Group. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guérin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, multicenter study. *J Urol* 2006; 176: 935-9.
42. Nieder AM, Sved PD, Stein JP, Skinner DG, Soloway MS. Cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder reconstruction for management of bacillus Calmette-Guérin induced bladder contraction. *Urology* 2005; 65: 909.

Reimpresos:

Dr. Luis Gabriel Vázquez-Lavista

Residente de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan
14000, México, D.F.
Correo electrónico: lugavala@yahoo.com

Recibido el 14 de noviembre de 2006.

Aceptado el 15 de febrero de 2007.