



ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia de 5 años en el manejo del carcinoma vesical superficial de células transicionales con BCG en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Molina-Polo LD,¹ Aragón CM,² Casasola GJ,³ Galicia SR,⁴ Castillo HJ.⁵

RESUMEN

El cáncer de vejiga representa el segundo tumor más frecuente de la vía urinaria, es más frecuente en población blanca que negra y tiene un pico de presentación a los 65 años de edad. La causa de este tipo de cáncer es multifactorial. El 90% de todos los tumores vesicales corresponde a carcinoma de células transicionales. La inmunoterapia intravesical con Bacilo de Calmette-Guérin ha sido el tratamiento estándar de oro desde 1976 para el carcinoma superficial.

Material y métodos: Se evaluaron 45 pacientes del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE a quienes se les diagnosticó carcinoma vesical superficial de células transicionales, siendo manejados posteriormente a la resección transuretral de vejiga con BCG y seguimiento con cistoscopia y citología de control cada 30 días.

Resultados: El número total de pacientes estudiados fue de 45, de los cuales 38 son varones y 7 mujeres, dando un porcentaje de 84 y 16%, respectivamente. Las dosis instiladas del BCG oscilaron entre 81 y 90 mg. Las recidivas tumorales a cinco años del total de casos estudiados corresponden al 28.88%. Los efectos adversos que se presentaron con la aplicación del BCG fueron clasificados

ABSTRACT

Bladder cancer represents the second most frequent tumor of the urinary tract, is more frequent in the white population than in the black and its peak presentation is 65 years of age. The cause of this type of cancer is multifactorial. A total of 90% of all bladder tumors corresponds to transitional cell carcinoma. Intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) has been the criterion Standard treatment for superficial carcinoma since 1976.

Materials and Methods. *A total of 45 patients from the “20 de Noviembre” National Medical Center of the ISSSTE was evaluated who presented with superficial transitional cell bladder cancer, later managed with transurethral resection of the bladder using BCG and then monitored with control cystoscopy and cytology every 30 days.*

Results. *The total number of patients studied was 45. Thirty-eight (84%) were men and seven (16%) were women. The instilled doses of BCG oscillated between 81 and 90 mg. A total of 28.88% of all patients studied presented with recurrent tumor at 5 years. Adverse effects from BCG application were classified by group according to frequency: prostatitis, 13 patients (28.8%), epididimitis, 1 patient (2.2%), urinary urgency, 15 patients (33.3%) and hemorrhagic cystitis, 1 patient (2.2%).*

Key words: *bladder cancer, transitional cell, BCG.*

1,2,3 Urólogos Egresados del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE; 4 Urólogo Adscrito al Centro Médico ISSEMYM; 5 Cardioanestesiólogo Egresado del CMN “La Raza” IMSS.

por grupos de acuerdo con su frecuencia: prostatitis, 13 pacientes (28.8%), epididimitis un paciente (2.2%), urgencia miccional en 15 pacientes (33.3%) y cistitis hemorrágica en un paciente (2.2%).

Palabras clave: carcinoma vesical, células transicionales, BCG.

INTRODUCCIÓN

La literatura universal refiere una incidencia del carcinoma vesical de 2.7 a 1 hombre:mujer, representa el segundo tumor más frecuente de la vía urinaria, es más frecuente en población blanca que negra y tiene un pico de presentación a los 65 años de edad. Al momento del diagnóstico 85% se encuentra localizado en la vejiga.¹

La causa de este tipo de cáncer es multifactorial, sin embargo, se ha identificado como factor principal alteraciones en el ácido desoxirribonucleico (DNA) celular lo cual permite la transformación de células normales a células tumorales debido a una alteración en la transferencia normal de DNA a ácido ribonucleico (RNA). Asimismo, se han identificado promotores del carcinoma vesical como el consumo de tabaco, debido a las alfa y beta naftilaminas que son metabolitos de éste y que al encontrarse en contacto con el urotelio, favorecen la degeneración celular del mismo (Wynder y Goldsmith 1977, Mommsen y Aagard 1983, Thompson y Fair 1990). También los derivados del petróleo y solventes, así como el triptofano y la ciclofosfamida, el trauma urotelial iterativo, infecciones, cuerpos extraños y litiasis vesical (Hicks 1982). La expresión de oncógenes como cHa-ras y p21, la delección del brazo largo del cromosoma 9 y del brazo corto de los cromosomas 11 y 17, así como la fosfoproteína nuclear p53.²

El 90% de todos los tumores vesicales corresponde a carcinoma de células transicionales; dichas lesiones aparecen como formaciones papilares exofíticas, sésiles o ulceradas y se han clasificado de acuerdo con su grado histológico según Ash en tres, cuyo criterio depende del pleomorfismo celular, hiper cromatismo nuclear y número de mitosis (Lutzmeyer, Rubben y Dahm 1982). Este grado histológico tiene valor pronóstico, pues permite predecir tanto recurrencia como progresión.³⁻⁵

A cinco años el comportamiento es como sigue:

- a) Grado I 10 a 20%
- b) Grado II 19 a 37%
- c) Grado III 38 a 67%

La inmunoterapia intravesical con Bacilo de Calmette-Guérin ha sido el tratamiento estándar de oro desde 1976 para el carcinoma superficial de células transicionales de vejiga y actualmente es aplicado en un promedio de un millón de pacientes por año en el mundo entero.

Con su aplicación se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad en 8%. Por esta razón se ha considerado al BCG como la mejor opción de inmunoterapia hasta la fecha.⁴

Para el estadio clínico Ta con grado histológico uno de diferenciación según Ash (G1), los tumores no requieren tratamiento posquirúrgico, debido a que se consideran con bajo riesgo de recurrencia y progresión.⁵ Además, si se aplica una instilación inmediata posquirúrgica de citostáticos como mitomicina, tiotepa, doxorubicin, se reduce aún más el riesgo de adhesión de las células tumorales liberadas durante la resección transuretral vesical (RTUV) (Bouffiox *et al*, 1995).

Debido al incremento de progresión y metástasis, los pacientes estadificados en T1-G3 (clasificación TNM),⁶⁻⁸ se consideran el grupo de mayor riesgo; aquí y particularmente en este caso, no hay discusión en el tratamiento inmediato con cualquier tipo de quimioterapia intravesical y cumplido el plazo de regeneración epitelial de la mucosa vesical iniciar con BCG (Herr y Jakse, 1991; Stokle *et al*, 1986.⁹ Cabe mencionar que los agentes citostáticos intravesicales son recomendables para tumores bien diferenciados, pero muestran un menor efecto para aquéllos con alto grado de proliferación e infiltración al estroma suburotelial.

El bacilo de Calmette Guérin (BCG) es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Existen diferentes cepas y sus preparaciones varían en número, patogenicidad y viabilidad. (Catalona y Ratliff 1990).⁷ El mecanismo exacto por el cual el BCG ejerce un efecto antitumoral es desconocido. Sin embargo, estudios recientes sugieren que dicho efecto se debe a una reacción de Coombs tipo 4, mediada inmunológicamente, así como a una compleja respuesta inmune local inducida por el mismo BCG en la vejiga humana, mediada por linfocitos T ayudadores, linfocitos inflamatorios conocidos como Th1 y citocinas dentro de la pared vesical. Estos mecanismos inflamatorios locales subclínicos persisten por mucho tiempo dentro de los granulomas por BCG, los cuales tienen un papel importante en el estatus libre de recurrencias de la enfermedad. *In vitro*, por lo menos dos mecanismos celulares citotóxicos han sido identificados:

- a) Células citotóxicas LAK (linfocitos asesinos activados) contra el carcinoma vesical, conduciendo hacia el fenómeno del segundo mecanismo.
- b) Células asesinas activadas por BCG.

Actualmente las dosis recomendadas oscilan entre los 50 mg y los 81 mg por instilación.

El BCG ha demostrado ser muy eficaz terapéutica y profilácticamente, probando ser el mejor agente intravesical para el manejo del carcinoma de vejiga, pues da un porcentaje de respuesta que oscila entre 36 al 71% en pacientes con carcinoma vesical *in situ* o carcinoma residual en estadio tumor papilar (Ta) o T1, entendiéndose por éxito la reducción en la recurrencia del tumor, reportando solamente entre 11 al 27% en pacientes tratados con BCG contra 70% en los que no se emplea el BCG (Ratliff 1990, Herr, Laudone, Camacho 1985).¹⁰⁻¹⁵

Es posible que en casos muy raros la inmunoterapia con BCG logre el efecto contrario al buscado, al suprimir el sistema inmunológico, produciendo un fenómeno de crecimiento tumoral, principalmente de estirpe no urotelial.⁶ Este fenómeno ha sido observado con dosis en microgramos, mientras que con dosis en miligramos no se ha presentado (Klegerman *et al.*, 1991).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 45 pacientes del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE a quienes se les diagnosticó carcinoma vesical superficial de células transicionales, siendo manejados posteriormente a la resección transuretral de vejiga con BCG y seguimiento con cistoscopia y citología de control cada 30 días.

Se aplicaron 81 mg de BCG según el siguiente esquema de instilación:

- Una instilación por semana durante seis semanas.
- Pausa de seis semanas.
- Una instilación por semana durante tres semanas.
- Una a tres instilaciones semanales hasta el trigésimo sexto mes.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo.

Debido a que no se considera ético privar a un grupo de pacientes con carcinoma vesical de los beneficios del BCG, se tomó como grupo control las series de pacientes reportadas en la literatura universal que fueron estudiados sin aplicación del BCG.

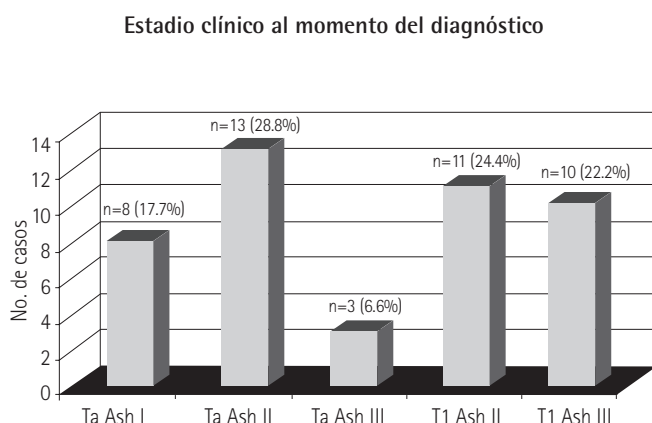
Aquellos pacientes que no completaron el protocolo de aplicación de BCG, los fallecimientos por causas no relacionadas al tratamiento con BCG y los pacientes con carcinoma vesical en estadio T2 o mayor fueron excluidos del estudio.

RESULTADOS

El número total de pacientes estudiados fue de 45, de los cuales 38 son varones y 7 mujeres, dando un porcentaje de 84 y 16%, respectivamente. Las dosis instiladas del BCG oscilaron entre 81 y 90 mg. Las edades del total de casos oscilan entre los 42 y 91 años, resultando un promedio de 67.78 años. Las edades promedio por sexo reportan en 69.92 para los varones y 56.14 para las mujeres.

El estadio clínico al momento del diagnóstico según la clasificación TNM y el grado histológico de Ash va del Ta Ash I al T1 Ash III, los cuales se reportan en número de pacientes y porcentaje correspondiente para cada estadio: (Gráfica 1).

Ta Ash I = 8 pacientes (17.7%).



Gráfica 1. Número de pacientes y porcentaje correspondiente de acuerdo con estadio clínico al momento del diagnóstico.

Ta Ash II = 13 pacientes (28.8%).

Ta Ash III = 3 pacientes (6.6%).

T1 Ash II = 11 pacientes (24.4%).

T1 Ash III = 10 pacientes (22.2%).

Las recidivas tumorales a cinco años del total de casos estudiados corresponden al 28.88% (**Gráfica 2**), las cuales se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el estadio en que recidivaron: (**Gráfica 3**). En un paciente se presentó recidiva en mayor grado (T2b) pasando de un CA superficial a invasor a músculo.

Grado mayor = 4 pacientes (30.76%).

Mismo grado = 3 pacientes (23.07%).

Grado menor = 6 pacientes (46.15%).

Los efectos adversos que se presentaron con la aplicación del BCG fueron clasificados por grupos de acuerdo con su frecuencia: (**Gráfica 4**).

Prostatitis = 13 pacientes (28.8%).

Epididimitis = 1 paciente (2.2%).

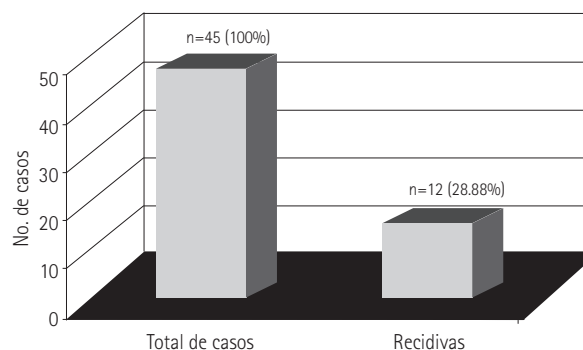
Urgencia miccional = 15 pacientes (33.3%).

Cistitis hemorrágica = 1 paciente (2.2%).

Infección sistémica = 0 pacientes (0%).

Sólo se suspendió la aplicación del BCG en dos casos que corresponden al paciente con epididimitis y al paciente con cistitis hemorrágica, quienes fueron tratados según el esquema internacional

Recidivas tumorales postratamiento con BCG



Gráfica 2. Recidivas de la enfermedad y su porcentaje posterior a la terapia con BCG, comparado con el número total de casos incluidos en el estudio.

recomendado y que al terminar el tratamiento y resolverse la complicación, se restableció la inmunoterapia intravesical con BCG y se completó el esquema.

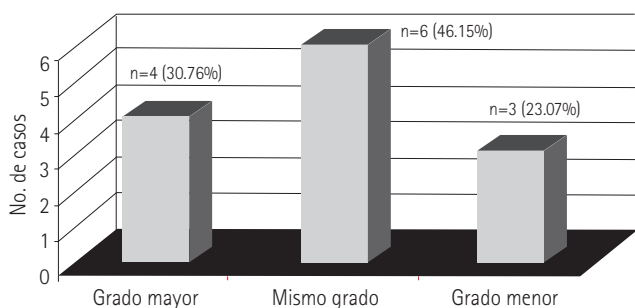
La recidiva de la enfermedad a cinco años en los pacientes estudiados en el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE fue de 28.88% contra 27% que reporta la literatura universal (**Gráfica 5**).

DISCUSIÓN

En este estudio fueron incluidos 45 pacientes, 84% fueron varones y 7% mujeres, lo que manifiesta que en nuestra población estudiada es más frecuente el carcinoma vesical superficial de células transicionales en el sexo masculino que en el femenino. La edad promedio fue de 67.78 años.

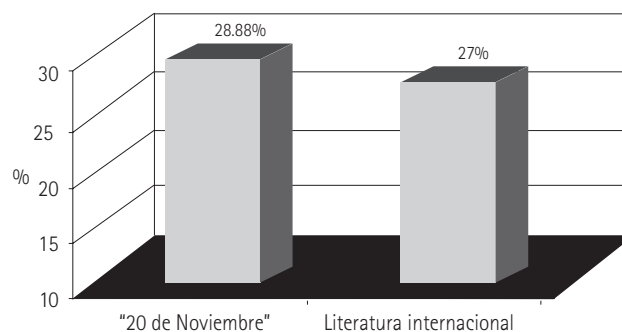
Todos los pacientes estudiados al momento del diagnóstico se encontraban en estadio clínico superficial del tumor, oscilando entre el grado I y III de Ash, motivo por el cual se consideraron candidatos idóneos para el tratamiento con BCG, aunque ortodoxamente la literatura universal recomienda la aplicación del mismo sólo para estadios superficiales con grado de Ash II y III, considerando no necesario el tratamiento para el paciente en estadio Ta Ash I. Sin embargo, en ocho pacientes de este estudio diagnosticados y estadiificados en este renglón se les aplicó el esquema completo del

Recidivas tumorales postratamiento con BCG en relación al grado histológico



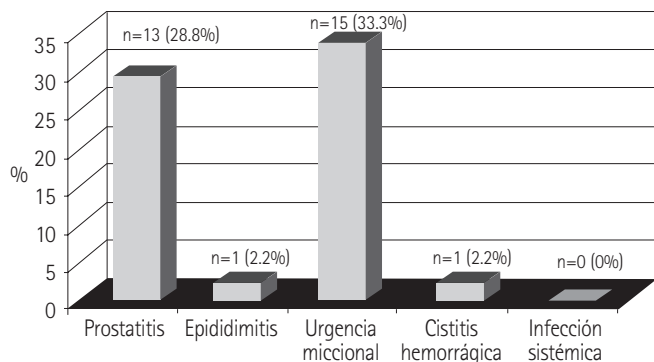
Gráfica 3. Recidivas tumorales postratamiento con BCG, en relación con el estadio clínico de inicio. Se muestra el número de casos, porcentajes y el grado en que recurrieron.

Comparación de recidivas tumorales entre el CMN "20 de Noviembre" y los reportes internacionales a 5 años en pacientes tratados con BCG



Gráfica 5. Comparación del resultado final de recidivas tumorales a cinco años posterior al tratamiento con BCG de los pacientes estudiados del CMN "20 de Noviembre" contra los reportes internacionales.

Efectos adversos en pacientes tratados con BCG



Gráfica 4. Frecuencia de presentación de efectos adversos postratamiento con BCG. Se grafica el número de casos que presentaron cada complicación y su porcentaje correspondiente.

BCG para ofrecerles mayor seguridad en el control del tumor y de la misma forma disminución en el índice de recidivas.

Las recidivas tumorales se presentaron en su mayoría en grado menor y en el mismo grado, comparado con su clasificación al momento del diagnóstico de inicio. El porcentaje de recidivas obtenido en nuestro grupo de estudio es casi idéntico al reportado en la literatura universal. Se presentaron efectos colaterales en menos de 5%

de los pacientes,¹⁶ siendo los más frecuentes la urgencia miccional y la prostatitis; se interrumpió temporalmente la aplicación del BCG en un paciente con epididimitis y en otro con cistitis hemorrágica que al resolverse también terminaron el esquema. En ninguno de los casos fue necesario suspender definitivamente la aplicación del BCG.

CONCLUSIÓN

El uso del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en el tratamiento del carcinoma vesical superficial de células transicionales, ha demostrado ser el estándar de oro para la disminución de las recurrencias tumorales y en algunos casos el control de la enfermedad, de tal manera que ha enriquecido las posibilidades terapéuticas para los pacientes con carcinoma vesical superficial, alargando la expectativa y calidad de vida para aquellos que lo padecen.

Los efectos adversos de este tipo de inmunoterapia intravesical se encuentran ligados a la farmacocinética de la misma y son en general fácilmente manejados.¹⁶⁻¹⁷ Los efectos sistémicos graves son raros.

Los resultados obtenidos en este estudio son equiparables a los reportados por la literatura universal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell's Urology. Patrick C. Walsh, Alan B. Retik, Thomas A. Stamey, E. Darracott Vaughan Jr. 1992; (2)281094-1136.
2. Smith's General Urology. Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch. Cap. 20;353:367. Ed. Lange 1995;20: 253-367.
3. Bohle A, Jochman D. Intravesical Immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin, facts, figures and results. Ed. Urban & Fischer Munchen and Jena 2000.
4. Lamm DL, Blumstein BA, Crissman JD *et al.* Maintenance Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *J. Urology* 2000;163:1124-1129.
5. Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L *et al.* Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guérin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. *J. Urology* 2000;163:1120-1123.
6. Brake M, Loertzer R *et al.* Recurrence and progression of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin. *J. Urology* 2000; 163:1697-1701.
7. Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer. *Surg Ann* 1990;22: 363.
8. Cookson MS, Sarodsy M. Management of stage T1 bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 1992;148:797.
9. Herr HW *et al.* Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1991;145:40.
10. Hudson MA *et al.* Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: A prospective randomized trial. *J Urol* 1987;138:295.
11. Camacho F *et al.* Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1980;21:359.
12. Gilbert HA *et al.* The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J Urol* 1978;119:488.
13. Heney NM *et al.* Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083.
14. Herr HW, Laudone VP, Withmore WF. An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. *J Urol* 1987;138:1363.
15. Herr HW *et al.* Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989; 141:22.
16. Lamm DL *et al.* Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19:565.
17. Soloway MS *et al.* Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5:247.