

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DEL CARCINOMA IN SITU VESICAL TRATADO CON BCG

M. ARRIZABALAGA MORENO, J.I. GARCÍA GONZÁLEZ, R. ESTEBAN ARTIAGA, M. CASTRO PITA, J. NAVARRO SEBASTIÁN, M. MORA DURBÁN, P. PANIAGUA ANDRÉS

Servicio de Urología. Hospital de Móstoles. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Carcinoma transicional de vejiga. Carcinoma in situ. Tratamiento. BCG. Supervivencia. Factores pronósticos.

KEY WORDS:

Transitional carcinoma of the bladder. In situ carcinoma. Management. BCG. Survival. Prognostic factors.

Actas Urol Esp. 23 (8): 670-680, 1999

RESUMEN

OBJETIVOS: El carcinoma in situ (Tis) de vejiga es un tumor de mal pronóstico que evoluciona a la progresión en su evolución natural. El tratamiento con BCG consigue una mejora importante en la supervivencia. En el presente trabajo analizamos nuestra experiencia en el tratamiento con BCG endovesical en pacientes con Tis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Entre 1983 y 1997 han sido tratados en el Servicio de Urología del Hospital de Móstoles 636 pacientes con carcinoma transicional de vejiga. Han sido tumores superficiales 498 (78%), infiltrantes 138 (22%). Tis: 80 pacientes (13%) con 14 primarios (17%), 37 asociados a tumor superficial (46%) y 29 a tumores infiltrantes (36%). Del total de los tumores superficiales ha existido Tis en 51 pacientes (10%) y de éstos, cuarenta y cuatro pacientes fueron tratados con 2 ciclos de BCG Connaught (81 mg) de 6 semanas cada uno y reevaluación vesical posterior. Realizamos mantenimiento trimestral 2 años. Los enfermos no controlados con BCG han sido tratados con cistectomía radical. Analizamos los pacientes en los que no ha existido una respuesta completa a BCG y un análisis actuarial de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia hasta progresión (SHP) y supervivencia específica (SE). Se analizan también los posibles factores pronósticos: sexo, Tis focal (un solo foco) o difuso (más de un foco), Tis primario o secundario y asociación con tumores G1, G2 ó G3.

RESULTADOS: En los 44 pacientes tratados con BCG: hombres 37 (84%), mujeres 7 (16%), primarios 14 (32%), focales 22 (50%), difusos 22 (50%). Han fallecido 6 (5 por su tumor). Seguimiento medio vivos: 3,7 años (0,5-7,5 años). Tras los 2 ciclos de BCG, tuvieron respuesta total 36 (82%). Trece enfermos (30%) no han tenido respuesta total durante todo el seguimiento, de los que 11 (85%) entraron en progresión. En total 7 enfermos fueron cistectomizados. De 5 pacientes cistectomizados directamente por persistencia de Tis o de tumor T1G3 en el control tras BCG, en 2 (40%) el tumor era infiltrante y uno (20%) tenía metástasis ganglionares. Tres enfermos con persistencia de Tis o T1G3 tras BCG no se cistectomizaron de entrada: dos, en los que por edad fueron tratados con otras terapias endovesicales, entraron en progresión, en el tercero se realizó un tercer ciclo de BCG y precisó cistectomía por persistencia del tumor. SLE a 5 años: 56%, ha sido factor pronóstico desfavorable el ser un Tis difuso frente al Tis focal ($p = 0,0206$). SHP a 5 años: 63%, ningún factor pronóstico significativo. SE a 5 años: 79%, el sexo femenino ha sido un factor pronóstico desfavorable ($p = 0,0201$).

CONCLUSIONES: En base a nuestros resultados y al análisis de la bibliografía aconsejamos tratar con 2 ciclos de BCG a los Tis vesicales con alguno de estos factores: tumor difuso, asociado a T1G3, afectación de uretra prostática o sobreexpresión de p53 por encima del 20%. En el resto de tumores damos un ciclo de BCG seguido de un nuevo ciclo si hubiera falta de respuesta al primero. En los 2 grupos tras fracaso de los dos ciclos de BCG se debe realizar cistectomía.

ABSTRACT

OBJECTIVES: In situ carcinoma (isT) of the bladder is a poor prognostic tumour with a natural progressive evolution. Treatment with BCG achieves a significant improvement in survival. This paper analyses our experience in the management of isT patients with endovesical BCG.

MATERIAL AND METHODS: Between 1983 and 1997 the Urology Unit in the Móstoles Hospital saw 636 patients with transitional carcinoma of the bladder. Of these, 498 (78%) were surface tumours, and 138 (22%) were infiltrant. isT: 80 patients (13%), 14 of which were primary (17%), 37 associated to a surface tumour (46%), and 29 to infiltrant tumours (36%). All surface tumours: isT was present in 51 patients (10%) 44 of which were managed with 2 courses of BCG Connaught (81 mg), for 6 weeks each followed by vesical reassessment. Quarterly follow-up was conducted during a 2-year period. Patients not managed with BCG were treated with radical cystectomy. An analysis was made of patients without complete response to BCG, as well as actuarial analysis of disease-free survival (DFS), survival until progression (SUP) and specific survival (SS). All possible prognostic factors are analyzed: sex, focal isT (a single focus) or diffuse isT (more than one focus). Primary or secondary isT and association to G1, G2 or G3 tumours.

RESULTS: In all 44 patients managed with BCG: males 37 (84%), females 7 (16%), primary 14 (32%), focal 22 (50%), diffuse 22 (50%). Six patients died (5 because of the tumour). Mean follow-up of living patients: 3.7 years (0.5-7.5 years). After the 2 BCG courses, 36 (82%) showed complete response. Thirteen patients (30%) had no complete response during follow-up, and 11 (85%) continued to progression. In total 7 patients underwent cystectomy. Of 5 patients directly cystectomized due to persistence of isT or T1G3 tumour at monitoring after BCG, 2 (40%) had infiltrant tumour and one (20%) nodular metastasis. Three patients with persistent isT or T1G3 after BCG were not initially cystectomized: two that were treated with other endovesical therapies because of their age progressed, and the third one underwent a third BCG course and required cystectomy due to tumour persistency. 5-year DFS: 56%, being diffuse isT vs. focal isT ($p = 0.0206$) was an unfavourable prognostic factor. 5-year SUP: 63%, no significant prognostic factor. 5-year SS: 79%, being a female was an unfavourable prognostic factor ($p = 0.0201$).

CONCLUSIONS: Based on our results and the analysis of the literature we recommend treatment with 2 BCG courses of all isTs of the bladder that present some of the following factors: Diffuse cancer associated to T1G3, involvement of prostatic urethra or overexpression of p53 over 20%. In the rest of vesical tumours, one BCG course followed by a second one if lack of response to the first. After failure of both

El carcinoma in situ (Tis) del urotelio es un tumor plano de alto grado que no infiltra la lámina propia. Descrito por Melicow¹ se caracteriza porque puede aparecer en cualquier lugar del tracto urinario, aunque la localización más frecuente es la vesical. En un 10% de los casos aparece de forma aislada y en un 90% lo hace asociado a otros tumores vesicales². Existen dos formas de presentación: Tis focal cuando sólo existe un foco de tumor y Tis difuso cuando existen varios focos de carcinoma in situ. Es un tumor muy agresivo por la capacidad que tiene de convertirse en infiltrante, esta evolución la presentan de un 42 a un 83% de pacientes². Los Tis focales, de mejor pronóstico, evolucionan a infiltrantes en un 8% y los difusos en un 78%². El mal pronóstico de estos tumores se ha modificado por la utilización de inmunoterapia endovesical con BCG, siendo en la actualidad el tratamiento primario de elección. Sin embargo, existen dudas sobre la mejor pauta de administración de este tratamiento así como del mejor método de actuación cuando no existe respuesta al tratamiento con BCG. En el presente trabajo analizamos nuestra experiencia en el carcinoma in situ vesical, centrados fundamentalmente en los pacientes tratados con BCG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro protocolo diagnóstico y terapéutico del cáncer vesical incluye: historia clínica completa, citología urinaria, urografía intravenosa y estudio preoperatorio habitual. En el tratamiento quirúrgico realizamos resección en profundidad de la neoformación (RTU) y biopsias múltiples que incluyen todas las paredes vesicales, márgenes de la lesión, trigono, cuello vesical y uretra. El grado histológico y el estadiaje clínico lo hemos realizado en base a la clasificación TNM. Entre Septiembre de 1983 y Diciembre de 1997 han sido tratados en el Servicio de Urología del Hospital de Móstoles 636 pacientes con carcinomas transicionales de vejiga, de éstos han sido primariamente tumores superficiales (Tis, Ta o T1) 498 enfermos (78%) y 138 tumores infiltrantes (T2, T3 o T4) (22%).

En 80 pacientes (13%) ha existido carcinoma in situ, habiéndose presentado como un tumor primario en 14 enfermos (un 2,2% del total de

tumores vesicales y un 17% de los Tis), asociado a otros tumores vesicales superficiales en 37 pacientes (un 7,4% de tumores vesicales superficiales y un 46% de los Tis), de los que en 20 enfermos lo fue de forma sincrónica y en 17 de forma metacrónica y asociado a tumores vesicales infiltrantes en 29 enfermos (un 21% de los tumores vesicales infiltrantes y un 36% de los Tis). Del total de tumores vesicales superficiales en 51 (10%) ha existido Tis.

Los 51 enfermos con Tis primario o asociado a tumor superficial han recibido tratamiento complementario endovesical que se ha modificado a lo largo del periodo de estudio. Siete pacientes recibieron instilaciones endovesicales con mitomicina, adriamicina o interferón, y 44 enfermos recibieron inmunoterapia endovesical con BCG constituyendo el objetivo fundamental del presente trabajo.

Nuestro protocolo de tratamiento con BCG para el carcinoma in situ vesical incluye 2 ciclos de 6 instilaciones endovesicales (una semanal durante 6 semanas) de 81 mg. de BCG Connaught. El primer ciclo comienza a las 3 semanas de la RTU y el segundo 3 semanas después de terminado el primero. Una vez finalizado el segundo ciclo se realiza exploración vesical bajo anestesia realizando RTU de neoformaciones (si éstas las hubiera), biopsias múltiples vesicales y de uretra. En los varones también realizamos resección de próstata para descartar afectación de los ductos prostáticos.

Consideramos respuesta total o completa a BCG cuando no existe ningún tumor en vejiga, uretra o ductos prostáticos. Respuesta parcial cuando existe tumor vesical superficial con disminución del grado histológico (G1 o G2). Persistencia del tumor cuando existe Tis o tumor superficial G3. Progresión cuando el tumor es infiltrante. Cuando existe respuesta total realizamos un mantenimiento con una instilación trimestral de BCG durante los dos primeros años. Si la respuesta es parcial o se produce tras respuesta total una recurrencia de bajo grado damos un nuevo ciclo de BCG de 6 semanas. Si hay persistencia del tumor, se produce una recurrencia de alto grado (Tis o Ta-T1G3) o el tumor se hace infiltrante realizamos estudio de extensión con radiografía de tórax, gammagrafía ósea y CT abdominal

indicando linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral y cistectomía radical como primera opción terapéutica en el caso de que no haya metástasis a distancia y la linfadenectomía intraoperatoria sea negativa. También realizamos la cistectomía con ganglios positivos en el caso de existir clínica vesical importante (hematuria, síntomas irritativos, etc.). Este esquema de tratamiento básico se ha modificado en determinados pacientes.

El seguimiento de los enfermos no cistectomizados se ha realizado con citología y cistoscopia trimestral durante los dos primeros años y cada seis meses hasta el quinto año. Posteriormente se realizan citologías anuales. También hacemos urografía anual hasta el quinto año. La situación clínica de los pacientes vivos está actualizada a Mayo de 1998.

Exponemos en primer lugar las características generales de los 80 enfermos con Tis, incluyendo el número de pacientes con Tis focales y Tis difusos. Posteriormente estudiamos el grupo de 44 pacientes tratados con BCG analizando su supervivencia de dos formas: describiendo las características fundamentales de la evolución de los enfermos en los que no ha existido respuesta total a BCG, y realizando un análisis actuarial de la supervivencia incluyendo un estudio de los factores pronósticos de cara a la misma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación de medias y la de proporciones se ha realizado mediante el test de Student y la prueba del χ^2 respectivamente. El análisis de supervivencia actuarial se ha realizado mediante las curvas de Kaplan-Meier y la comparación de las distintas curvas en análisis univariado se ha realizado mediante los estadísticos Log-Rank, Breslow y Tarone Ware. El análisis multivariado se ha realizado mediante regresión de Cox. Analizamos: supervivencia libre de enfermedad con BCG (SLE), supervivencia hasta progresión (SHP) y supervivencia específica o tumor dependiente (SE), considerando en este último grupo a los pacientes fallecidos por otras causas como censados en el momento del fallecimiento. Los posibles factores pronósticos analizados han sido: sexo, Tis focal o difuso, Tis primario o asociado a otro tumor superficial y asociación a tumores vesicales superficiales G1 o G2 o G3. Todas las prue-

bas de contraste de hipótesis se han realizado a dos colas. El nivel de significación se ha establecido en el 95% ($p < 0,05$). El análisis estadístico se ha realizado con SPSS (versión 7.0, Windows).

RESULTADOS

La edad media de los 80 pacientes con Tis ha sido de 65 años (rango 37-87 años), mediana 65 años. Hombres 71 (89%), mujeres 9 (11%). Han sido Tis focales 40 (50%) y difusos 40 (50%). Han fallecido 20 enfermos (25%), siguen vivos al final del estudio 60 pacientes (75%). De los fallecidos, trece (16% del total de Tis) lo fueron por su tumor y 7 por enfermedad intercurrente.

En el grupo de 44 pacientes tratados con BCG la edad media ha sido de 66 años (mediana de 67 años). Hombres 37 (84%), mujeres 7 (16%). La edad media de los hombres ha sido de 65 años y de las mujeres de 72,2 (diferencia no significativa, $p = 0,07$). Han sido Tis primarios 14 (32%), sincrónicos con otros tumores superficiales 15 (34%) y secundarios a otros tumores superficiales 15 (34%). De los 30 pacientes con Tis asociado a tumores superficiales 6 lo han sido con tumores G1 (13% del total), 17 con tumores G2 (38%) y 7 con tumores G3 (16%). Han sido Tis difusos 22 (50%) y otros 22 Tis focales (50%).

En este grupo han fallecido 6 pacientes (13,6%) en una media de 2,3 años (IC al 95% de la media: 0,9-3,2 años), de los que 5 fallecieron por su tumor. De las 7 mujeres con Tis fallecieron por su tumor 3 (43%), y de los 37 hombres fallecieron por su Tis 2 (5,4%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,004$). Siguen vivos al final del estudio (Mayo 1998) 38 pacientes (86,4%) con un seguimiento medio de 3,7 años (rango 0,5-7,5 años) (IC: 2,7-4,6 años).

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

De los 44 pacientes tratados con BCG, en 36 pacientes (82%) hubo una respuesta completa con ausencia de neoformaciones en el control realizado tras la finalización de los dos ciclos, mientras que 8 pacientes tuvieron persistencia neoplásica o progresión (18%). Posteriormente, de los 36 pacientes con respuesta total inicial, cinco han presentado en su evolución recurrencias o progresión. En total y durante el periodo de estudio

analizado en 13 enfermos (30%) no ha existido una respuesta completa y mantenida al tratamiento inmunoterápico endovesical.

La primera persistencia o recidiva de estos 13 pacientes ha sido: dos pacientes (15%) presentaron recidivas de bajo grado, de los que uno respondió a un nuevo ciclo de BCG, y el otro en su evolución entró en progresión. Ocho pacientes (62%) tuvieron persistencia de tumor o recurrencia de alto grado, de los que cinco se trataron con cistectomía directa, dos por edad no se operaron y un tercer paciente prefirió un nuevo ciclo de BCG. Los otros 3 pacientes (23%) recidivaron como tumores infiltrantes. El resumen de la evolución posterior de estos enfermos ha sido:

- Tres pacientes tuvieron una respuesta parcial (en los hallazgos de la RTU o en la pieza de cistectomía). Dos de ellos (66%) entraron en progresión en su evolución a pesar de que en uno se realizó cistectomía en la que no existía tumor infiltrante.

- De los 5 pacientes tratados con cistectomía directa por persistencia de Tis o de tumor T1G3 después de BCG, en 2 (40%) el tumor era realmente infiltrante en la pieza de cistectomía y en 1 (20%) había metástasis ganglionares.

- De los 3 enfermos con persistencia o recidiva de alto grado que no se cistectomizaron de forma directa, uno tratado con un nuevo ciclo de BCG presentó de nuevo Tis y le realizamos cistectomía. Los otros dos enfermos (66%) entraron en progresión a pesar de tratamientos endovesicales.

- De los 13 enfermos en los que no ha existido respuesta completa a BCG, once de ellos (85%) han entrado en progresión, en 3 de ellos (23%) de forma inmediata al tratamiento con BCG, de los cuales en 1 (2,3% del total de tratados con BCG) en la RTU realizada al finalizar los dos ciclos y en otros 2 en la cistectomía realizada precoz. En los otros 8 (62%) esta progresión ha aparecido a lo largo de su evolución. De los dos pacientes en los que no ha existido progresión, uno fue sólo tratado con BCG y el otro con cistectomía radical.

- Hemos realizado en total 7 cistectomías en este grupo de pacientes (54%) de los que 6 eran enfermos con progresión. Los otros 5 que han progresado no fueron cistectomizados por las siguientes causas: un enfermo por afectación masiva de ganglios locoregionales, un paciente por metástasis y los otros tres por edad.

- De los 13 pacientes, tres (23%) tenían Tis focales de inicio y 10 (77%) Tis difusos. De los Tis focales uno era un tumor primario que evolucionó a infiltrante y los otros dos eran tumores asociados a T1G3, de los que uno evolucionó a difuso y el otro sin tratamiento por edad se hizo infiltrante.

- En 11 enfermos en los que por persistencia de su Tis o por progresión local hubiéramos indicado cistectomía radical, en 3 pacientes en los que no se hizo por edad, los 3 (100%) hicieron progresión sistémica. En los otros 8 pacientes, en uno no se hizo por ganglios positivos y los 7 restantes fueron cistectomizados. De estos 8 pacientes, 4 (50%) presentaron enfermedad diseminada en el momento de la cirugía o en su evolución.

- De los 15 pacientes con Tis secundarios a otros tumores vesicales superficiales en 10 enfermos la respuesta a los dos ciclos de BCG ha sido completa, y de estos enfermos 4 habían recibido previamente BCG como tratamiento complementario de sus tumores vesicales primarios.

ANÁLISIS ACTUARIAL DE LA SUPERVIVENCIA

Supervivencia libre de enfermedad con BCG

La SLE a los 2 años ha sido del 75% y a los 5 años del 56%, no habiéndose alcanzado aún la supervivencia mediana (Fig. 1). En el análisis univariante de los factores pronósticos de cara a la supervivencia no han sido estadísticamente significativos el sexo, el ser tumor primario o el estar asociado con tumores G1, G2 o G3. El ser un tumor difuso sí es factor de mal pronóstico estadísticamente significativo ($p = 0,0206$) de cara a la SLE, frente a los Tis focales (Fig. 2). En los Tis difusos la SLE a los 5 años ha sido del 44% con una SLE mediana de 2,75 años. En los Tis focales la SLE a los 5 años ha sido del 72%, no habiéndose alcanzado aún la mediana de SLE. En análisis multivariante ningún factor pronóstico ha sido estadísticamente significativo.

Supervivencia hasta progresión

La SHP a los dos años ha sido del 83%, siendo del 63% a los 5 años (Fig. 1). Ningún factor pronóstico de los analizados ha sido estadísticamente significativo. Aunque los Tis difusos han tenido una evolución peor (Fig. 3), estas diferencias no han sido significativas ($p = 0,1099$).

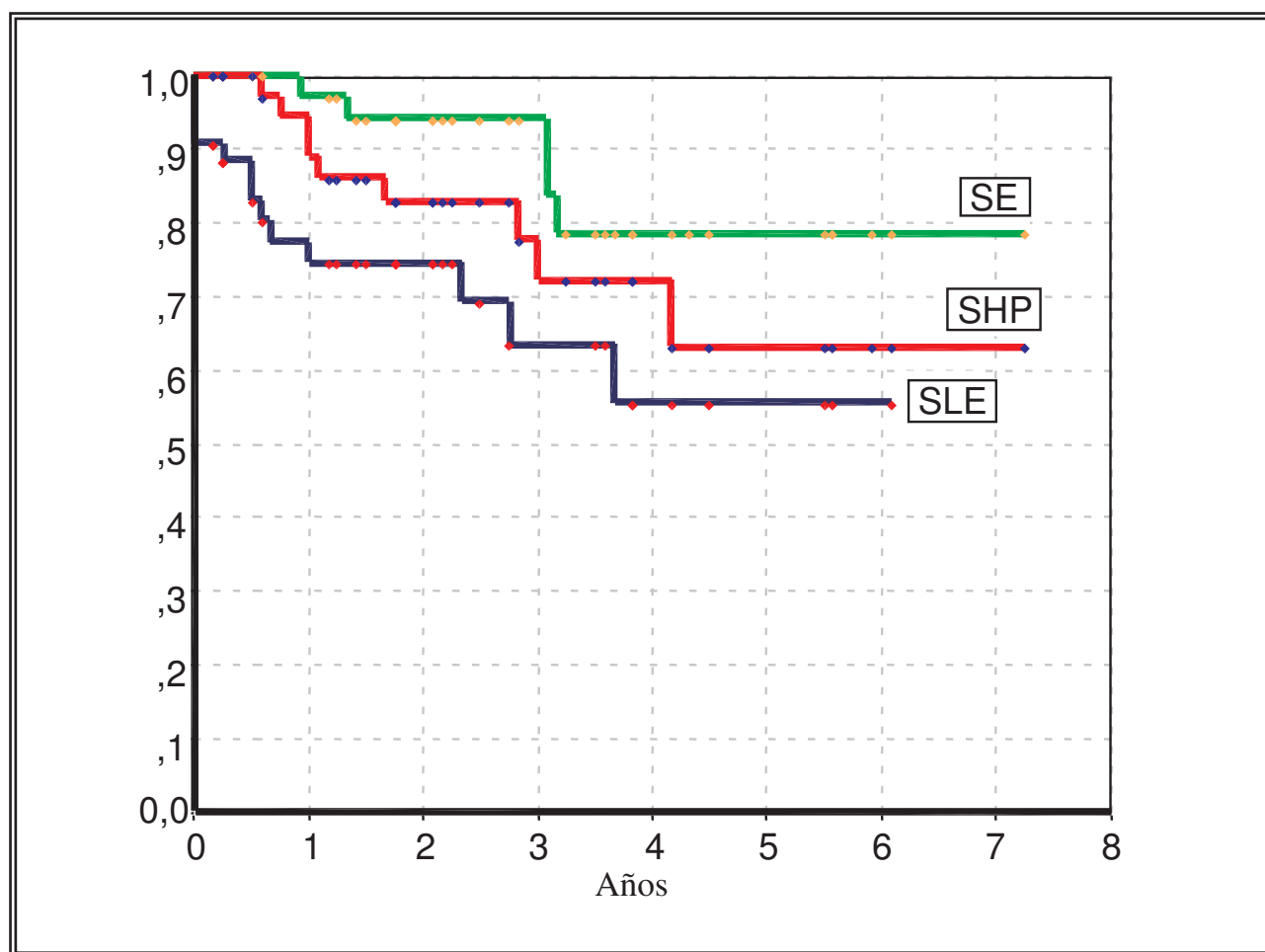


FIGURA 1. Supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia hasta progresión (SHP) y supervivencia específica (SE) de los 44 pacientes tratados con BCG endovesical.

Supervivencia específica

La SE a dos años ha sido del 94% y a los 5 años del 79% (Fig. 1). En análisis univariante sólo el sexo ha sido un factor pronóstico estadísticamente significativo con una SE para las mujeres muy inferior al de los hombres ($p = 0,0201$). De los 37 hombres han fallecido por su tumor 2 (5,4%), mientras que de las 7 mujeres han fallecido 3 (43%) (Fig. 4). También los Tis difusos han tenido una evolución peor que los focales aunque sin significación estadística en esta muestra ($p = 0,0591$) (Fig. 5). En análisis multivariante ningún factor ha sido significativo.

DISCUSIÓN

El carcinoma in situ vesical aparece en un 10% de pacientes con cáncer de vejiga², aunque en nuestra experiencia esta proporción ha sido algo

mayor (13%). De nuestra serie un 2,2% de Tis fueron primarios y la edad media fue de 65 años. Ojea y cols. tienen en su serie la misma edad media y encuentran un 1% de Tis primarios³. El Tis vesical se asocia con frecuencia con otros Tis de localización distinta: Solsona y cols. encuentran que en un 4,3% de Tis vesicales desarrollarán Tis en tracto urinario superior y un 15% lo desarrollarán en uretra prostática o próstata⁴.

La utilización de BCG endovesical en tumores superficiales de alto grado ha demostrado los mejores resultados frente a otros tipos de tratamiento. En tumores T1G3 se obtienen supervivencias libre de progresión a 15 años superiores al 60%⁵. En el Tis vesical su eficacia está demostrada^{6,7}. Palou y cols.⁸ han encontrado buenos resultados en el tratamiento del Tis de uretra prostática, usando sólo BCG sin necesidad de realizar

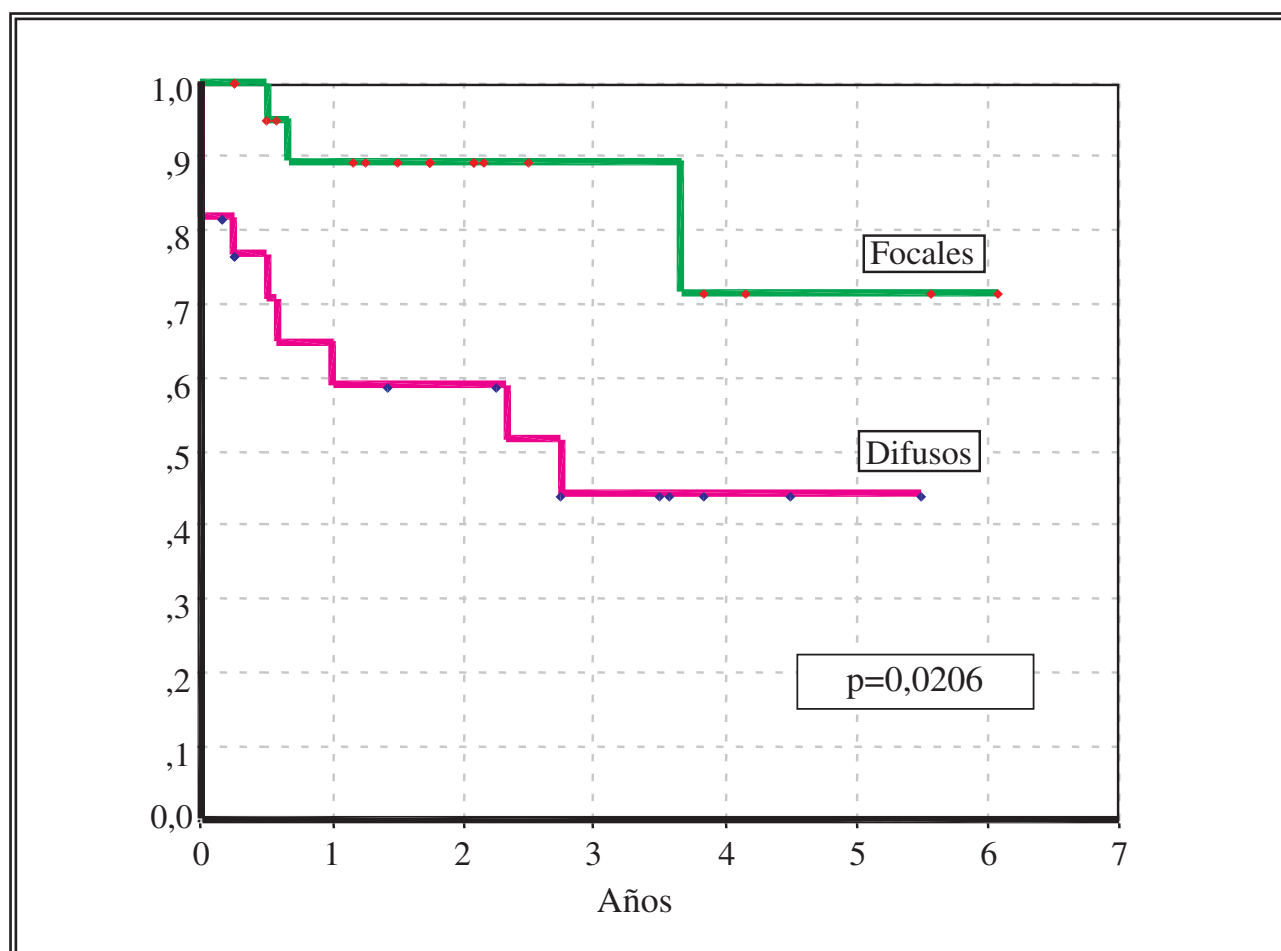


FIGURA 2. SLE de pacientes tratados con BCG según sean Tis focales o difusos.

RTU. Bassi y cols. también han obtenido buenos resultados en el tratamiento del Tis vesical usando BCG a dosis bajas⁹. Las controversias actualmente planteadas sobre la BCG se basa en 3 cuestiones: número de ciclos en la fase de inducción, papel del mantenimiento a medio o largo plazo y alternativas ante la falta de respuesta al tratamiento.

Nosotros hemos utilizado la cepa Connaught a dosis de 81 mg¹⁰, realizando de entrada dos ciclos de inducción de 6 instilaciones cada uno con un mantenimiento trimestral. La razón de utilizar esta pauta de tratamiento se ha basado en los mejores resultados obtenidos al comparar la supervivencia libre de enfermedad a cinco años en series tratadas con un solo ciclo (70% de supervivencia) y con 2 ciclos (82%)¹¹. Ovesen y cols. encontraron que los pacientes tratados con un solo ciclo y con buena respuesta progresaban en

un 40%, frente a un 62% de progresión encontrado en los enfermos que habían precisado un segundo ciclo por incompleta respuesta al primero. Esta progresión ascendía a un 89% cuando fracasaban los dos ciclos¹².

Por otra parte nosotros tras finalizar el tratamiento endovesical hemos obtenido una respuesta total del 82%, muy superior al 69% encontrada por Orsola y cols. con un solo ciclo de inducción⁷. Entre los detractores de la utilización sistemática de los dos ciclos de BCG, se encuentran Merz y cols. aconsejando la reevaluación tras el primer ciclo para descartar progresión precoz¹³. Otro de los factores potenciales para no indicar el uso habitual de 2 ciclos sería la elevada toxicidad del tratamiento con BCG.

En nuestra experiencia sólo hemos encontrado progresión tras dos ciclos de BCG en la RTU en 1 paciente de los 44 (2,3%), no sabemos si se hubiera

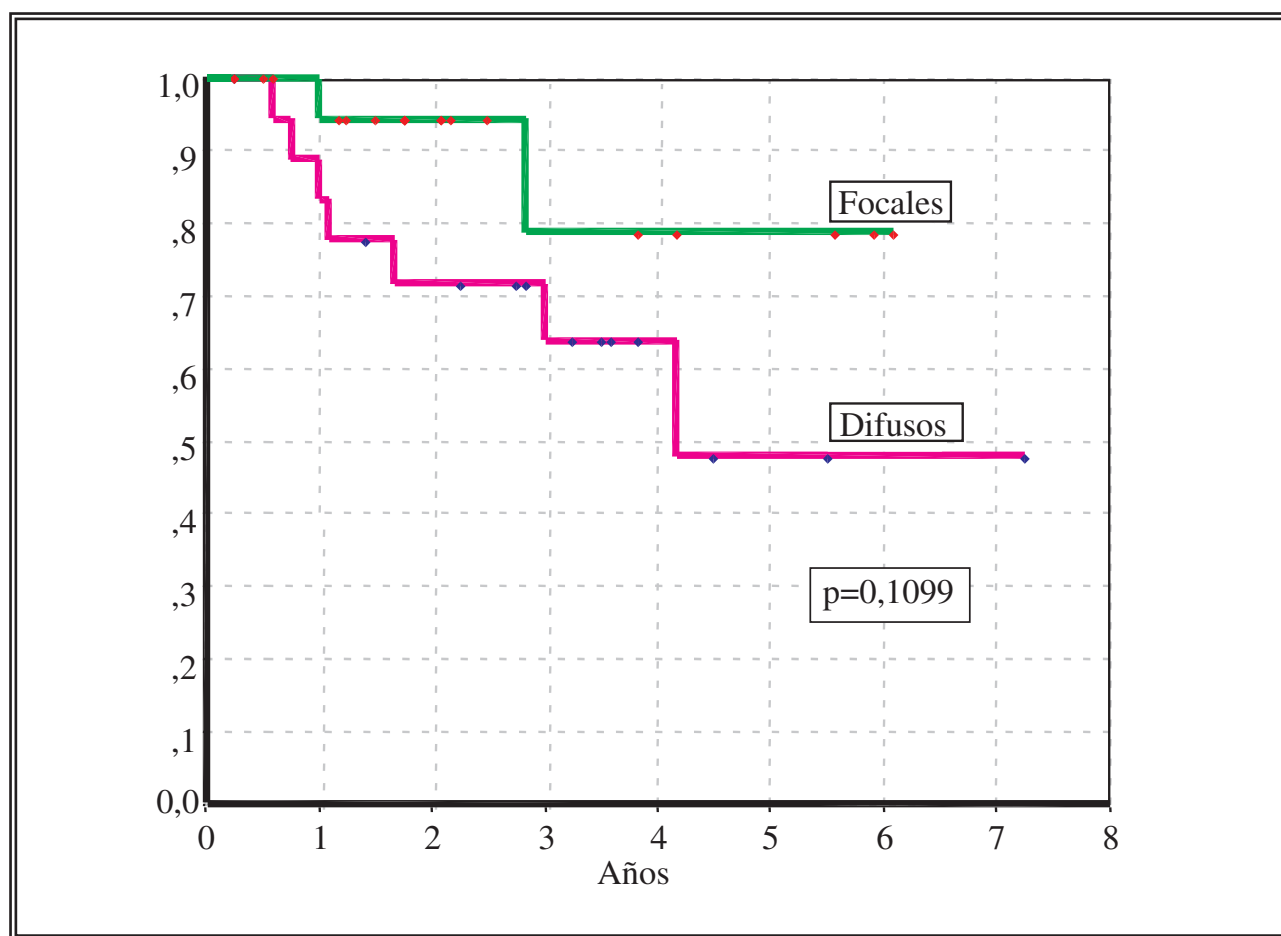


FIGURA 3. SHP de pacientes tratados con BCG según sean Tis focales o difusos.

mantenido esta proporción de progresión, si en nuestro protocolo sólo hubiéramos utilizado un ciclo de BCG. Hay que tener en cuenta que de los 5 enfermos en los que en la RTU tras BCG persistía tumor de alto grado (Tis o T1G3), en la cistectomía precoz realizada, en 2 enfermos encontramos realmente tumores infiltrantes. Un número de enfermos difícil de evaluar que tras un primer ciclo de BCG precisaran de un segundo ciclo por persistencia tumoral habrían necesitado dos exploraciones bajo anestesia en un intervalo corto de tiempo. Dando los dos ciclos ningún paciente precisa 2 evaluaciones y el retraso en el tiempo es corto.

En el presente estudio no hemos evaluado nuestra toxicidad con BCG, que sí que hemos tenido. Sin duda esta morbilidad se ha visto aumentada por la utilización de un segundo ciclo. Como vemos hay datos a favor y en contra de utilizar uno o dos ciclos de BCG.

Hemos encontrado una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años con BCG de un 56%, semejante a la obtenida por Ovesen y cols. a 4 años que fue del 52%¹². Sin embargo nuestro resultado es muy inferior al obtenido por Lamm, quien utilizando 2 ciclos de BCG de inducción y mantenimiento trimestral durante 3 años (protocolo semejante al nuestro), encuentra una SLE a 5 años del 74%¹¹. En las pocas series a más largo plazo esta SLE desciende de forma considerable como ocurre en la serie de Herr y cols. que es del 31% a 10 años¹⁴.

Como dice Lamm¹¹ el comportamiento del Tis es impredecible y nuestros resultados así lo confirman. En nuestra experiencia hemos comprobado su agresividad en pacientes teóricamente controlados con BCG o con cistectomía y que han entrado en progresión; otras series constatan estos hechos¹⁵. Sin embargo, debemos intentar identificar aquellos tumores de mayor agresividad

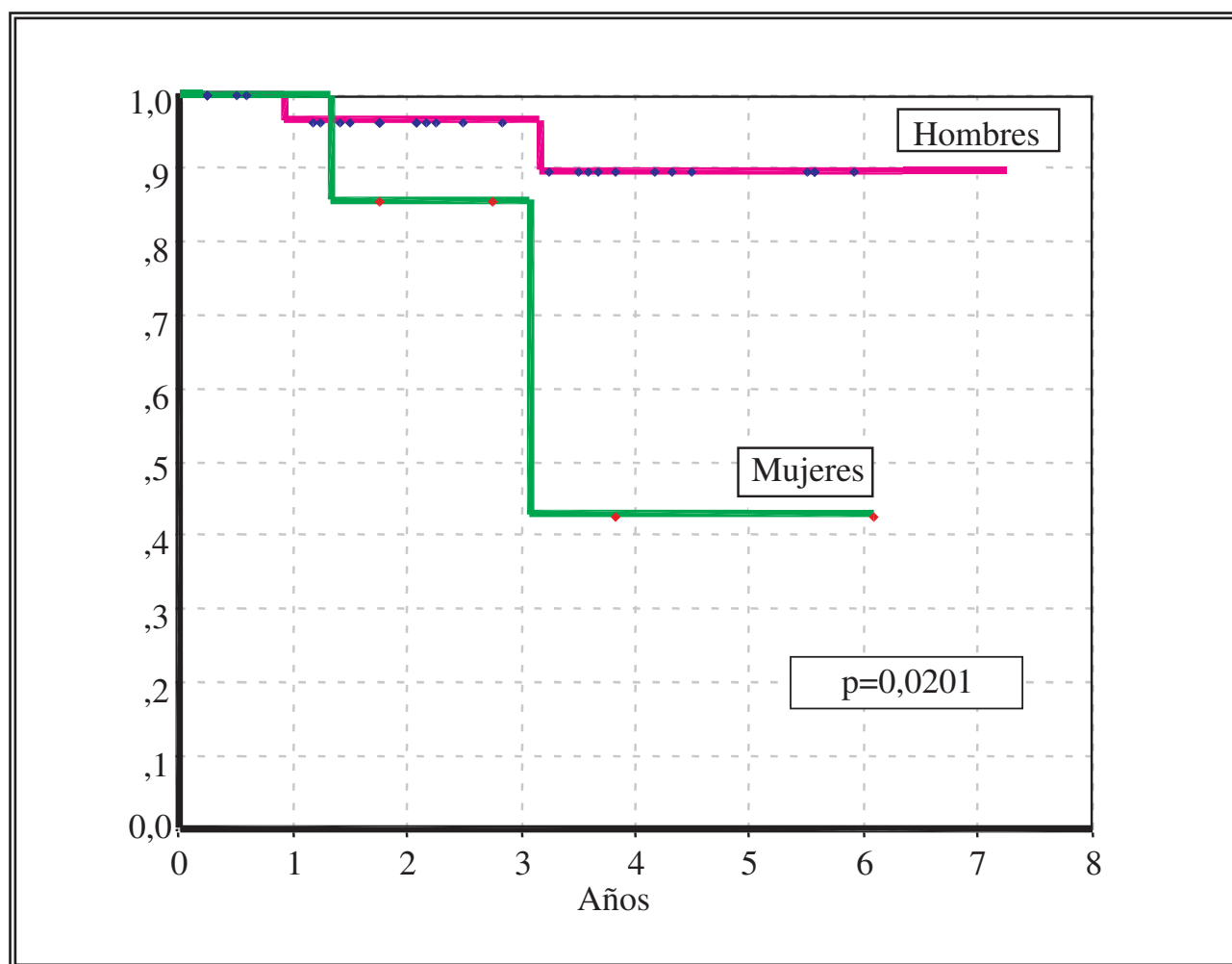


FIGURA 4. SE de pacientes tratados con BCG según sean hombres o mujeres.

en base a los posibles factores pronósticos desfavorables. No existe en la bibliografía unanimidad en aceptar estos factores dado algunos resultados contradictorios. De los que nosotros hemos analizado en este estudio y de la revisión bibliográfica realizada hemos obtenido los siguientes resultados:

Sexo. El sexo no es considerado como un factor de mal pronóstico en el Tis². En nuestra experiencia no ha sido factor de mal pronóstico de cara a la SLE y SHP, pero ha sido factor de mal pronóstico en la supervivencia específica. De hecho de los 5 pacientes fallecidos por su tumor, 3 eran mujeres. La razón pudiera estar en la edad media más avanzada del grupo de mujeres frente a los hombres. El bajo número de eventos obliga a seguimientos a más largo plazo para interpretar este resultado.

Carcinoma in situ focal o difuso. El Tis difuso es un factor pronóstico desfavorable frente al Tis focal^{2,16}. Nuestros resultados también lo confirman, sobre todo, en la SLE ($p = 0,0206$). Sin embargo, Orsola y cols.⁷ no encuentran diferencias significativas en la SLE entre tumores focales y difusos en 26 pacientes con Tis primarios tratados con BCG.

Carcinoma in situ primario. Los Tis primarios son considerados tumores de mal pronóstico que evolucionan rápidamente a la progresión³. Ovesen y cols.¹² encuentran una mejor respuesta a BCG en los pacientes con Tis primarios de vejiga que en los secundarios. En nuestra serie no hemos confirmado estos resultados, habiendo obtenido los mismos resultados tanto en los Tis primarios como en los secundarios. Ojea y cols.³ encuentran

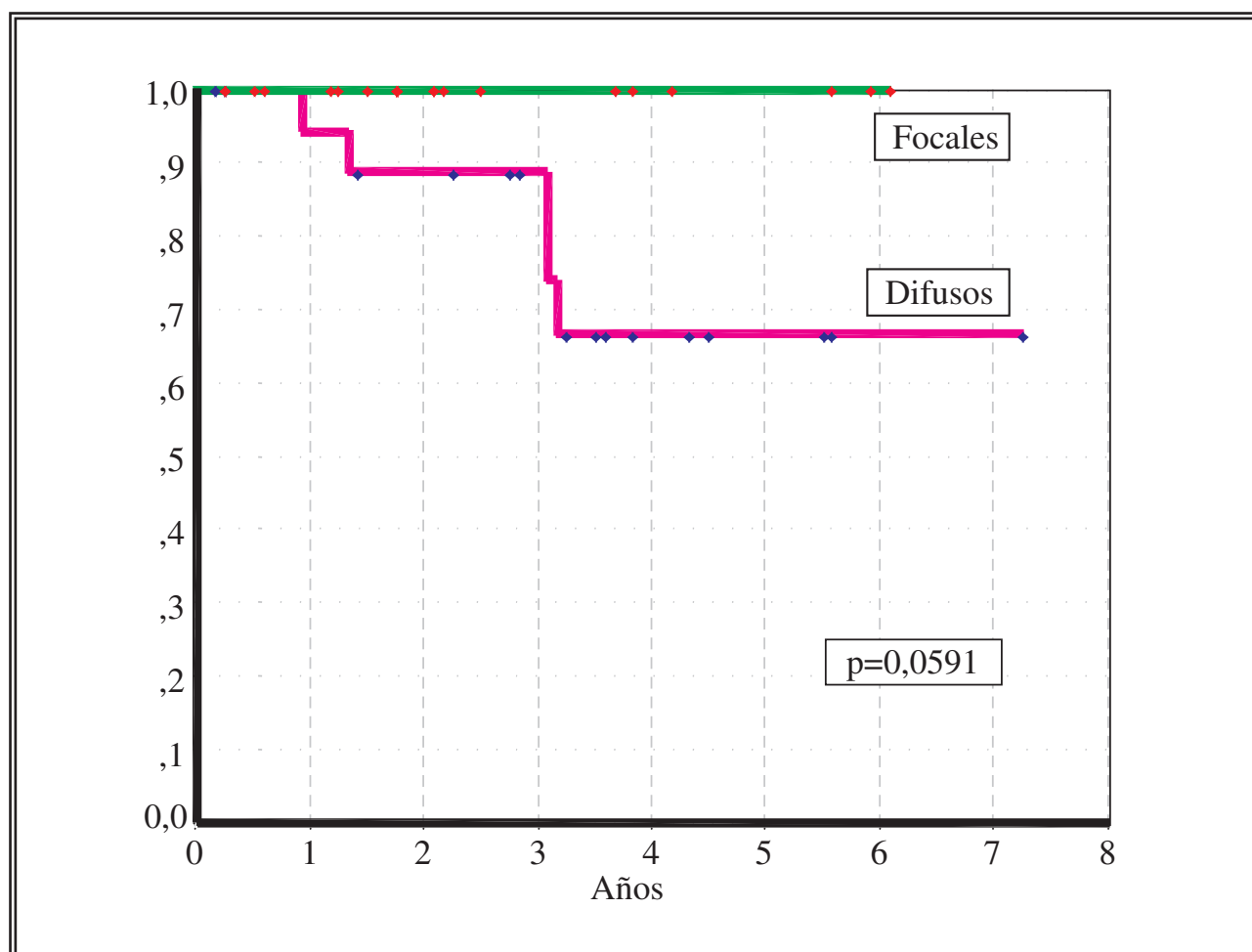


FIGURA 5. SE de pacientes tratados con BCG según sean Tis focales o difusos.

una supervivencia a 5 años en Tis primarios del 48%, muy inferior a la obtenida por nosotros para los primarios de un 67%.

Carcinoma in situ asociado a otros tumores vesicales.- Los tumores vesicales asociados a Tis presentan recurrencias con más frecuencia que los no asociados¹⁷. Solsona y cols. encuentran un peor pronóstico en la evolución, tanto en tumores superficiales Ta o T1¹⁸ como en infiltrantes¹⁹, cuando éstos se asocian a Tis. Sin embargo, Palou y cols.²⁰ no encuentran diferencias significativas en la SLE en pacientes con tumores T1G3 asociados a Tis frente a tumores T1G3 aislados. Nosotros no hemos encontrado diferencias en la evolución de los Tis cuando se han asociado a otros tumores vesicales superficiales ni siquiera cuando éstos eran tumores T1G3. Creemos que el pronóstico no lo marca el tumor superficial asociado sino el Tis vesical.

Sobreexpresión del gen p53.- La sobreexpresión de mutación del gen p53 ha sido evaluado como un factor pronóstico desfavorable en relación con la evolución de los tumores vesicales^{2,12}. Aunque este concepto está bien documentado existen resultados contrarios que polemizan con esta afirmación. Casetta y cols.²¹ encuentran que la sobreexpresión de p53 no es un factor de mal pronóstico para la progresión de los tumores Ta y T1. Lebre y cols.²² analizando tumores T1G3 no encuentran que este factor sea favorecedor de recurrencia en este tumor. Nosotros estamos utilizando este factor de forma rutinaria en el cáncer vesical, aunque aún no disponemos de resultados estadísticamente valorables.

El tratamiento de primera línea del Tis vesical es BCG²³. Palou y cols.²⁴ utilizan un solo ciclo de 6 semanas de BCG con 81 mg., si se produce recurrencia dan un nuevo ciclo de BCG actuando pos-

teriormente de forma agresiva si persiste la falta de respuesta. En términos generales se recomienda la cistectomía precoz cuando se produce el fracaso del tratamiento con BCG inicial^{2,7,25}. En nuestra serie en los 3 pacientes en los que tras 2 ciclos de BCG sin respuesta no fueron sometidos a cistectomía directa por diversas circunstancias, los resultados fueron malos. En su evolución, dos progresaron a infiltrantes y en uno, a pesar de un tercer ciclo de BCG, por persistencia del Tis fue cistectomizado.

En la actualidad para esta situación se están ensayando alternativas terapéuticas de menor agresividad pero de resultados aún inciertos. La bopirimina es un inmunomodulador que se administra por vía oral. Se ha utilizado en pacientes con Tis vesical que no han respondido a BCG y como paso previo a la cistectomía^{26,27}. La bopirimina se está utilizando tanto en Tis vesical como en el Tis del tracto urinario superior²⁸. Su uso, aunque de momento los resultados parecen esperanzadores, se debe restringir a ensayos clínicos bien controlados.

Lo mismo se puede decir de la terapia fotodinámica, combinando un fotosensibilizador seguido de láser intravesical en los pacientes sin respuesta a BCG²⁹. Es necesario estudios controlados antes de retrasar un tratamiento radical que pudiera ser efectivo.

CONCLUSIONES

Creemos que cuando un paciente es diagnosticado de Tis vesical no asociado a un tumor vesical infiltrante el primer tratamiento a realizar es BCG endovesical (81 mg). En nuestra experiencia, valorando la no baja morbilidad que este tratamiento produce, hemos modificado nuestro protocolo seleccionando a los pacientes a los que damos de inicio 2 ciclos de BCG en base a los factores pronósticos obtenidos de nuestra propia experiencia, aconsejados por la bibliografía² y que en nuestro medio podemos realizar, de tal forma que dividimos a los pacientes en dos grupos de alto y bajo riesgo teóricos.

Cuando un paciente presenta un carcinoma in situ vesical con alguna de las siguientes características: Tis difuso, asociación a tumor T1G3, afectación de uretra prostática, sobreexpresión del antígeno p53 por encima del 20% en el tejido rese-

cado o en la citología, lo consideramos un paciente de potencial alto riesgo y aconsejamos 2 ciclos de BCG de 6 semanas cada uno, con reevaluación posterior y mantenimiento trimestral durante dos años si ha habido respuesta total a BCG. Si el Tis es focal, no asociado a tumor T1G3, sin afectación de uretra prostática y sin sobreexpresión del antígeno p53 por encima del 20%, lo consideramos un paciente de potencial bajo riesgo y aconsejamos un solo ciclo de BCG de 6 semanas con reevaluación vesical posterior, y sin mantenimiento trimestral si ha habido respuesta.

Si en el grupo de pacientes de alto riesgo tras los dos ciclos no hay respuesta total a la BCG, aconsejamos cistectomía radical directa en tanto no tengamos constancia de la eficacia de otros tratamientos alternativos. Si ha habido respuesta total a BCG y en su evolución aparece una nueva recidiva o recurrencia, damos un nuevo ciclo de 6 semanas de BCG y, si persiste tumor de alto grado realizamos tratamiento radical. Si en el grupo de pacientes de bajo riesgo no hay respuesta a la BCG, damos un segundo ciclo de seis semanas actuando posteriormente como en el grupo de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. MELICOW MM: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol* 1952; **68**: 261-279.
2. HUDSON MA, HERR HW: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995; **153**: 564-572.
3. OJEA A, PÉREZ D, RODRÍGUEZ A et al: Carcinoma in situ primario de vejiga. Incidencia. Progresión y supervivencia. Casuística personal. *Actas Urol Esp* 1997; Res Com 21: 131 (sup).
4. SOLSONA E, IBORRA I, RICOS JV, DUMONT R, CASANOVA JL, CALABUIG G: Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997; **49**: 347-352.
5. HERR HW: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997; **80**: 762-765.
6. PANSADORO V, EMILIOZZI P, DEFIDIO L et al: Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results. *J Urol* 1995; **154**: 2.054-2.058.
7. ORSOLA A, PALOU J, XAVIER B, ALGABA F, SALVADOR J, VICENTE J: Primary bladder carcinoma in situ: assessment of early BCG response as a prognostic factor. *Eur Urol* 1998; **33**: 457-463.

8. PALOU J, XAVIER B, LAGUNA P, MONTLLEO M, VICENTE J: In situ transitional cell carcinoma involvement of prostatic urethra: bacillus Calmette-Guérin therapy without previous transurethral resection of the prostate. *Urology* 1996; **47**: 482-484.
9. BASSI P, MILANI C, MENEGUINI A et al: BCG a bajas dosis en la terapia de las neoplasias superficiales vesicales. *Arch Esp Urol* 1990; **43**: 503-507.
10. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA, MARTÍNEZ-PIÑEIRO L: BCG update: intravesical therapy. *Eur Urol* 1997; **31** (sup 1): 31-41.
11. LAMM DL: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; **19**: 499-508.
12. OVESEN H, HORN T, STEVEN K: Long-term efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ: relationship of progression to histological response and p53 nuclear accumulation. *J Urol* 1997; **157**: 1.655-1.659.
13. MERZ VW, MARTH D, KRAFT R, ACKERMANN DK, ZINGG EJ, STUDER UE: Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 1995; **75**: 180-184.
14. HERR HW, WARTINGER D, FAIR W, OETTGEN HF: Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow-up. *J Urol* 1992; **147**: 1.020-1.023.
15. GONZÁLEZ M, CHANTADA V, LANCINA JA, FORTEZA J, LAMAS AC, YEBRA MT: Carcinoma in situ de vejiga. *Arch Esp Urol* 1985; **38**: 125-130.
16. SOLSONA E, IBORRA I, RICOS JV et al: Comportamiento biológico del carcinoma in situ no tratado. *Arch Esp Urol* 1990; **43**: 643-645.
17. OJEA A, NOGUEIRA JL, FIGUEIREDO L, JAMARDO D, BENAVENTE J, CASTRO M: Tumor superficial de vejiga con carcinoma in situ asociado: nuevas ocurrencias e incremento del estadio tumoral. *Actas Urol Esp* 1991; **15**: 139-142.
18. SOLSONA E, IBORRA I, RICOS JV et al: Carcinoma in situ associated with superficial bladder tumor. *Eur Urol* 1991; **19**: 93-96.
19. SOLSONA E, IBORRA I, RICOS JV, MONROS JL, CASANOVA J, CALABUIG C: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. *J Urol* 1998; **159**: 95-99.
20. PALOU J, ROSALES A, CHECHILE G, REGALADO R, SALVADOR J, VICENTE J: Seguimiento a largo plazo de 98 pacientes con carcinoma transicional de vejiga T1G3 tratado con BCG. *Actas Urol Esp* 1997; Res Com 21: 176 (Sup).
21. CASETTA G, GONTERO P, RUSSO R, PACCHIONI D, TIZZANI A: p53 expression compared with other prognostic factors in OMS grade-I stage-Ta transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1997; **32**: 229-236.
22. LEBRET T, BECETTE V, BARBAGELATTA M et al: Correlation between p53 over expression and response to bacillus Calmette-Guérin therapy in a high risk select population of patients with T1G3 bladder cancer. *J Urol* 1998; **159**: 788-791.
23. MARTÍNEZ E, DÍAZ I, SALVADOR J, VILADOMS JM, ZUNGRI E, SOLE-BALCELLS J: Nuestra experiencia en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga con BCG. *Arch Esp Urol* 1989; **42**: 325-327.
24. PALOU J, LAGUNA P, XAVIER B, SALVADOR J, VICENTE J: Evolución de la recidiva superficial de bajo grado en pacientes tratados con BCG por tumor vesical superficial de alto grado. *Actas Urol Esp* 1996; Res Com: 108.
25. ORSOLAA, XAVIER B, PALOU J, LAGUNA P, ALGABA P, VICENTE J: Cis vesical primario. *Actas Urol Esp* 1995; Res Com: 68.
26. SAROSDY MF, MANYAK MJ, SAGALOWSKY AI et al: Oral broprimine immunotherapy of bladder carcinoma in situ after prior intravesical bacille Calmette-Guérin. *Urology* 1998; **51**: 226-231.
27. WITJES JA: Treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder with broprimine. *Eur Urol* 1997; **31** (Sup 1): 27-30.
28. SAROSDY MF: A review of clinical studies of broprimine immunotherapy of carcinoma in situ of the bladder and upper urinary tract. *Eur Urol* 1997; **31** (Sup 1): 20-26.
29. NSEYO UO, SHUMAKER B, KLEIN E, SUTHERLAND K: Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1998; **160**: 39-44.

Dr. M. Arrizabalaga Moreno
Servicio de Urología
Hospital de Móstoles
C/ Río Júcar, s/n
28935 Móstoles (Madrid)

(Trabajo recibido el 14 Octubre de 1998)