

NUESTRA EXPERIENCIA CON INSTILACIONES DE 1 MG DE VACUNA BCG EN CÁNCER VESICAL ETAPA T1

P. RIVERA, M. ORIO, J. HINOSTROZA, P. VENEGAS, P. PASTOR, M. GORENA,
M. LAGOS, R. PINOCHET

*Unidad de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera de Temuco-Chile. Servicio de Urología.
Hospital Regional Temuco-Chile.*

PALABRAS CLAVE:
Cáncer vesical superficial. Inmunoterapia. Vacuna BCG.

KEY WORDS:
Surface cancer of the bladder. Immunotherapy. BCG vaccine.

Actas Urol Esp. 23 (9): 757-762, 1999

RESUMEN

Se estudiaron 67 pacientes portadores de cáncer vesical etapa T1, con tratamiento BCG terminado y en seguimiento. No se incluyó etapa A ni cáncer in situ. El protocolo fue: Inicio de tratamiento al retirar sonda vesical; Instilación de 1 mg de vacuna BCG liofilizada (16×10^6 bacilos) en 40-50 cc de suero fisiológico intravesical. Una instilación semanal durante el primer mes. Una instilación cada 15 ds. durante el segundo y tercer mes y una mensual hasta completar 12 meses de tratamiento. Se realizó además estudio de linfocitos T y Citokinas.

RESULTADOS: La evolución de los 67 pacientes tratados fue de 51,3 meses en promedio. 17 recidivaron (25,4%). Un 33% de los pacientes recidivados eran grado 3 y 27% grado 2. Como complicaciones se presentó un caso de adenitis inguinal Tbc, 2 prostatitis Tbc, 2 cistitis Tbc y 5 casos de irritación vesical leve. El estudio de subpoblaciones de linfocitos en plasma demostró un aumento significativo de CD3 y CD4/CD8 y la Interleukina 2 medida en suero también aumentó en forma significativa después de las instilaciones BCG.

CONCLUSIONES Nuestro protocolo obtiene resultados similares a las altas dosis, pero con mínimas complicaciones disminuyendo las recidivas de los tumores en etapa T1. Dosis de mantención mensual ayudaría a mantener inmunidad frente a pacientes recidivados.

ABSTRACT

We studied 67 patients with bladder cancer in stage T1, with terminated BCG treatment and in pursuit. No stage Ta neither carcinoma in situ was included. The protocol was: beginning of treatment upon retiring vesical catheter, instillation of 1 mg of liofilized BCG vaccine (16×10^6 bacilles) in 40-50 ml of intravesical saline solution. A weekly instillation during the first month. An instillation each 15 days during the second and third month and one monthly until complete 12 months of treatment. Also was carried out an study of T lymphocytes and cytokines.

RESULTS The average followup of the 67 patients treated was 51,3 months. 17 patients relapses (25,4%). A 33% were grade 3 and 27% grade 2. Like complications there was a case of inguinal TBC adenitis, 2 TBC prostatitis, 2 TBC cistitis and 5 cases of slight disuric syndrome. The study of subpopulations of lymphocytes in peripheral blood demonstrated a significant increase of CD3 and CD4/CD8 ratio. The interleukin 2 measurement in serum also increased significantly after the BCG instillations.

CONCLUSIONS: Our protocol gets similar results to the higher doses, but with minimal complications diminishing the relapses of the tumors in stage T1. A monthly maintenance dose would help to maintain immunity.

El 75% de los casos nuevos de cáncer vesical diagnosticados son superficiales y existe un 50 a 80% de posibilidades de compromiso muscular durante los 5 años siguientes al diagnóstico¹.

El principal factor de progresión es el grado tumoral².

Desde la primera publicación de Morales en 1976³, la eficacia en el uso de vacuna BCG intravesical para el tratamiento y profilaxis del cáncer superficial de vejiga ha sido demostrada por numerosos autores. En 1980, Lamm⁴ y Camacho⁵ publicaron los primeros estudios prospectivos randomizados que confirmaron el valor de las instilaciones BCG en reducir las recidivas. Las dosis utilizadas fueron de 120 mg, una vez por semana por seis veces.

Se demostró también por los trabajos de Brosman⁶ y Lamm⁷, la superioridad de BCG frente a thiothepa y adriamicina respectivamente.

Martínez-Piñeiro⁸ no sólo demostró superioridad de la vacuna BCG en relación a la disminución de recidivas, sino también en relación a la disminución de la tasa de progresión o infiltración muscular.

Con respecto a las dosis recomendadas no hay en la literatura nada concreto, y ellas son consideradas desde 1 mg, 2 mg, 27 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, etc.⁹⁻¹⁵.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el manejo del cáncer vesical etapa T1, (no tenemos experiencia en cáncer in situ, ya que no es frecuente en nuestro país) con 1 mg de vacuna BCG en instilaciones vesicales durante 1 año, protocolo que hemos iniciado hace 17 años.

El objetivo del trabajo fue disminuir las recidivas tumorales con las mínimas complicaciones posibles.

MATERIAL Y MÉTODO

En el año 1981 comenzamos a utilizar inmunoterapia BCG en nuestros pacientes portadores de cáncer vesical superficial.

Se estudiaron 67 pacientes en etapa T1, con tratamiento BCG terminado y en seguimiento. No se incluyó etapa A ni cáncer in situ.

Todos los pacientes presentaron cáncer vesical tipo histológico de células transicionales. El

72% fueron hombres y el 28% mujeres; la edad promedio fue de 63 años.

La cirugía realizada fue resección transuretral (RTU) a 56 pacientes y cistectomía parcial a 11.

Se utilizó vacuna Glaxo durante los primeros 10 años, luego cepa Tokyo y actualmente Pasteur.

El protocolo fue el siguiente:

1. Inicio de tratamiento al retirar sonda vesical post-RTU o cirugía abierta.
2. Instilaciones de 1 mg de vacuna BCG liofilizada (16×10^6 bacilos) en 40-50 cc de suero fisiológico intravesical y dejada reposar alrededor de dos horas en la vejiga.
3. Una instilación semanal durante el primer mes.
4. Una instilación cada 15 días el segundo y tercer mes.
5. Una instilación mensual hasta completar 12 meses de tratamiento.

Durante los tres primeros años (1981-1983) tuvimos un grupo control que presentó 40% de recidivas y 0% el grupo tratado¹⁶. Dicho grupo control, por consideraciones éticas, fue suspendido.

Se realizó además estudio de linfocitos T y citokinas en sangre.

El grado tumoral de los pacientes en estudio se muestra en la Tabla I, siendo la gran mayoría medianamente diferenciado (67,2%).

El control de los pacientes se realizó con cistoscopia cada tres meses durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses por dos años y posteriormente 1 vez al año. Al final del tratamiento BCG, se realizó biopsia vesical fría.

RESULTADOS

La evolución de los 67 pacientes tratados fue de 51,3 en promedio, 27 de ellos con más de 5 años (85,7 meses) (Tabla II).

17 pacientes recidivaron (25,4%), 3 (4,4%) durante el tratamiento y 14 (21%) posterior a él (Tabla III).

De los pacientes que no recidivaron, uno había presentado 6 recidivas previo a entrar en protocolo y otro 2 veces.

Un 33% de los pacientes recidivados eran grado 3 y 27% grado 2 (Tabla IV). Ningún paciente grado 1 de Broder recidivó.

TABLA I

GRADO TUMORAL DE 67 PACIENTES OPERADOS

Grado	n	%
Grado 1	7	10,4
Grado 2	45	67,2
Grado 3	15	22,4
Total	67	100%

TABLA II

EVOLUCIÓN DE 67 PACIENTES TRATADOS BCG

	n	x meses
Más de 5 años	27	85,7
Menos de 5 años	40	28,1
Total	67	51,3

TABLA III

RECIDIVAS EN 67 PACIENTES TRATADOS BCG

	n	%
Durante trat. BCG (x 6 meses)	3	4,4%
Post. tratamiento BCG (x 16 meses)	14	21,0%
Total	17	25,4%

TABLA IV

GRADO TUMORAL PACIENTES RECIDIVADOS

	n	%
Grado 1	-	-
Grado 2	12 (45)	27%
Grado 3	5 (15)	33%
Total	17 pacientes	

Progresión tumoral ocurrió en 2 pacientes: un paciente T1 grado 3 fallece por no aceptar cirugía radical propuesta después de presentar varias recidivas, y el otro recidivó a grado 3.

La biopsia vesical fría reslizada al final del tratamiento BCG demostró en algunos casos cistitis granulomatosa y otros cistitis inespecífica.

El estudio de linfocitos T realizado en plasma antes y después de efectuar las instilaciones BCG, demostró un aumento significativo de las subpoblaciones CD3 y también del cuociente CD4/CD8¹⁷.

Lo mismo ocurrió con el estudio de citokinas realizado en suero, demostrando un aumento significativo de interleukina-2, pero no hubo variación con interleukina-6, 8, gama interferón y factor de necrosis tumoral¹⁷.

COMPLICACIONES

Un paciente que recibió BCG posterior a cistectomía parcial, a los 10 meses de tratamiento presentó una adenitis BCG inguinal, la cual se drenó y se trató con tratamiento anti-tbc acortado.

Dos pacientes presentaron prostatitis Tbc y otros dos, cistitis Tbc demostradas en biopsias. Ninguno requirió tratamiento.

Cinco pacientes relatieron ardor miccional y aumento de la frecuencia miccional por uno o dos días posterior a la instilación, cediendo el cuadro en forma espontánea.

DISCUSIÓN

Desde 1929 se conoce el efecto antitumoral de la tuberculosis, cuando Pearl reportó un trabajo realizado en necropsias, en el cual, los casos portadores de tuberculosis tenían significativamente menos tumores malignos que el grupo control¹⁸.

Aunque el uso clínico de la vacuna BCG ha sido ampliamente aceptado, el mecanismo de acción permanece incierto, se sabe que se requiere de un estrecho contacto entre la célula neoplásica y el bacilo, para la inducción de la respuesta inmune. El mecanismo de unión es mediado por el complejo antigénico 85 (proteína antigénica del micobacterium bovis BCG)¹⁹ y la

fibronectina²⁰. El antígeno 85 se asocia con inducción de linfocitos T y citokinas (interleukina-2 y gama-interferón)²¹.

En el urotelio entonces, se produce una fuerte reacción inflamatoria local, con infiltración de monocitos, citokinas y aumento de los linfocitos T helper (CD4) y supresores (CD8), configurándose una actividad inmunológica no específica²².

Se ha reportado un aumento significativo de células T, infiltrando la lámina propia de la mucosa vesical después de tratamiento BCG, con persistencia en alrededor de tres meses²³.

Actualmente existen 12 cepas diferentes de vacuna BCG para realizar inmunoterapia en cáncer vesical superficial: Pasteur (Canadá), Tice (USA), Connaught (Canadá), Pasteur (Francia), Glaxo (Inglaterra), Moreu (Brasil), RIVM (Holanda), Tokyo (Japón), Evans (Dinamarca), Barna (Italia), Taipei (China) y la Rusa. Existen trabajos que no han demostrado diferencias significativas entre la acción y los efectos colaterales de las mismas²⁴⁻²⁶.

Nosotros hemos utilizado vacuna Glaxo, Tokyo y Pasteur Merieux.

La actividad antitumoral del BCG aumenta de acuerdo al número de unidades formadoras de colonias y parece ser que el número óptimo es entre 5×10^8 a 5×10^9 , dosis mayores disminuyen el efecto antitumoral²⁷.

Con respecto a las dosis de vacuna BCG utilizadas, no hay uniformidad y lo que se pretende, es alcanzar el máximo de efectividad con las mínimas complicaciones. Corti y cols. publicaron un trabajo en que comparaban dosis de 100 a 120 mg, 20 a 50 mg y 1 mg, no demostrando diferencia significativa en los resultados de todos ellos²⁸.

Mack y Frick demostraron que dosis de 27 mg de BCG Connought eran tan efectivas como las dosis altas, en el tratamiento de cáncer superficial de alto riesgo²⁹. En un estudio del grupo Cueto los resultados fueron similares¹¹.

Nosotros realizamos nuestra primera publicación utilizando dosis de 1 mg y tratamiento de un año, en 1984^{16,30}.

Hemos observado, en pacientes a quienes se les realizó biopsia vesical al término del tratamiento, reacciones granulomatosas de tipo Tbc y

estos pacientes no recurrieron, de ahí que el granuloma indicaría mejor pronóstico³¹.

En nuestro trabajo tuvimos cuatro pacientes que presentaron más de dos recidivas sin progresión, a los cuales se les indicó tratamiento BCG a permanencia con una instilación mensual. Actualmente llevan 30 meses promedio de observación, sin nuevas recidivas. Hay publicaciones que indican el beneficio importante del tratamiento continuo a diferencia de los 6 meses³².

También tuvimos dos pacientes portadores de múltiples pólipos, los cuales fueron resecados en forma parcial. Después de 3 meses de tratamiento BCG, lograron limpiar totalmente su vejiga (cáncer residual), sin presentar recidivas posteriores.

Nuestros pacientes presentaron además una estimulación inmunológica sistémica, posterior a las instilaciones BCG. Esto se demostró en un estudio realizado con subpoblaciones de linfocitos T en plasma, los cuales aumentaron en forma significativa. Además demostramos también un aumento significativo de interleukina-2 en suero¹⁷. Esto ha sido también publicado por Stricker, quien en diecisiete pacientes observó un aumento de linfocitos T en el test de inmunoperoxidasa en biopsias vesicales, después de utilizar dosis de 120 mg de vacuna BCG endovesical por 6 semanas³³.

Haaff y cols.³⁴ también han demostrado una reacción sistémica como respuesta a las instilaciones de BCG, con un aumento de interleukina-2 e interferón en orina.

Pensamos que la población chilena no sigue las normas extranjeras, debido a la alta sensibilidad de la población al bacilo, ya que todo recién nacido es vacunado BCG, recibe una segunda dosis a los 10 años y el contacto con el bacilo, es en forma permanente, debido a las altas tasas de Tbc pulmonar ($28,9 \times 100.000$ habitantes)³⁵.

Este trabajo muestra la efectividad de la microdosis de vacuna BCG en la prevención de las recidivas del cáncer vesical etapa T1, con un protocolo de 1 año (en cuatro pacientes a permanencia), y prácticamente sin efectos colaterales. Creemos que es tan efectivo como las altas dosis pero sin las complicaciones que ellas presentan^{36,37}.

REFERENCIAS

- HERR H, BADALAMENT R, AMATO D, LANDOME V et al: Superficial bladder cancer treated with BCG, a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989; **141**: 22-29.
- KAUBISH S, LUM B, REESE Y, FREIHA F, TORTI F: Stage T1 bladder cancer grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; **146**: 28-31.
- MORALES A, EIDINGER D, BRUCE A: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1976; **116**: 180-184.
- LAMM D, THOR D, HARRIS S, REYNA J et al: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; **124**: 38-41.
- CAMACHO F, PINKY C, KERR D, WHITMORE W et al: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. *Proc Amer Cancer Res Amer Soc Clin Oncol* 1980; **21**: 359 (abstract C-160).
- BROSMAN S: Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1982; **128**: 27-29.
- LAMM D, CRAWFORD E, MORTIE J, SCARDINO P et al: BCG vs adriamycin in the treatment of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol* 1985; **133**: 184.
- MARTÍNEZ-PIÑEIRO J, JIMÉNEZ J, MARTÍNEZ-PIÑEIRO Jr et al: BCG vs doxorubicin vs thiotepa. A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990; **143**: 502-506.
- RIVERA P, CAFFARENA E, FONERÓN A, DEL PINO M, UBILLA A et al: Microdosis de vacuna BCG como profilaxis en cáncer vesical etapa T1. *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 243-246.
- MERY S, ROSENBERG H: BCG y cáncer vesical superficial, consideraciones clínicas y morfológicas en serie de estudio. *Rev Chil Urol* 1990; **53**: 142-143.
- MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA, SOLSONA E, FLORES N, ISORNA S (Grupo Cooperativo CUETO): Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; **27 (suppl 1)**: 13-18.
- LAMM D, DELTAVEN J, SHRIVER J, SAROSDY M: Prospective randomized of intravesical with percutaneous BCG versus intravesical BCG in superficial bladder cancer. *J Urol* 1991; **145**: 738-740.
- MORALES A, NICKEL J, WILSON J: Dose response of BCG in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 1.256-1.258.
- PAGANO F, BASSI P, MILANI KC, MENEGHINI A, RARUZZI D et al: A low dose BCG regimen in superficial bladder cancer therapy: is effective?. *J Urol* 1991; **146**: 32-35.
- YAMAMOTO T, HAGIWARE M, NAKAZONO M, YAMAMOTO H: Intravesical BCG in the treatment of superficial bladder cancer, prospective randomized study for prophylactic effect. *Nippon Hingokika Gakkai Zasshi* 1990; **81**: 997-1.001.
- RIVERA P, GORENA M: Inmunoterapia BCG en cáncer vesical. *Rev Chil Urol* 1984; **47**: 131-133.
- RIVERA P, INOSTROZA J: Respuesta de linfocitos y citokinas en pacientes portadores de cáncer vesical superficial, tratados con instilaciones de 1 mg de vacuna BCG. *Actas Urol Esp* 1996; **20 (9)**: 812-817.
- PEARL R: Cáncer and tuberculosis. 1929; **9**: 97.
- WIKER H, HARBOE M: The antigen 85 complex: a major secretion product of mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Rev* 1992; **56**: 648-653.
- KAVOUSSI L, BROWN E, RITCHIEY J, RATLIFF T: Fibronectin mediated Calmette-Guerin Bacillus attachment to murine bladder mucosa. Requirement of the expression of an antitumor response. *J Clin Invest* 1990; **85**: 62-67.
- HUYGEN K, VAN VOOREN J, TURNEER M, BOSMANS R, DIERCKX P, DE BRUYN J: Specific lymphoproliferation, gamma interferon production and serum immunoglobulin G directed against a putrefied 32 kDa mycobacterial protein antigen (p53) in patients with active tuberculosis. *Scan J Immunol* 1988; **27**: 187-192.
- BRETON P, HERR H, WITMORE W, BADALAMENT R et al: Intravesical BCG therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J Urol* 1989; **141**: 853-856.
- PRESCOTT S, JAMES K, HARGREAVE TB, CHISHOLM GD, SMYTH J: Intravesical Evans strain of BCG therapy, quantitative immunohistochemical analysis of the immunoresponse within the bladder wall. *J Urol* 1992; **147**: 1.636-1.641.
- WITJES J, van der MEIJDEN, WITJES W, DOESBURG W et al: A randomised prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG Tice and BCG RIVM in a pTa-pT1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. *Eur J Cancer* 1993; **29**: 1.672-1.676.
- MUKHERJEE A, PERSAD R, SMITH P: Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer, long-term results using two different strain of BCG. *Br J Urol* 1992; **69**: 147-150.
- FELLOWS G, PARMAR M, GRIGOR K, HALL R et al: Marker tumor response to Evans and Pasteur BCG in multiple recurrent pTa, pT1 bladder tumors. *Br J Urol* 1994; **73**: 639-644.
- MUNGAN N, WITJES J: Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1998; **82**: 213-223.
- CORTI D, RIVERA P, AVILÉS J et al: Profilaxis del cáncer vesical superficial con 1 mg de BCG endo-

- vesical, comparación con otras dosis. *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 239-242.
29. MACK D, FRICK J: Low dose BCG therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught. *Br J Urol* 1995; **75**: 185-187.
 30. RIVERA P, GORENA M, HINOSTROZA A, PASTOR P, VENEGAS P: Tratamiento del cáncer de la vejiga: instilación de microdosis de vacuna BCG. *Rev Méd de Chile* 1990; **118**: 503-505.
 31. KELLY D, HAAFF E, BECICH M, LAGE J et al: Prognostic value of purified protein derivate akin test and granuloma formation in patients with intravesical BCG. *J Urol* 1986; **135**: 268-271.
 32. LAMM D: BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1995; **27 (suppl 1)**: 2-8.
 33. STRICKER P, DELGADO W, GODDARD J et al: BCG : Indication of its mechanism of action. *Br J Urol* 1990; **65**: 73.
 34. HAAFF E, CATALONA W, MATLIFF T: Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumor after treatment with intravesical BCG. *J Urol* 1986; **136**: 970-974.
 35. MENA C: Programa de control de la tuberculosis. Boletín Sociedad Médica de Santiago 1992; 14.
 36. LAMM D, Van der MEIJDEN P, MORALES A et al: Incidence and treatment of complications of BCG intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 596-600.
 37. RAWLS W, LAMM D, LOWE B, CRAWFORD E et al: Fatal sepsis following intravesical BCG administration for bladder cancer. *J Urol* 1990; **144**: 1.328-1.330.
-

Dr. P. Rivera Garay
 Trizano 150
 Temuco - Chile

(Trabajo recibido el 18 Diciembre de 1998)