

ESTUDIO ALEATORIO PROSPECTIVO COMPARANDO BCG Y BCG MÁS TEGAFUR ORAL EN LA PROFILAXIS DE LOS TUMORES SUPERFICIALES DE VEJIGA ESTADIO T1. RESULTADOS A DOS AÑOS Y MEDIO

J.L. MOYANO CALVO, J.A. ROMERO DIAZ, A. ORTIZ GAMIZ,
A. MARTINEZ MORAN, J.J. ZERPA RAILEY, J. CASTIÑEIRAS FERNANDEZ

Servicio de Urología. Hospital Universitario "Virgen Macarena". Sevilla.

PALABRAS CLAVE:

BCG. Tegafur. Carcinoma superficial de vejiga.

KEY WORDS:

BCG. Tegafur. Superficial bladder cancer.

Actas Urol Esp. 23 (10): 843-847, 1999

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia en ochenta enfermos diagnosticados de carcinoma superficial de vejiga T1, a los que aleatoriamente hemos dividido en dos grupos, recibiendo uno de ellos (Grupo A) instilaciones de 27 mg de BCG semanales durante seis semanas y mensuales hasta completar un año, y el otro grupo (Grupo B) realizó igual pauta profiláctica más 800 mg (400 mg/12h) de Tegafur diario durante un año.

Los resultados son similares en ambos grupos. A los dos años y medio la recidiva es de 33% en el grupo A y 20% en el grupo B. Un 7,6% del grupo A progresó en estadio frente a un 3,1% del grupo B. En ambos casos las diferencias no son significativas. El Tegafur fue muy bien tolerado, con sólo un 11% de molestias.

Concluimos en que con un seguimiento de dos años y medio ambos tratamientos obtienen resultados similares, aunque se aprecia una tendencia a mejores resultados con terapia combinada. Es necesario más enfermos para llegar a conclusiones definitivas.

ABSTRACT

We present our experience in eighty patients with superficial bladder cancer stage T1. They have been randomized to receive BCG 27 mg weekly x 6 and monthly until complete one year (Group A) or the same schedule plus Tegafur 800 mg daily until complete one year.

Results are similar in both groups. With a median follow up of two years and a half, 33% in Group A and 20% in Group B have had recurrence; 7,6% in group A and 3% in group B have had progression in stage. Differences are not significant in both cases. Tolerance of Tegafur is good with only 11% of secondary effects.

We concluded that there are no differences in both treatments but there is a trend to better results with combinant therapy. It is necessary more patients to achieve definitive results.

La historia natural del cáncer superficial de vejiga (CSV) se caracteriza por su recidiva con tumores de similares características, en aproximadamente el 70% de los casos y por su progresión en grado y estadio en el 30% restante¹. La mayoría de las recidivas se presentan en los dos primeros años tras la RTU inicial.

Para intentar disminuir las recidivas se han utilizado numerosos fármacos. Herr en 1987 publicó que la sustancia más eficaz en reducir las recidivas era el BCG², con un beneficio potencial de 47% frente a 11% de los quimioterápicos intravesicales.

No existe un esquema de tratamiento profiláctico universalmente aceptado³⁻⁷, aunque se acepta que un solo ciclo de inducción de seis semanas es insuficiente, obteniéndose mejores resultados tras otro ciclo^{4,8}. Así mismo, los trabajos de Böhle⁹ señalan la necesidad de dosis repetidas trimestrales para mantener el efecto profiláctico del BCG. Lamm con esquema de tratamiento trimestral ha conseguido muy buenos resultados, con un 52% de recidivas en los pacientes tratados sólo seis semanas frente a un 25% en los pacientes con dosis de mantenimiento a siete años de seguimiento¹⁰.

Tampoco existe una dosis estándar, habiéndose utilizado desde 1 mg hasta 175 mg por instilación, con buenos resultados en la mayoría de los casos^{6,11,12}.

En un intento de mejorar los resultados del BCG, éste se ha combinado con otros fármacos bien por vía endovesical, bien IM, bien oral^{13,14}.

Uno de los fármacos utilizados por vía oral es el Tegafur. Este es un nucleósido constituido por 5-fluoruracilo (5-FU) y tetrahidrofuorano, cuyo principio activo es el 5-FU liberado por el metabolismo hepático. Su mecanismo de acción es doble, bloqueando la Timidilato sintetasa y, por tanto, actuando a nivel del ADN y formando ARN anómalos por incorporación de nucleótidos fluorados.

La dosis habitual se sitúa entre 500 y 800 mg/día. Su tolerancia es buena con mielosupresión mínima o nula, 20-35% de efectos gastrointestinales, 5-10% de toxicidad mucocutánea y toxicidad neurológica cuando se sobrepasa la dosis de 1.000 mg/m².

El Tegafur se ha utilizado en la profilaxis del cáncer vesical superficial de dos formas con resultados dispares:

- Monoterapia oral¹⁵⁻¹⁹.
- Secuencial tras BCG^{20,21}.

MATERIAL Y MÉTODO

Ochenta enfermos a los que se les realizó RTU completa de su tumor vesical y cuyo estadio era T1 (clasificación TNM UICC 1992), fueron aleatoriamente divididos en dos grupos. Uno de ellos, (Grupo A) recibió instilaciones de 27 mg de BCG semanales durante seis semanas y mensuales hasta completar un año. El otro grupo (Grupo B) realizó igual pauta profiláctica más 800 mg (400 mg/12h) de Tegafur diario durante un año.

El seguimiento de los enfermos ha sido realizado siguiendo el esquema habitual en nuestro Servicio con citología, ecografía, cistoscopia y analítica trimestral, los dos primeros años y semestral desde entonces.

RESULTADOS

Son evaluables 63 enfermos que han completado el tratamiento y tienen un seguimiento mínimo de un año. Los resultados se muestran en las Tablas I a la VI.

DISCUSIÓN

Como podemos observar nuestros resultados son similares a los presentados por otros grupos, tal como muestra la Tabla VII.

La dosis empleada de BCG es inferior a la de los otros autores, si bien el esquema de tratamiento es mucho más prolongado en el tiempo.

TABLA I

CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN Y TUMOR

	Grupo A	Grupo B	p
Nº enfermos	29	35	n.s.
Varón	25 (88,6%)	30 (85,7%)	n.s.
Edad	66,3	63,5	n.s.
Vol. reseado	7,4 cc	5 cc	n.s.
Único	16 (52%)	20 (57%)	n.s.
Múltiple	13 (48%)	15 (43%)	n.s.
Primario	14 (48,3%)	21 (60%)	n.s.
Recurrente	15 (51,2%)	14 (40%)	n.s.

Características población y tumor

TABLA II

GRADO Y PERMEACIÓN LINFÁTICA

	Grupo A	Grupo B	P
Grado 1	10 (34,5%)	17 (48,5%)	n.s.
Grado 2	14 (48,3%)	14 (40%)	n.s.
Grado 3	5 (17,2%)	4 (11,4%)	n.s.
LX	0	2 (5,7%)	n.s.
L0	26 (89,6%)	31 (88,6%)	n.s.
L1	3 (10,4%)	2 (5,8%)	n.s.

Grado y permeación linfática.

TABLA III

RESULTADOS GLOBALES

	Grupo A	Grupo B	P
Recidiva	8 (33,3%)	7 (20%)	n.s.
Progresión	2 (7,6%)	1 (3,1%)	n.s.
T.L.E.	31,5 meses	32 meses	n.s.

Resultados globales.

TABLA IV

RESULTADOS DE RECIDIVA DESGLOSADOS POR FACTORES PRONÓSTICO

	Grupo A	Grupo B	P
Únicos	2 (16,6%)	3 (13%)	n.s.
Múltiples	6 (35%)	4 (33%)	n.s.
Primarios	2 (14,2%)	4 (19%)	n.s.
Recurrentes	6 (40%)	3 (21,4%)	n.s.
G1/G2/G3	2 (20%)/ 4 (29%)/	2 (12%)/ 2 (14%)/	n.s.

Resultados de recidiva desglosados por factores pronóstico.

Como hemos señalado en la Introducción, no existe una dosis estándar, variando ampliamente según autores. Hemos escogido 27 mg porque es la dosis que ha sido utilizada por nosotros desde hace años, debido a que, aunque no está exento de ellos, produce un menor número de efectos secundarios. Este aspecto ya ha sido señalado por el grupo CUETO en su protocolo 90009, en el que compara dosis de 27 mg con dosis de 81 mg.

TABLA V

TOLERANCIA BCG

	Grupo A	Grupo B
No molestias	41,3%	42,8%
Molestias < 24h	31%	28%
Molestias > 24h	10,3%	6%
Fiebre > 38°	10,3%	17,1%

Tolerancia Tegafur.

TABLA VI

TOLERANCIA TEGAFUR

	Tegafur
Parestesias	2 (5,7%)
Gastralgias	4 (11,4%)
Aumento transaminasas	4 (11,4%)
Cefaleas	2 (5,7%)
Alteración faneras	1 (2,8%)
Prurito	1 (2,8%)
Retirada de tto.	1 (2,8%)

Tolerancia Tegafur.

TABLA VII

COMPARACIÓN OTROS GRUPOS CON USO DE BCG Y TEGAFUR

	Dosis BCG	Esquema	Recidiva Grupo A	Recidiva Grupo B
García	Pasteur, 150 mg	Semanal x 4, mensual	26,7%	12,5%
Tabar		x 2		
Oda	Tokio cepa 172-1, 80 mg	Semanal x 6	41,8%	23%
Nosotros	Connaught, 27 mg	Semanal x 6, mensual x 10	33%	20%

Comparación otros grupos con uso de BCG y Tegafur.

La duración del tratamiento también es variable. Con protocolos de mantenimiento parecen obtenerse mejores resultados que con un solo ciclo de inducción. La lectura de los trabajos de Böhle

TABLA VIII

USO ORAL DEL TEGAFUR

Autor	Año	Casos	Estadía	Seguimiento (meses)	Recidiva (%)	Toxicidad (%)
Lancina	1988	20	Ta-T1; G1-G2	6	50	15
Gelabert	1988	7	T1; G2-G3	7	100	100
Unda	1990	20	T1; G1-G3	20,2	33,3	35
Kubota	1993	112	Ta-T1; G1-G2	24	25,7	19
Masuda	1992	27	Ta-T1; G1-G3	36	35	–

Uso oral del Tegafur.

nos planteó la duda de realizar el mantenimiento trimestralmente. Como la dosis era inferior decidimos mantenerla mensual.

El Tegafur se ha utilizado como terapia oral con resultados dispares, tal como muestra la Tabla. En España Lancina y Gelabert obtienen malos resultados. Sin embargo, Unda Urzaiz considera el Tegafur oral tan eficaz como la Adriamicina intravesical.

Fuera de nuestro país, Kubota obtiene diferencias significativas con un grupo control 25,75 frente a 43,3% ($p < 0,015$) y Masuda comparando con Adriamicina intravesical obtiene similares resultados (Tabla VIII).

Nuestros resultados son a un plazo intermedio, dos años y medio de seguimiento. Apreciamos menor número de recidivas con terapia combinada, así como en los tumores de bajo e intermedio grado y recidivados.

El tratamiento ha sido muy bien tolerado, a pesar de su larga duración. La toxicidad debido a Tegafur es escasa y bien tolerada.

Que nosotros sepamos este es el único trabajo que compara BCG con dosis de mantenimiento frente a BCG más Tegafur.

Queda la duda, que queremos resolver añadiendo más enfermos a cada brazo, si el añadir Tegafur oral beneficia en algo al enfermo, o los resultados son debidos exclusivamente a la BCG. Parece existir una tendencia a mejores resultados con terapia combinada, pero sin llegar a significación estadística.

CONCLUSIONES

Actualmente no apreciamos diferencias entre ambos brazos, con tendencia a mejores resultados con la terapia combinada.

El Tegafur es bien tolerado, con escasos efectos secundarios.

REFERENCIAS

1. STAERKEL GA, RO JY, AYALA AG: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; **19**: 435-453.
2. HERR HW, LAUDONE VP, WHITMORE Jr WF: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumours. *J Urol* 1987; **138**: 1.363-1.368.
3. BROSMAN SA: Experience with Bacillus Calmette Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1982; **128**: 27-30.
4. HAAF EO, DRESNER SM, RATLIFF TL et al: Two courses of intravesical Bacillus Calmette Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1986; **136**: 820-824.
5. BADALAMENT RA, HERR HW, WONG GY et al: A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 441-449.
6. MARTÍNEZ PIÑEIRO JA, JIMÉNEZ LEÓN J, MARTÍNEZ PIÑEIRO Jr L y cols: Bacillus Calmette Guerin versus Doxorubicin versus Thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990; **143**: 502-506.
7. HERR HW, WARTINGER DB, FAIR WR et al: Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow-up. *J Urol* 1992; **147**: 1.020-1.023.
8. SAROSDY MF, LAMM DL: Long-term results of intravesical Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1989; **142**: 719-722.
9. BÖHLE A, GERDES J, ULMER AJ, HOFSTETTER AG, FLAD HD: Effects of local Bacillus Calmette Guerin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. *J Urol* 1990; **144**: 53-58.

10. LAMM DL, BLUMENSTEIN B, SAROSDY M, GROS-MAN HB, CRAWFORD DE: Significant long-term patient benefit with BCG maintenance therapy. *J Urol* 1997; **157**: 831.
11. CORTI ORTIZ D, RIVERA GARAY P, AVILES JASSE J et al: Profilaxis del cáncer vesical superficial con 1 mg de BCG. *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 239-242.
12. LAMM DL, THOR DE, HARRIS SC et al: Bacillus Calmette Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1990; **124**: 38-42.
13. RINTALA E, JAUHIAINEN K, KAASINEN E et al: Alternating Mitomycin C and Bacillus Calmette Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta-T1) superficial bladder cancer intravesical chemotherapy and immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; **156**: 56-60.
14. TAURINES GH, CORTADELLAS ANGEL R, ARANGO TORO O y cols: Resultados de un estudio prospectivo de quimioprofilaxis con Mitomicin C y BCG alternadas: respuesta completa, índice de recidiva y progresión. *Arch Esp Urol* 1996; **49**: 689-692.
15. LANCINA MARTÍN JA, GARCÍA PÉREZ M, ARRABAL MARTÍN M, CAMACHO MARTÍNEZ E: Quimioprofilaxis oral con Tegafur contra la recidiva de los tumores vesicales superficiales. *Arch Esp de Urol* 1988; **41**: 431-433.
16. GELABERT MAS A, ARANGO TORO O, ROSALES BORDES A y cols: Citostáticos orales en la profilaxis del carcinoma de urotelio: nuestra experiencia. *Arch Esp de Urol* 1988; **41**: 135-138.
17. KUBOTA Y, HOSAKA M, FUKUSHIMA S, KONDO I: Prophylactic oral UFT therapy for superficial bladder cancer. *Cancer* 1993; **71**: 1.842-1.845.
18. MASUDA F, MORI Y, TORII S, KAWASHIMA Y, KOBARI T, HOSOBÉ T: A comparative clinical trial of UFT treatment and intravesical adriamycin instillation to prevent recurrence of superficial bladder cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1992; **19**: 505-508.
19. UNDA URZAIZ M, ZUBIAUR LIBANO C, PÉREZ FERNÁNDEZ A, IRIARTE SOLDEVILLA JI, FLORES CORRAL N: Adriamicina versus Tofafur como profilaxis de recidiva en el carcinoma superficial de vejiga. *Arch Esp de Urol* 1990; **43**: 143-146.
20. ODA H, SEKI N, NABESHIMA S, ODA T, NISHIO S, YOKOYAMA M et al: A comparative clinical trial of UFT medication and intravesical BCG in the recurrence of superficial bladder cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1990; **17**: 2.051-2.055.
21. GARCÍA TABAR P, MONTOYA MD, IBARLUCEA G, MARAÑA M, GURTURBAY I, ASTOBIETA A: Estudio comparativo entre BCG, BCG más Ufeto oral y sólo RTU en la profilaxis de recidivas del carcinoma transicional de vejiga Ta-T1.

Dr. J.L. Moyano Calvo
C/ Bogotá, 19 - portal 3, 2º B
41013 Sevilla

(Trabajo recibido el 5 Noviembre de 1998)