
TRATAMIENTO DEL CANCER SUPERFICIAL DE VEJIGA: Bacilo Calmette-Guerin Vs. Mitomicina C

Gladys Mabel Viviana Fernández, Nilda Laura Giménez, Eva Isabel Godoy,
Dr. Carlos Humberto Falcón. Serv. de Clínica Médica Hospital Escuela. "Gral José Francisco de San Martín"

RESUMEN

La mayoría de los pacientes con cáncer superficial de vejiga han recibido algún tipo de terapia intravesical adyuvante (luego de la remoción quirúrgica del tumor superficial).

Los objetivos de la presente revisión bibliográfica consisten en: comparar los tratamientos intra vesicales con el Bacilo Calmette-Guerin (BCG) y mitomicina C, y destacar la terapéutica de mayor eficacia, segura y conveniente en un paciente con alto riesgo de recidiva.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en distintos buscadores Google, PubMed y Cochrane de temas relacionados en el tratamiento intravesical de pacientes con cáncer de vejiga T1 o Ta con bacilo Calmette – Guerin (BCG) versus Mitomicina C.

El tratamiento intravesical de mitomicina C, en la fase inicial se realiza con una instilación semanal durante 6 semanas y en la fase de mantenimiento, 1 mensual durante 4 a 12 meses. El tratamiento con Bacilo Calmette-Guerin (BCG) en la fase inicial se realiza una instilación endovesical semanal durante 4-8 semanas , con o sin fase de mantenimiento.

Puede afirmarse la superioridad del uso del Bacilo Calmette-Guerin por sobre la Mitomicina C.

Palabras claves: cáncer superficial de vejiga, mitomicina c, inmunoterapia.

SUMMARY

In order to establish the greater efficacy and security of the treatment intravesical with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) over the Mitomycin C for the therapeutic of the superficial bladder cancer, 36 articles were revised that evaluate the two alternatives of treatment.

The use among the immunotherapy is compared utilizing BCG of instillation intravesical carried out 15 days after the resection Trans urethral with the chemotherapy with Mitomicina C, administered method intravesical 24 hours postresection Trans urethral. It is established that the treatment most effective and convenient to carry out is the BCG in patients with high risk of recidiva.

It can be affirmed the superiority of the use of the Bacillus Calmette-Guerin over the Mitomycin C.

Key words: superficial bladder cancer, mitomicina c, and immunotherapy.

INTRODUCCION

El cáncer superficial de vejiga tiene como tratamiento inicial una remoción completa de todo el tejido visible, mediante la llamada resección trans-uretral (RTU) . La mayoría de los pacientes tendrá recidiva con el tiempo, en un 30 % tendrá tumores invasores o con mas profunda penetración en su etapa más avanzada. Por este motivo se requiere una actitud vigilante con repetidas cistoscopias y RTUs cada 3-6 meses, por los primeros 5 años de seguimiento, además de terapia intravesical (administrar un medicamento por sonda en la vejiga) como complemento.⁽¹⁾

La mayoría de los pacientes con cáncer superficial de vejiga han recibido algún tipo de terapia intravesical adyuvante (luego de la remoción quirúrgica del tumor superficial).⁽²⁾

Se recomienda la utilización de inmunoterapia con Bacilo Calmette-Guerin (BCG), o quimioterapia con la mitomicina C. La impresión es que diversos esquemas de quimio e inmunoterapia intravesical disminuyen modestamente la tasa de recaída, pero que la quimioterapia no altera sustancialmente la progresión natural de la enfermedad.⁽²⁾

Los **objetivos** de la presente revisión bibliográfica consisten en: comparar los tratamientos intra vesicales con BCG y mitomicina

C, y destacar la terapéutica de mayor eficacia, segura y conveniente en un paciente con alto riesgo de recidiva.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva en distintos buscadores Google, PubMed y Cochrane de temas relacionados con el tratamiento intravesical de pacientes con cáncer de vejiga T1 o Ta con bacilo Calmette – Guerin (BCG) versus Mitomicina C; además de búsqueda y análisis de artículos publicados en revistas nacionales y extranjeras así como libros de urología sobre el tema en cuestión.

DESARROLLO

El tratamiento intravesical de mitomicina C fue de 20-40 mg en 50cc de solución fisiológica, con retención de 2 horas; en la fase inicial se realizaba una instilación semanal durante 6 semanas y en la fase de mantenimiento, 1 mensual durante 4 a 12 meses. El seguimiento se efectuó con cistoscopias trimestrales por 2 años, semestrales los siguientes 24 meses y luego anualmente.⁽³⁻⁴⁾

Es necesario indicarle al paciente: restringir la toma de líquidos 8 hs antes del tratamiento y beber abundantes líquidos las 48 hs siguientes a la instilación. Se les informa la

necesidad de utilizar guantes para evitar el contacto con la orina y lavarse los genitales después de cada micción las 48 horas siguientes a la instilación para evitar el eritema palmar y la reacción en la piel de los genitales.

El tratamiento con BCG fue de ampollas de 25 a 27 mg en 50 ml de suero fisiológico iniciándose aproximadamente a los 15 días postresección.⁽⁵⁾ En la fase inicial se realiza una instilación semanal durante 6 semanas y en la fase de mantenimiento, 1 al mes por 6 a 12 meses. Durante la hora siguiente a la instilación el paciente debe mantenerse acostado, permaneciendo 15 minutos en cada una de las 4 posiciones (prono, supino y ambos laterales). Posteriormente puede ponerse de pie pero debe retener el líquido por otros 60 minutos.

Se advierte sobre la necesidad de evitar el contacto con la orina eliminada las 6 hs siguientes a la instilación y el efectuar su desinfección con hipoclorito sódico.

Se indica también que deben ponerse en contacto con el médico si presentan fiebre mayor de 39 grados. Se deben prohibir las relaciones sexuales por 48 hs⁽⁶⁾.

La evaluación de la respuesta se efectuó por cistoscopia, citología urinaria y realizándose biopsia cuando se observa recurrencia del tumor. Al cabo de 6 semanas de tratamiento se hace cistoscopia de evaluación y biopsia. De ser positivo se repite el tratamiento otras 6 semanas. Si son negativos, repetir la cistoscopia y biopsia cada 6 meses por 2 años efectuando una citología exfoliativa y endoscopia cada 3 meses por el mismo período de tiempo

El seguimiento debe ser al menos de 12 meses, ya que una observación menor puede dar índices de recurrencia falsamente bajos.⁽⁷⁾

Antes de analizar las ventajas y desventajas de cada método en particular y a los efectos de una mejor comprensión por parte del lector haremos una breve reseña sobre cáncer superficial de vejiga, mitomicina C y BCG.

Cáncer Superficial de vejiga:

Clasificación celular. Más del 90% de los carcinomas de la vejiga son carcinomas de células de transición derivadas del epitelio de la vejiga. Cerca del 6%-8% son carcinomas de células escamosas y 2% son adenocarcinomas. Hay un consenso creciente a que los tumores pueden ser de dos formas: uroteliales de bajo grado de malignidad, no infiltrantes y carcinoma urotelial de alto grado de malignidad. Estos últimos pueden ser papilares, nodulares o mixtos. El uraco puede permanecer parcial o totalmente permeable (uraco persistente). A veces se mantiene permeable el extremo umbilical o el extremo vesical, mientras la parte cen-

tral está ocluida. Otras veces persiste la región central del uraco, dando lugar a quistes revestidos por epitelio metaplásico o de transición. En estos quistes se desarrollan los adenocarcinomas. El grado patológico, el cual se basa en atipia celular, anomalías nucleares y el número de figuras mitóticas, es de gran importancia pronóstica.^(8, 9)

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son la exposición a anilinas (colorantes) y aminas aromáticas, los parásitos (*Schistosoma haematobium*), las infecciones urinarias repetidas y el tabaco. El hecho de que los fumadores desarrollen con mayor frecuencia un cáncer de vejiga urinaria que los no fumadores se debe probablemente a la eliminación de metabolitos contenidos en el tabaco. La mayoría de los casos se presentan en pacientes mayores de 50 años, afectando más a la raza blanca que a la negra y tres veces más a los hombres que a las mujeres.⁽¹⁰⁾

Dentro de los signos clínicos que presenta es la hematuria asintomático macro o microscópica siendo una manifestación inicial en el 75% de los casos. Cuando la lesión es invasiva se destacan la hematuria dolorosa y la infección, junto al dolor suprapúbico posmiccional.⁽¹⁰⁾

Información sobre los estadios

La clasificación clínica del carcinoma de la vejiga se determina según la profundidad de invasión del tumor en la pared vesical. Esto se determina por medio de un examen cistoscópico, el cual incluye una biopsia y un examen bajo anestesia, para evaluar el tamaño y movilidad de masas palpables, el grado de induración de la pared vesical y la presencia de extensión extravesical o invasión de los órganos adyacentes. La clasificación clínica, inclusive cuando se utilizan rastreos por tomografía computarizada o de imágenes por resonancia magnética y otras modalidades de rastreo por imágenes, a menudo subestima el grado tumoral, particularmente en cánceres menos diferenciados y de mayor profundidad invasiva.

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) ha designado los estadios mediante clasificación TNM para definir el cáncer de la vejiga⁽¹¹⁾

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

- **TX:** El tumor primario no puede evaluarse
- **T0:** No hay evidencia de tumor primario
- **Ta:** Carcinoma papilar no invasivo
- **Tis:** Carcinoma in situ (por ejemplo, tumor plano)
- **T1:** El tumor invade tejido conectivo subepitelial
- **T2:** El tumor invade el músculo

- **pT2a:** El tumor invade el músculo superficial (mitad interior)
- **pT2b:** El tumor invade el músculo profundo (mitad exterior)
- **T3:** El tumor invade tejido perivesical
 - **pT3a:** Microscópicamente
 - **pT3b:** Macroscópicamente (masa extravesical)
- **T4:** El tumor invade cualquiera de los siguientes sitios: próstata, útero, vagina, pared pelviana o pared abdominal
 - **T4a:** El tumor invade la próstata, útero, vagina
 - **T4b:** El tumor invade la pared pelviana, pared abdominal

El sufijo "m" debe agregarse a la categoría T correspondiente para indicar lesiones múltiples. El sufijo "is" puede agregarse a cualquier T para indicar la presencia de carcinoma in situ asociado.

Los ganglios linfáticos regionales (N)

- **NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- **N0:** No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales
- **N1:** Metástasis en un solo ganglio linfático < 2 cm en su mayor dimensión
- **N2:** Metástasis en un solo ganglio linfático, >2 cm pero < 5 cm en su mayor dimensión; o ganglios linfáticos múltiples, < 5 cm en su mayor dimensión
- **N3:** Metástasis en un ganglio linfático, >5 cm en su mayor dimensión

Metástasis a distancia (M)

- **MX:** No se puede evaluar metástasis a distancia
- **M0:** No hay metástasis a distancia
- **M1:** Metástasis a distancia

Los métodos para el tratamiento de cáncer superficial de vejiga propuestos son la quimioterapia y la inmunoterapia, se procede a desarrollar cada uno de los métodos a continuación:

Mitomicina C. Es un antibiótico antineoplásico se transforma en un agente alquilante luego de una reducción enzimática intracelular en un agente alquilante que altera la síntesis del ADN como mecanismo de acción.

Los efectos adversos comúnmente asociados con la mitomicina C intravesical son; los secundarios: la cistitis química y la dermatitis de contacto; los tóxicos locales: disuria, cistitis, micción imperiosa y hematuria; y los tóxicos sistémicos: escalofríos, fiebre y malestar general. Los efectos adversos sistémicos son raros, pues gracias a su peso molecular, se absorbe en escasa cantidad.^(12, 13)

Entre sus desventajas podemos mencionar un costo elevado y un porcentaje de complica-

ciones del 18 al 30% consistente en retracciones vesicales por formación de placas fibrosas intra murales, hemorragias y cistitis química.

Inmunoterapia. Indicaciones absolutas en pacientes tratados con Bacilo Calmette-Guerin

- Carcinoma in situ (CIS)
- Pacientes con tumor vesical superficial de alta probabilidad de recidiva (alto grado, no respuesta a otros quimioterápicos).

Contraindicaciones absolutas del Bacilo Calmette-Guerin:

- Pacientes con carcinoma vesical infiltrante.
- Pacientes con tumores primarios G1 (bajo grado), solitarios e inferiores a 3 cms, ya que rara vez progresan o recidivan.
- Pacientes inmunodeprimidos, ya que pueden ser incapaces de presentar una respuesta inflamatoria local y de controlar la diseminación sistémica de los microorganismos vivos.
- Pacientes con tuberculosis activa, por el peligro de exacerbación o de una reacción sistémica BCG concomitante.
- Pacientes con evidencia previa o actual de una reacción sistémica BCG.
- Pacientes con fiebre, excepto aquellos en que la causa esté determinada y valorada.
- Pacientes con infección bacteriana del tracto urinario hasta que la infección se haya resuelto.
- Pacientes que hayan sido sometidos a RTU o una cateterización traumática (asociada con hematuria de la vejiga en la semana precedente).⁽¹⁴⁾

La BCG es una vacuna con gérmenes vivos y atenuados desarrollados por el Instituto Pasteur de Lille (Francia). El mecanismo de acción no está claramente establecido. El mecanismo de acción no está totalmente elucidado aunque la mayoría coincide^(12, 14) que involucra una respuesta inflamatoria por parte del huésped con liberación de interleuquinas y otras citoquinas, necesiándose un sistema de células T intacto con apropiada respuesta inmunológica Cd3, CD4 y CD8 o bien por cito toxicidad mediada por células NK o macrófagos. El bacilo podría actuar produciendo daño directo a la célula neoplásica por penetración a la misma haciéndola sensible al sistema inmune⁽⁶⁾

El problema de la vacuna es su alta toxicidad tanto local como sistémica. Trabajos actuales establecen que utilizando micro dosis (27mg) hacen desaparecer prácticamente las recurrencias.⁽¹³⁾

El éxito o fracaso del tratamiento con BCG depende de varios factores: inmunocompetencia del huésped, clase, cepa y número de gérmenes viables, tamaño y número de tumores vesicales, posibilidad de acceso de la vacuna a las células tumorales^(1,2,5,6)

DISCUSION

El carcinoma de vejiga en estadio I puede curarse mediante una variedad de tratamientos, aunque la tendencia a la formación de tumores nuevos sea alta. En una serie de casos con Ta o T1 que fueron seguidos por 20 años hasta la muerte, el riesgo de recurrencia en la vejiga después de la resección inicial fue del 80%.⁽¹⁵⁾

Los lineamientos terapéuticos que debe plantearse el urólogo para los tumores superficiales de vejiga sin diseminación a distancia, es determinar cuáles son los pacientes que van a progresar (15-20%) y pueden morir por el cáncer de vejiga para tratarlos en forma mas agresiva en su etapa superficial. También debe identificar cuáles son los pacientes que presentarán recidivas de la enfermedad (70%) y tratar de evitarlas o por lo menos disminuir la frecuencia, es decir, aumentar los períodos libres de la enfermedad.⁽⁴⁾

En los trabajos analizados los resultados indican que el BCG intravesical es significativamente superior a la mitomicina C en términos de reducción del riesgo de recurrencia del tumor. Un retraso mayor en la recurrencia del tumor con BCG intravesical puede representar un beneficio neto para los pacientes, ya que se necesitarían menos resecciones del tumor. Sin embargo, el BCG puede producir mayor toxicidad sistémica y local que la mitomicina C y es necesario tener en cuenta para el tratamiento de Ta y T1.⁽¹³⁾

Unas tras otras las diferentes fuentes comprueban que la eficacia de la inmunoterapia con BCG supera a la Mitomicina C en impedir la reaparición tumoral.⁽¹¹⁾

Sin embargo existe una gran controversia sobre incidencia de efectos secundarios de la BCG, pero según ensayos realizados en Nogueira marzo de 2001, el uso de dosis bajas de BCG puede producir una reducción en los efectos secundarios y por lo tanto merece un estudio adicional.⁽¹³⁾

CONCLUSION

De acuerdo a los conceptos analizados puede concluirse que la inmunoterapia con Bacilo Calmette-Guerin (BCG) intravesical es el método de elección como profilaxis del tumor de vejiga superficial debido a sus mayores índices de éxito, menor recurrencia y retraso en la progresión de la enfermedad en los pacientes de alto riesgo.

Para los tumores superficiales, no invasivos, y de bajo grado (aspecto microscópico menos maligno) la resección trans uretral (RTU) es generalmente suficiente.

De lo expuesto podemos decir que la BCG es una terapéutica de gran valor tanto desde el punto de vista profiláctico como el curativo.

Puede afirmarse entonces la superioridad del uso de BCG sobre la Mitomicina C.

BIBLIOGRAFIA

1. Politi P. Cáncer de vejiga. Información para el paciente. Equipo Interdisciplinario de Oncología [en línea] Abril 2001, [fecha de acceso 14 de octubre de 2005] URL disponible en: <http://www.cancerteam.com.ar/poli026.html>
2. Politi P. Terapia intravesical para el cáncer de vejiga, 2001. Equipo Interdisciplinario de Oncología. [en línea] Mayo 2001, [fecha de acceso 14 de octubre de 2005] URL disponible en: <http://www.cancerteam.com.ar/cbib022.html>
3. González T, Santomil F, Maldonado V, Fernández M, Varea S. Carcinoma transicional de vejiga. Quimioprofilaxis endovesical. Rev Arg de Urol 1999; 64:164-168.
4. Rivero M A, Roman J A, Bechara A J, Becher E F. Carcinoma transicional de vejiga. Rev Arg de Urol. 1997; 62, (supl 1): 32-38.
5. Zambrano N, Fuenzalida D, Fuentes L, Domínguez L, Bustamante A, Dell'Oro A, Arenas J, Belmar C. Recurrencia del cáncer vesical superficial con el uso de BCG. Rev Chil Urol 2002; 67:134-138.
6. Celaya M, Buil P, Gayón J, Espeja M, Martínez C. Evaluación de las reacciones adversas y la eficacia de la mitomicina y la BCG en el tratamiento intravesical del cáncer superficial de vejiga. Farm Hosp 1997; 21 (3):137-142.
7. Delgado Pereyra H, Herrero Fratelli R. Consideraciones sobre el uso de la BCG en los tumores superficiales de vejiga. Rev Arg de Urol 1994; 59:29-31.
8. Von Eschenbach A. Clasificación celular. National Cancer Institute. US. National institutes of Health. [en línea] 14 de Marzo 2006. [fecha de acceso 28 de Marzo de 2006] URL disponible en: <http://www.cancernet.gov/espanol/pdq/tratavejiga/HealthProfessional/page2>
9. Renshaw S. Vejiga urinaria. En: Robbins S. Patología Estructural y Funcional. 6° ed. España: Mc Graw-Hill Internacional, 2000: 1045-1047.
10. Viñolas Segarra N, Grau de Castro J J, Daniels Messtres M y col. Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica en diversos tumores sólidos. En: Farreras V, Rozman C. Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: Harcourt, 2000: 1347-1348.
11. Cáncer de la vejiga. Association of Cancer Online Resources. [en línea] 19 de Springer; 2002 [fecha de acceso 14 de octubre de 2005] 335-340 URL disponible en: <http://www.acor.org/cnet/256714.html>
12. Carbonell J, Aluma LJ, Manrique G y col. Guías basadas en la evidencia para el manejo del carcinoma superficial de vejiga. Sociedad Colombiana de Urología. [en línea] 15 de febrero de 2006 [fecha de acceso 24 de abril de 2006] URL disponible en: <http://scu.org.co/Pdf/2.pdf>
13. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Coles B, Mason M. Bacilo de Calmette-Guerin intravesical versus mitomicina c para el cáncer de vejiga Ta y T1 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. [en línea] 09 de abril de 2005 [fecha de acceso 2 de noviembre de 2005] URL disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/AB003231-ES.htm>
14. Lorente S, Paricio M, Sánchez C, Silvestre S. Instilación Intravesical de BCG (Agente Inmunizante Activo Bacillus-Calmette-Guerin). Unidad de Urología del Hospital Obispo Polanco. [En línea] 21 de septiembre de 1998 [fecha de acceso 2 de noviembre de 2005] URL disponible en: <http://www.opolanco.es/Apat/Boletin9/bcg.html>
15. Von Eschenbach A. Cáncer de la vejiga (PDQ): Tratamiento. NCI. [En línea] 14 de Marzo 2006 [fecha de acceso 14 de abril de 2006] URL disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/vejiga/HealthProfessional/page6>