



## EDITORIAL

## Terapia de inducción bacillus Calmette-Guérin: en búsqueda del esquema ideal



### Bacillus Calmette-Guérin induction therapy: In search of the ideal scheme

#### Antecedentes

El cáncer de vejiga es el 11.º cáncer más diagnosticado en el mundo. Su incidencia por cada 100,000 habitantes es de 8.9 y 2.2 casos para hombres y mujeres respectivamente, ocupando el 14.º lugar como causa de muerte en el mundo. Pero su incidencia y mortalidad pueden variar debido a los distintos factores de riesgo, prácticas de detección y acceso a diversos métodos de tratamiento en distintas regiones<sup>1,2</sup>. La aplicación de bacillus Calmette-Guérin (BCG) ha sido considerada el tratamiento estándar, para tumores no invasores de músculo, T1 y de alto grado, de acuerdo a las guías de la Asociación Europea de Urología, durante un periodo de un año para aquellos paciente de riesgo intermedio y de 3 años para pacientes de riesgo alto, incluyendo en ambos casos 6 semanas de inducción<sup>3</sup>. El estudio Southwest Oncology Group realizado por Lamm et al., en donde un grupo de pacientes se aleatorizaron a recibir 6 semanas de inducción y otro grupo a recibir inducción y mantenimiento el cual consistió en una instilación por semana durante 3 semanas, a los 3 y 6 meses y después cada 6 meses hasta cumplir 3 años, demostró que la terapia de mantenimiento fue superior a la terapia de inducción con una supervivencia libre de recurrencia de 76.8 meses versus 35.7 meses respectivamente, pero solo el 16% de los pacientes terminaron el esquema completo de 3 años<sup>4</sup>. El estudio European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) fue diseñado para evaluar la efectividad de un año versus 3 años de BCG usando dosis completa o un tercio de la dosis.

A diferencia del estudio de Lamm et al.<sup>4</sup> el estudio EORTC utilizó BCG Tice. Ellos no identificaron diferencias significativas en toxicidad, sugiriendo que se debe identificar el beneficio de otorgar 2 años más de instilación de BCG, y sopesar los riesgos y beneficios de la terapia<sup>5</sup>. En el estudio EORTC el 64% de los pacientes no completaron el esquema completo, asociado principalmente a la ineficacia y no a toxicidad; solo un 9% fue debido a toxicidad<sup>6</sup>, por lo que asumieron que actualmente la mayor causa de abandono no

es la toxicidad misma del tratamiento, sino que también se sumaron otros factores.

A continuación hacemos un análisis y comentarios al respecto del artículo publicado por el Dr. Luis Martínez Piñeiro et al. con el título *Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guerin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: Final results of randomised CUETO Study*.

En un esfuerzo por maximizar la eficacia con mínima toxicidad en el tratamiento del cáncer de vejiga tratado con BCG, se han evaluado múltiples esquemas. Martínez-Piñeiro et al., en el reporte final del estudio del Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO)<sup>7</sup>, tenían como objetivo primario identificar el intervalo libre de enfermedad; además se evaluaron otros puntos secundarios como supervivencia específica y toxicidad. Para esto se realizó un estudio multicéntrico, y sus grupos fueron aleatorizados para recibir BCG con mantenimiento, el cual consistió en la instilaciones una vez a la semana durante 6 semanas seguida de mantenimiento con una dosis cada 3 meses durante 3 años, y el grupo de inducción consistió en la instilación de BCG una vez a la semana durante 6 semanas, utilizando en este caso BCG Connaught (concentración de 660-1920×10<sup>6</sup> unidades formadoras de colonias).

Con un total de 397 pacientes, 148 pacientes presentaron recurrencia, 73 pacientes progresaron a enfermedad musculo invasora y 54 muertes fueron atribuidas al cáncer vesical. De forma interesante el intervalo libre de enfermedad fue similar para ambos grupos (HR: 0.83; IC95% 0.61-1.13; p=0.2) 33.5% y 38.5%, el tiempo de progresión fue de 103 y 102 meses (HR: 0.79; IC95% 0.50-1.26; p=0.3). Por otro lado, la tasa de progresión a 5 años fue del 16% y del 19% para el grupo de manteamiento vs. inducción. El 94% de los pacientes completaron el esquema de inducción, solo el 34% completo el esquema de 3 años. Las razones para el abandono fueron varias, pero la toxicidad solo representó el 10% de los casos y la recurrencia el 20%; y la mayoría de los

abandonos se produjeron durante el primer año. El efecto adverso más común fue la frecuencia urinaria seguido por disuria. Al analizar las características de ambos grupos en conjunto el 80% de los pacientes presentaron un tumor primario, el 54% tumor único, el 73% tamaño tumoral menor de 3 cm, y el 62% de los tumores eran T1G3, siendo las características entre ambos grupos similares. Bohle et al. identificaron que la respuesta inmune dura más de 12 meses, pero esto solo pudo ser demostrado en aquellos pacientes que recibieron mantenimiento, en comparación con la importante disminución del infiltrado mononuclear que se observa en los pacientes que solo recibieron 6 semanas de inducción<sup>8</sup>.

Esto hace evidente que una sola dosis de BCG cada 3 meses es suficiente para obtener una respuesta inmune adecuada<sup>8,9</sup>. Tomando en cuenta este estudio no se explicarían del todo los resultados del estudio CUETO, lo que nos lleva a pensar que hay más factores asociados a la eficacia del tratamiento con BCG. En este estudio se utilizó BCG Connaught que contiene de 660-192 millones de unidades formadoras de colonias y como demostraron Rentsch et al. se obtuvieron mejores respuestas con Connaught que con Tice, la cual contiene 200-800 millones de unidades formadoras de colonias por vial. Aunque estos resultados son controversiales<sup>10</sup>, se cree que podrían ser parte del éxito de la inducción. Una de las limitantes de este estudio es la falta de una segunda resección transuretral de vejiga. Una segunda resección transuretral de vejiga nos provee un estadio más correcto, ya que hasta en un 24% nos lleva a un cambio en la decisión terapéutica<sup>11</sup>, incluso algunos estudios han mostrado que la realización de una segunda resección transuretral de vejiga nos podría orientar a decidir qué pacientes se beneficiarían de solo terapia de inducción<sup>12</sup>. La tasa total de recurrencia y progresión fue del 37 y 18% respectivamente. Esto es mucho mejor que los resultados del estudio Southwest Oncology Group el cual mostró una tasa de recurrencia del 56%<sup>4</sup>. A pesar de todo esto, el 60% de los pacientes en el esquema solo inducción no experimentaron recurrencia. Con el esquema utilizado por Martínez-Piñeiro en donde la mayoría de los tumores fueron primarios, menores de 3 cm, etapa T1G3, al utilizar las tablas del EORTC con las características que presentan la mayoría de los pacientes identificaríamos una tasa de recurrencia y progresión a 5 años del 42 y 17% respectivamente, considerando que la tasa de recurrencia podría estar sobreestadificada por las características del estudio EORTC<sup>13</sup>.

Contrastando con la tasa del 33.5 y 16% para recurrencia y progresión en el esquema de solo inducción, del 38% y 19.5% para mantenimiento, las tasas de progresión prácticamente permanecieron sin cambios, ya que para recurrencia los factores más importantes son el número de tumores (RR 1.56), el tamaño (RR 1.54) y la tasa de recurrencia previa (RR 1.34). La mayoría de los pacientes no presentaron estas características, y esto nos podría servir de base para poder tomar una decisión terapéutica. También podría considerarse un sesgo las dosis extras de BCG que se dieron a los pacientes en solo inducción y que de alguna forma pudieron beneficiar a este grupo. Aunque este esquema no puede ser recomendado por el momento, la terapia de mantenimiento podría debatirse, sobre todo en aquellos pacientes seleccionados, lo que en nuestro contexto sería de utilidad debido a los costos relacionados con el tratamiento, a la dificultad de

acceder a esta clase de terapia y en menor medida a la toxicidad.

Este estudio podría ser la base para nuevos estudios los cuales incluyan un grupo más variado de pacientes y tratar de sumar con el uso de biomarcadores tumorales nos podrán llevar a identificar el esquema ideal para cada paciente.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63:234-41.
3. Babjuk M, Burger M, Zigeune R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013;64:639-53.
4. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163:1124-9.
5. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate-and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013;63:462-72.
6. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC Genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate-and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57:766-73.
7. Martínez Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM, et al. Maintenance therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: Final results of randomized CUETO Study 98013. *Eur Urol.* 2015;68:256-62.
8. Bohle A, Gerdes J, Ulmer AJ, et al. Effects of local bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. *J Urol.* 1990;144:53-8.
9. Bohle A, Nowc C, Ulmer AJ, et al. Elevations of cytokines interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Urol.* 1990;144:59-64.
10. Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, et al. Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol.* 2014;66:677-88.
11. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2014;65:778-92.
12. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with non muscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2014;191:341-5.
13. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466-75.

E. Linden-Castro\* y M. Pelayo-Nieto  
*Departamento de Urología, Centro Médico Nacional 20 de  
Noviembre, México Distrito Federal, México*

\* Autor para correspondencia. Departamento de Urología,  
Centro Medico Nacional «20 de Noviembre»' México,

distrito federal. Félix cuevas 540, Del Valle, Benito Juárez,  
C.P. 03100, Ciudad de México, distrito federal 01.  
Tel.:éfono: (55) 5200 5003 ext. 14263.  
Correo electrónico: [eall9@hotmail.com](mailto:eall9@hotmail.com)  
(E. Linden-Castro).