



Conceptos Generales

Se estima que el 70% de los diagnósticos de cáncer de vejiga (CV) corresponden a formas superficiales, con un riesgo de recurrencia a los 5 años de 31% a 78% y una probabilidad de progresión de 1% a 45%.

El objetivo del tratamiento intravesical es prevenir o retrasar la recurrencia y/o progresión de los CV superficiales, con el fin de mejorar la supervivencias. Las opciones terapéuticas comprenden la quimioterapia (mitomicina C, doxorubicina, epirrubicina, tiotepa) o la inmunoterapia (bacilo de Calmette-Guerin [BCG], interferón, interleuquinas 2 y 12, factor de necrosis tumoral alfa).

La BCG se considera la inmunoterapia más efectiva en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga, sobretodo en el carcinoma in situ (CIS). La BCG administrada luego de la resección transuretral (RTU) resultó ser más efectiva que la RTU sola o con quimioterapia para la prevención de la **recurrencia** (nivel de evidencia 1a). También se demostró que previene o retrasa el riesgo de la **progresión** (nivel de evidencia 1a). Para una eficacia óptima, es necesario un esquema de **mantenimiento** de por lo menos 1 año, si bien el tiempo ideal es de 3 años.

Fracaso de la BCG

No hay consenso único de definición, en el marco de muchas situaciones clínicas englobadas con un mismo nombre. La tasa de fracaso se estima en 30% a 40%.

De acuerdo con la *European Urological Association*, corresponde a

- aparición de invasión muscular durante el seguimiento
- presencia de tumor superficial de alto grado a los 3 y 6 meses
- deterioro de la enfermedad (aumento de las recurrencias y número de lesiones, mayor T o grado, aparición de CIS) después de una respuesta inicial adecuada

En 2006, el *International Bladder Cancer Group* propuso definiciones de:

- **Recurrencia:** reaparición de la enfermedad (cualquier grado, T o CIS) tras la terapia
- **Fracaso del tratamiento:** cualquier recurrencia o progresión durante la terapia intravesical.
 - **Intolerancia** a la BCG.
 - **Resistencia** a la BCG (recurrencia o persistencia de menor grado que resuelve con BCG)
 - **Recaída** posterior a la BCG: temprana (antes de los 12 meses), intermedia, tardía (después de las 24 meses)
 - **Refractaria**

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	Revisó	Aprobó
Nombre	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
Firma		
Fecha	13/05	28/05

Factores asociados con mayor riesgo de fracaso
Sexo femenino
Edad avanzada
Multifocalidad, recurrencia, tiempo de aparición
CIS asociado (particularmente en uretra)
Invasión linfovascular.
Profundidad (y multifocalidad) de la invasión de la lámina propia
2 o más cursos previos de BCG

Tratamientos Posteriores al Fracaso de la BCG

- Cistectomía radical
- Tratamientos conservadores
 - Inmunoterapia
 - Quimioterapia
 - Dispositivo de terapia asistida
 - Terapia combinada

BCG

En paciente con persistencia de la enfermedad entre 3 y 6 meses después de la inducción, un nuevo curso de BCG puede provocar una respuesta completa en cerca del 50% de los casos. Se propone en presencia de tumores papilares o de CIS, sola o asociada con interferón. La tasa de respuesta es del 20% después de 2 ó mas fracasos.

Interferón Alfa

Esta citoquina (producida por el sistema inmune en respuesta a distintos procesos, como el crecimiento de células tumorales) se utiliza sola o en conjunto con BCG con dosis reducida en tumores superficiales de alto riesgo que fracasaron o no fracasaron a la administración previa de BCG.

En un estudio fase II publicado en 2008, participaron 1007 pacientes, divididos en dos grupos (fracaso de BCG contra aquellos que nunca habían recibido esta terapia). Se utilizaron 50 millones de unidades de interferón junto con una dosis reducida de BCG en la rama de fracaso previo, y la misma dosificación de interferón con dosis completa de BCG en el grupo sin inmunoterapia previa. Se observó que el 59% de los pacientes que recibieron dosis completa de BCG se mantuvieron libres de enfermedad (seguimiento medio de 24 meses), comparados con el 45% que habían fracasado previamente con BCG.



Además, del análisis del estudio se desprende que, si el fracaso a la BCG ocurría después de un año, los resultados eran mejores en comparación con la falla precoz de la terapia. Se concluyó que era razonable el uso asociado de ambos tratamientos si el fracaso de la terapia con BCG ocurría después de un año, en relación con fracasos más precoces o con el antecedente de 2 fracasos.

Mitomicina C

Este antitumoral evita el crecimiento celular por sus efectos sobre el ADN y se utiliza tanto como terapia de primera línea como ante el fracaso de la BCG, si bien existen pocos estudios acerca de su uso con dicha indicación. En un protocolo de tratamiento con mitomicina C luego del fracaso con BCG, sólo 4 de 21 pacientes permanecieron libres de enfermedad durante un seguimiento medio de 64 meses. Parece más efectiva en forma inmediata después de la RTU.

Quimio-Termoterapia

Esta modalidad combina hipertermia de la pared vesical y administración intravesical de mitomicina C. La generación de temperaturas de 42°C mediante microondas transmitidas por un catéter intravesical mejora la absorción del fármaco. El incremento de la permeabilidad de la membrana celular optimizada la exposición urotelial (en particular de la lámina propia), con mayor efecto de la mitomicina C.

La aplicación semanal durante 6 a 8 semanas, seguida de 4 a 6 sesiones cada 6 a 8 semanas, se correlaciona con reducción de la recurrencia de tumores superficiales de alto riesgo del 59% en comparación con mitomicina sola. A los 2 años, el 3% de los casos progresaron a formas infiltrantes. En CIS refractario a BCG, se ha descrito respuesta completa en el 92%, con 50% de los pacientes libres de enfermedad a los 2 años. De todos modos, faltan estudios para definir su papel ante el fracaso de la BCG (estudios en fase III).

Administración Electromotriz de Drogas (EMDA)

Es posible mejorar el transporte transmembrana de los quimioterápicos por medio de la aplicación de un gradiente eléctrico entre la droga y la pared vesical, con electrodos ubicados en el catéter intravesical y la pared abdominal baja. Esta técnica quintuplica el pico plasmático de la mitomicina C; de todos modos, no se dispone de estudios que evalúen la EMDA ante el fracaso de la BCG, ya que sólo se cuenta con datos de protocolos de tratamiento de pacientes con tumores de alto riesgo sin BCG previa. En estos casos, los resultados parecen similares al uso de BCG en cuanto a la tasa de recurrencia. Actualmente se encuentran en curso varios protocolos de estudio.



Taxanos

DOCETAXEL: para este inhibidor de la depolimerización de los microtúbulos, McKiernan (2006) evaluó en un protocolo en fase I una terapia intravesical en 18 pacientes con tumores superficiales de vejiga refractarios al tratamiento intravesical estándar. Se indicó una dosis escalonada semanal durante 6 semanas. En el 44% de los enfermos se describió toxicidad leve a moderada, principalmente disuria. El 56% de los pacientes estaba libre de enfermedad al finalizar el estudio (12 semanas) y el 22% se mantuvieron en esa condición a los 48 meses. El mismo grupo de investigadores completó una actualización (n = 33), con una media de seguimiento de 29 meses. En el 60% se describió respuesta completa, con mantenimiento mensual por 9 meses (esta estrategia extendió la respuesta de la inducción en un 61%). Se postula que la asociación con nanopartículas mucoadhesivas mejora el efecto respecto del docetaxel estándar.

Esta modalidad de tratamiento no forma parte de las monografías del producto presentadas actualmente en la ANMAT.

PACLITAXEL: este fármaco se une con gelatina de albúmina para incrementar su actividad y evitar la dilución en la orina, para así mantener altos niveles locales. También existen formulación con bioconjugados de ácido hialurónico. Se caracteriza por mejor solubilidad y menor toxicidad que el docetaxel. La respuesta completa se ha confirmado en el 60% de los pacientes con CIS en un estudio con participantes refractarios a la BCG. Actualmente se encuentra en fase de evaluación.

Terapia Fotodinámica

La excitación de las células neoplásicas vesicales fotosensibilizadas con una luz intravesical con una longitud de onda específica puede causar destrucción tumoral. Sin embargo, se ha vinculado con alta incidencia de inestabilidad hemodinámica en pacientes con antecedentes cardiovasculares. En virtud de sus resultados desalentadores, se encuentra en desuso.

Gemcitabina

Es el único quimioterápico sistémico de primera línea usado como neoadyuvante, adyuvante y tratamiento paliativo en los tumores del urotelio. Su acción se debe a la inducción de alteraciones en la replicación del ADN produciendo apoptosis de células tumorales.



Comparada con la terapia con BCG, la eficacia fue similar en individuos de riesgo intermedio, pero menor en enfermos de alto riesgo; sin embargo, es superior en pacientes refractarios a BCG.

En el estudio de fase II de Dalbagni (n = 30) se informó una respuesta completa del 50% con un seguimiento medio de 19 meses y una tasa libre de recurrencia anual del 21%; en ese protocolo se empleó gemcitabina más cisplatino. El 37% de los enfermos requirieron cistectomía.

En el ensayo de Bartoletti (n = 40 sujetos refractarios a BCG), en fase II y de diseño prospectivo y multicéntrico, el 81% de los participantes no experimentó efectos adversos. En los enfermos de riesgo intermedio y elevado, la tasa de recurrencia fue de 25% y 56% al año, respectivamente.

En el estudio en fase II de Di Lorenzo, de diseño prospectivo y multicéntrico, se trataron 80 pacientes con fracaso de la BCG con un seguimiento medio de 15 meses. Al comparar gemcitabina contra BCG, se redujo la incidencia de recurrencia un 87% vs 52%, en ese orden.

En el ensayo de Scorticatti y colaboradores (n = 12), con un seguimiento medio de 42 meses, el 66% de los pacientes evolucionó libre de recaídas, con 34% (n = 4) de recaídas y 3 casos de invasión.

Otros Opciones

El **KLH** es un pigmento respiratorio del molusco *Megathura crenulata* que produce estimulación inmune no específica. En estudios que lo comparan con la mitomicina C, se observa menor efecto en la prevención de la recurrencia en tumores superficiales, pero sin riesgos asociados en modelos experimentales.

Por otra parte, se dispone de estudios en fase I y modelos con animales acerca del uso de una formulación líquida de **imiquimod**. Los efectos secundarios son frecuentes pero leves y limitados al tracto genitourinario. En relación con la **apaziquone**, un fármaco emparentado con la mitomicina C, se dispone de escasos estudios de evaluación en los cuales se caracteriza por su escasa absorción sistémica y toxicidad.



Resumen

El fracaso en tumores de alto riesgo y CIS es un problema grave, debido al potencial riesgo de invasión muscular.

Ante el fracaso a la BCG, es posible:

1. Repetir BCG
2. BCG más citoquinas
3. Quimioterapia intravesical

Es un desafío la identificación de los pacientes en quienes el tratamiento conservativo puede ser útil, en contraposición con la cistectomía radical. En la actualidad no hay estudios que demuestren beneficios a largo plazo en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores de alto riesgo refractarios a BCG. La gemcitabina se postula como potencial alternativa ante el fracaso de la BCG, como así también el docetaxel con mantenimiento mensual. Estas indicaciones deben confirmarse en nuevos estudios.

Bibliografía

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *European Urology* 2013;64:639-653.
2. Yates D, Brausi M, Catto J, Dalbagni G et al. Treatment options available for Bacillus Calmette Guerin Failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology* 2012;62:1088-1096
3. Williams S, Soloway M et al. Intravesical therapy for bladder cancer. Expert Opinion. *Pharmacother.* 2010;11(6): 947-958
4. Yates D, Roupret M. "Contemporary management of patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer who fail intravesical BCG therapy". *World J Urol* 2011;29: 415-422
5. Griffiths T. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract*, 2013, 65, 5, 435-448
6. LaMont B, McKiernan J. Long term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer after previous Bacillus Calmette Guerin therapy. *Journal of Urology* 2013; 89, 834-839.
7. Breyer B, Whitson J, Carroll P et al. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle-invasive bladder cancer". *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2010;28:510-514.
8. Gandhi N, Morales A, Lamm D. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for genitourinary cancer. *BJU international*. 2013;112:288-297.



9. Gontero P, Cattell L, Paone T et al. Pharmacokinetic study to optimize the intravesical administration of gemcitabine. *BJU international*, 2010;106:1652-1656.
10. Scorticatti C, García A, Alvarez P, González Granda P et al. Gemcitabine como tratamiento intravesical en cáncer superficial de vejiga de alto grado refractario a BCG". *Rev Arg Urol*. 2010; 75 (3):112-118.
11. Lingen A, Witjes A. "Current intravesical therapy for non-muscle-invasive bladder cancer". *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013;13(10):1371-1385.
12. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology*. 2008;71(2):297-301.
13. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga. Disponible en: http://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/consenso_ca_vejiga_2013.pdf