



Clinical evolution of patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin

Evolución clínica de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasor tratados con bacilo Calmette-Guérin

Iraida Caballero-Aguirrechu,^{1*} Yhanet Leonor Pomacussi-Villca,¹ Faustino Antonio Zabala-Rodríguez,¹ Nino López-Caballero,² Daniel Carballo-Torres,¹ Leandro Calzada-Piquera,¹ Jorge Luis Hernández-Castro,¹ Claudia Roche-Albernas.¹

Abstract

Introduction: In non-muscle-invasive high-grade carcinoma of the bladder, after resection, intravesical treatment with bacillus Calmette-Guérin is recommended.

Objective: To characterize the patients with CVNMI treated with 40 mg of the bacillus, safety, and recurrence/progression rate pattern.

Methodology: A descriptive study of 77 patients from the *Hospital Hermanos Ameijeiras*, treated from 2012 to 2016. Cox logistic regression and Kaplan-Meier survival curves were used, with 0,05 significance level (95% confidence interval).

Results and value: The mean age was 70.2 years, 80.5% male and 85.7% smokers. High-grade lesions, bladder lateral site, and smaller than 3 cm predominated (70%). Rate to recurrence/progression of patients was 50.6/39.1%. Progression-free survival was 4.7 years, significant in those with multiple, high-grade, and T1 lesions ($p < 0.05$). The main adverse events were cystitis and grade 1-2 fever.

Conclusions: male patients and smokers predominated, as well as smaller and high-grade tumors. The relationship of progression with the presence of high grade, female sex and old age was significant. BCG administration at 40 mg, up to 18 doses was safe and beneficial in overall survival, but not in relapse/progression-free survival, in relation to the presence of T1, multiple, and high-grade lesions.

Keywords:

Calmette-Guérin bacillus, transurethral resection, intravesical therapy, relapse/progression

Autor de correspondencia:

*Iraida Caballero Aguirrechu. Dirección: San Lázaro No. 701. Centro Habana. La Habana, Cuba. Correo electrónico: iraidacaballero@yahoo.es

Citación: Caballero-Aguirrechu I., Pomacussi-Villca L. Y., Zabala-Rodríguez F. A., López-Caballero N., Carballo-Torres D., Calzada-Piquera L., et al. Evolución clínica de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasor tratados con bacilo Calmette-Guérin. *Rev Mex Urol.* 2023;83(3):pp. 1-13

¹ Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

² Hospital General de Segovia. Segovia, Castilla y León, España.

Recepción: 15 de agosto de 2022

Aceptación: 8 de mayo de 2023



Resumen

Introducción: En el carcinoma de alto grado no músculo-invasor de vejiga, tras la resección, se recomienda el tratamiento intravesical con bacilo Calmette-Guérin.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con CVNMI tratados con 40 mg del bacilo, la seguridad y el patrón de recidiva/progresión.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo de 77 pacientes del Hospital Hermanos Ameijeiras, tratados entre 2012 y 2016. Se utilizó regresión logística de Cox y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con nivel de significación de 0.05 (intervalo de confianza 95%).

Resultados y valor: La media de edad fue de 70.2 años, el 80.5% masculinos y el 85.7% fumadores. Predominaron las lesiones de alto grado, en cara lateral, y menores de 3 cm (70%). Se evidenció tasa de recidiva en el 50.6% de los pacientes y progresión en el 39.1%. La supervivencia libre de progresión fue de 4.7 años, significativa en aquellos con lesiones múltiples, de alto grado y T1 ($p < 0.05$). Los principales eventos adversos fueron cistitis y fiebre con grado 1-2.

Conclusiones: Predominaron los pacientes masculinos y fumadores, los tumores de menor tamaño y de alto grado. Fue significativa la relación de la progresión con la edad avanzada, el sexo femenino y la presencia de alto grado. La administración de BCG a 40 mg y hasta 18 dosis fue segura y con beneficio en la supervivencia global, pero no en la supervivencia libre de recidiva/progresión, en relación con la presencia de T1, lesiones múltiples, y de alto grado.

Palabras clave:

Bacilo de Calmette-Guérin, resección transuretral, terapia intravesical, recidiva/progresión

Introducción

El cáncer de vejiga urinaria en la actualidad representa entre la cuarta y la séptima localización de cáncer más común, con un estimado de 549 000 casos nuevos de forma global, es más común en hombres que en mujeres, con tasas respectivas de incidencia y mortalidad de 9.6 y 3.2 por 100 000 en hombres; lo que representa cuatro veces las de las mujeres a nivel mundial y representa alrededor de un 5% de todos los casos nuevos de cáncer en los países occidentales y en los Estados Unidos de América.⁽¹⁻³⁾

En Cuba, los tumores de vejiga están entre las primeras causas de incidencia de cáncer en hombres de más de 60 años, con 961 nuevos casos en 2018, según el Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) del 2022.

La edad promedio en el momento del diagnóstico está alrededor de los 70 años para ambos sexos. La etiología es multifactorial e involucra una combinación de interacciones genéticas, ocupacionales y ambientales.^(4,5)

En alrededor del 75% de los pacientes se presenta como un tumor confinado a la mucosa (Ta), submucosa (T1), o *in situ* (Tis); lo que induce la categoría de cáncer de vejiga no músculo invasor (CVNMI). El CVNMI de alto grado, a pesar del tratamiento, tiene una tasa de recurrencia del 80% y una tasa de progresión de hasta un 50%. Estos pacientes son más propensos a la progresión y mortalidad cáncer específica, por lo que se identifican factores predictivos de progresión, entre ellos el grado

del tumor, la presencia de Tis, el número de tumores resecaados, etcétera.⁽⁵⁻⁷⁾

La adyuvancia intravesical con BCG se recomienda en lesiones de alto grado y con dosis convencionales de 120 mg con mayor toxicidad. Dosis entre 50 mg (TICE BCG) y 81 mg (TheraCys o OncoTICE) con dilución entre 45 y 50 ml de solución salina muestran beneficios similares en supervivencia libre de recurrencia. Mugiya *et al.*, recomiendan el empleo de 40 mg de BCG con una supervivencia libre de recurrencia superior al 70% a los 3 años, con mayor seguridad, aun en presencia de un Tis.^(5,7)

Con el objetivo de identificar el comportamiento clínico patológico y el patrón de recaída y/o progresión de los pacientes con CVNMI tratados con BCG con dosis de 40 mg intravesical en un periodo de cinco años, se realiza esta investigación. Se estima la supervivencia libre de progresión, el tiempo hasta la misma y la supervivencia global según variables predictivas.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. El universo quedó constituido por todos los pacientes con CVNMI (n=335) atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, en el período comprendido entre 2012 y 2016. La muestra quedó conformada por 77 pacientes a los cuales se le realizó RTU y biopsia, con resultado por anatomía patológica de carcinoma urotelial, variante papilar o no, con bajo o alto grado, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2004/2016),^(5,6) y asociado o no a un carcinoma *in situ*, que recibieron tratamiento con BCG intravesical.

La instilación de BCG adyuvante intravesical se realizó en dos fases: Primera: inducción, con 40 mg diluidos en 50 ml de solución fisiológica, una vez por semana, por seis semanas consecutivas. Segunda: mantenimiento, 40 mg una vez al mes con igual metodología de administración, por 18 dosis.

Durante el seguimiento, se definió la recurrencia del tumor como la aparición de un nuevo tumor no músculo invasor (Ta, T1 o Tis) en cualquier sitio de la vejiga, aun cuando difería del anterior, y la progresión como el desarrollo de un tumor músculo-invasor (T2 o mayor) en cualquier sitio de la vejiga o la presencia de tumor extravesical (regional o a distancia).

Para satisfacer los objetivos propuestos, se resumieron las variables seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%) como medidas de resumen para variables cualitativas y la mediana, rango intercuartílico (RI) y valores mínimos y máximos para las cuantitativas. Para estudiar la relación de dependencia univariada entre la presencia de recaída/progresión respecto a los factores pronósticos, se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson (χ^2). Se estimó la razón odds y el intervalo de confianza al 95% (IC 95 %) como medida de asociación en cada caso. Se ajustaron modelos de regresión logística paso a paso para estudiar la relación de dependencia desde el punto de vista multivariado, se empleó como variables de respuesta la presencia de recaída y progresión. Con la intención de estimar la supervivencia se utilizó el método de ajuste de las curvas de Kaplan-Meier y los modelos de Cox.

Resultados

Se analizaron los resultados del tratamiento en 77 pacientes, la media de la edad fue de 70.2 años, el 45.5% en el rango de 70 a 79 años; el 71.4% eran caucásicos o latinos y el 80.5% del género masculino. En cuanto a los hábitos tóxicos, más del 85 % de los pacientes refirió tabaquismo: 67.5% exfumadores y 19.2% fumadores activos, en su mayoría con más de 30 años fumando. El síntoma clínico de mayor frecuencia fue la hematuria. El 64.9 % de los pacientes tenían ECOG 1. Las comorbilidades más frecuentes fueron cardiovasculares (37.7%) y en el 23.4% dos o más enfermedades crónicas (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas

N		Frecuencia	Porcentaje
		77	100
Edad (años)	Media±DE	70.2±9.3 (38-93)	
	< de 50 años	2	2.6
	50 a 59 años	9	11.7
	60 a 69 años	21	27.3
	70 a 79 años	35	45.5
	> de 80 años	10	13.0
Color de piel	Blanco	55	71.4
	Negro	6	7.8
	Mestizo	16	20.8
Género	Femenino	15	19.5
	Masculino	62	80.5
Hábitos tóxicos	Ninguno	11	14.3
	Tabaquismo	60	77.9
	Tabaquismo/alcoholismo	6	7.8
Tipo de fumador	No fumador	11	14.3
	Exfumador	52	67.5
	Activo	14	19.2
Tiempo fumando	Ninguno	11	14.3
	Menos de 20 años	2	2.6
	Más de 20 años	14	18.2
	Más de 30 años	50	64.9

DE: desviación estándar.

El carcinoma papilar de alto grado se diagnosticó en el 85.7% de los pacientes y en el 14.3% restante como bajo grado. Las localizaciones tumorales más frecuentes en la vejiga fueron la cara lateral izquierda (40.3%), la cara lateral derecha (33.8%), y la pared posterior (15.6%). El 10% de los tumores resecaados se localizaron cercanos a la región del trígono vesical. Los tumores menores de 3 cm representaron el 72.7% de la muestra y hubo balance en cuanto al número de lesiones; el 50.6% de los pacientes tenían tumor único, y solo uno tenía más de 8 tumores. El 63.6% de las muestras histopatológicas de los pacientes correspondían a T1 y solo uno presentó Tis concomitante.

Se recogió historia de enfermedad oncológica previa controlada en cinco pacientes (adenocarcinoma de próstata, carcinoma de mama, adenocarcinoma de recto, carcinoma basal de piel y carcinoma de laringe).

Después de la RTU, en 72 pacientes (93.5 %) se realizó RTU extendida o re-resección, pero en cinco pacientes se realizó cistectomía parcial (6.5 %) por más de 3 lesiones cercanas en cara lateral de la vejiga y la imposibilidad de resección por vía endoscópica (Tabla 2.)

Tabla 2. Correlación de recaídas según factores pronósticos del tumor

N=77		Recaída n (%)		X ² razón odds (IC 95%)
		Sí (39)	No (38)	
Número de tumores	Único	14 (35.9)	25 (64.1)	p=0.008 3.4 (1.3–8.8)
	Más de 2 tumores	25 (65.8)	13 (34.2)	
Tamaño tumoral	<3 cm	20 (35.7)	36 (64.3)	p=0.000 17.1 (3.6–81.1)
	≥3 cm	19 (90.5)	2 (9.5)	
Categoría T*	Ta	6 (22.2)	21 (77.8)	p=0.000 6.6 (2.2–19.6)
	T1	32 (65.3)	17 (34.7)	
Grado histológico	G 2	3 (12.0)	22 (88.0)	p=0.000 16.5 (4.3–63.2)
	G 3	36 (69.2)	16 (30.8)	
Infiltración de capas	Lámina propia	14 (53.8)	12 (46.2)	p=0.000
	Submucosa	19 (79.2)	5 (20.8)	
	Mucosa	6 (22.2)	21 (77.8)	

* Se excluyó del análisis el paciente con Tis concomitante. IC: Intervalo de confianza

La administración del BCG (40 mg) en adyuvancia a la RTU, osciló entre 7 y 18 dosis, con una mediana de 15; el 67.5% de los pacientes recibieron 18 dosis y más del 80% de ellos se trataron durante un año. Se reportaron 23 interrupciones del tratamiento antes de completar las 18 administraciones (29.9%), de los cuales el 13% fue por progresión de la enfermedad, por razones institucionales el 9.1%; y entre otras estaban las reacciones adversas, el abandono voluntario, y la incontinencia urinaria (menos del 8% de los pacientes).

En el análisis de los resultados de la evaluación al tratamiento, después de las 18 dosis, en el 50.6 % de los pacientes se evidenció alguna recaída o progresión. Tras la re-resección transuretral se reinició instilación intravesical (con BCG o mitomicin C) en las recaídas de CVNMI, seguido por cirugía parcial en las recaídas múltiples en el mismo sitio vesical.

En 23 pacientes (29.9 %) se evidenció progresión de la enfermedad, en la vejiga (carcinoma músculo invasor a muscular o serosa), en los ganglios regionales, así como a distancia. En 12 pacientes a capa muscular, en 5 con invasión a estructuras adyacentes; cinco pacientes progresaron con enfermedad vesical y metástasis a distancia.

El tratamiento ante la progresión incluyó cirugía, cirugía más QTP adyuvante o QTP más radioterapia externa (RTP). En cuanto al tratamiento quirúrgico luego de la progresión, se realizó cirugía a 19 pacientes: 10 cistectomía parcial (CP), 5 cistectomía radical (CR)+ureterostomía percutánea bilateral anterior (5), cisto-prostatectomía (2), y nefrectomía total más cistectomía parcial perimeatal por recaídas múltiples en vejiga, uréter o cavidad renal (2).

La ocurrencia de recaídas se relacionó con: el número de tumores (más de 2 lesiones), el tamaño tumoral (mayor o igual a 3 cm), la categoría T (T1), el grado de diferenciación (alto grado). Con el tamaño tumoral y el grado, se observó una razón odds superior a 15, indicando una probabilidad de recaída superior a 15 veces en los pacientes con tumores de mayor tamaño y alto grado (Tabla 3).

Tabla 3. Supervivencia global según variables relacionadas

		Mediana (años)	Razón odds (IC 95%)	p (log-rank)
Género	Femenino	7.2 (5.2–9.2)	6.154	0.220
	Masculino	14.7 (9.2–20.1)		
Edad	<71 años	8.8 (7.7–10.0)	3.279	0.121
	≥71 años	13.1 (7.9–18.2)		
Progresión	Sí	5.5 (4.0–7.0)	10.414	0.000
	No	21.4 (15.4–27.4)		

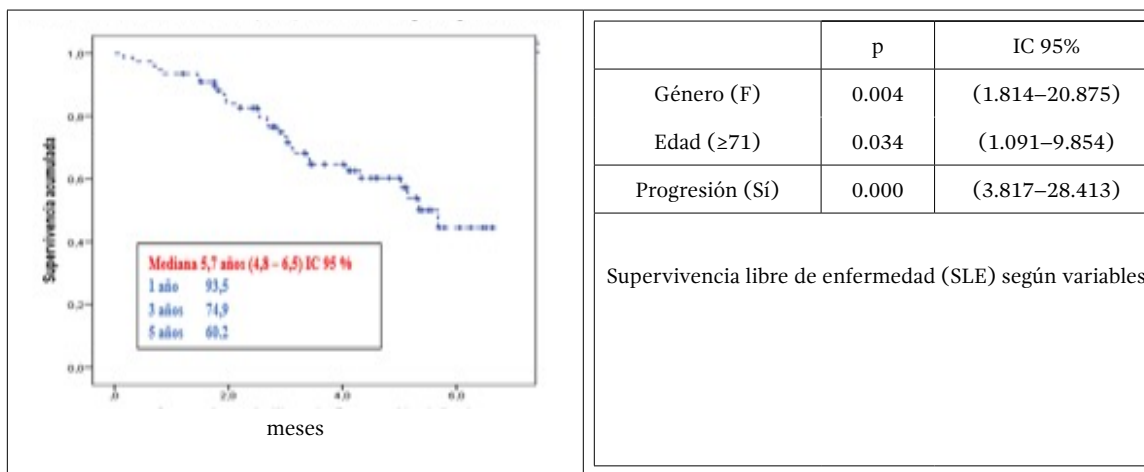
Desde el punto de vista del análisis multivariado, el mejor modelo contiene los siguientes factores: número de tumores al diagnóstico inicial, tamaño tumoral y grado histológico. Sin embargo, solo se corroboró en este caso, la relación significativa respecto al grado, con una probabilidad de recaídas de alrededor de 11 veces superior para los pacientes con histología de alto grado, respecto a los de bajo grado.

En el análisis de correlación de variables entre el número de tumores y el tamaño tumoral, se corroboró solo la relación de dependencia

respecto al tamaño tumoral. Se estimó que la probabilidad de recaídas es 11 veces superior en los pacientes con lesiones con tamaño igual o superior a 3 cm.

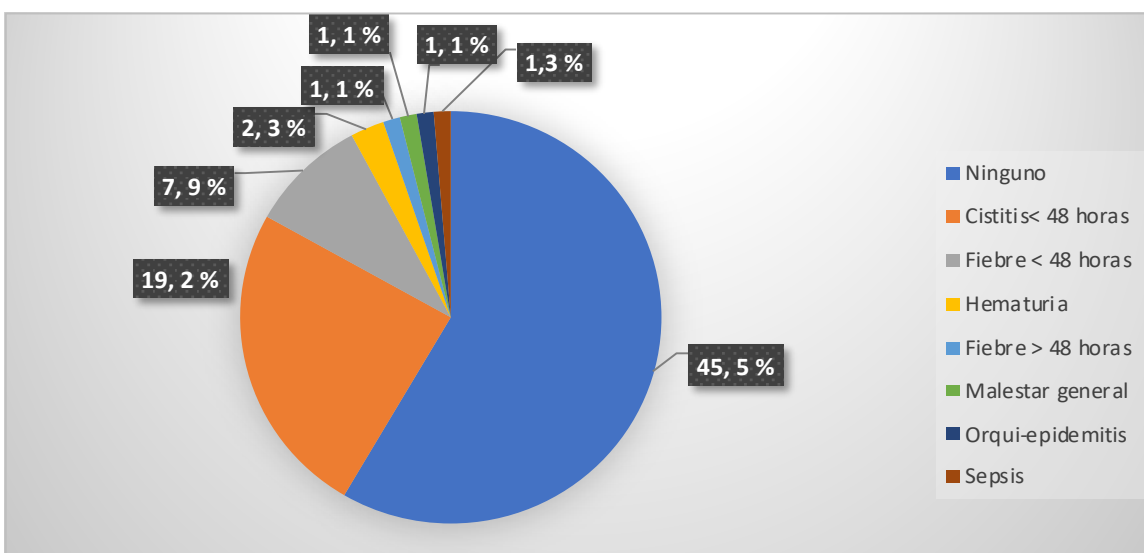
Se evaluó también en la muestra el tiempo hasta la ocurrencia de progresión. Se estimó una media de 5,1 años. La tasa de pacientes libres de progresión de la enfermedad se mantiene en un 60.1 % a partir de los 6 años, lo que indica que alrededor del 40 % de los pacientes progresa en los primeros 5 años (Gráfico 1).

Gráfico 1. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)



En la supervivencia libre de enfermedad (recaída/progresión, incluidos los eventos de muerte) se estimó una mediana de 5.7 años. La tasa de pacientes vivos y libres de enfermedad se mantiene en un 44.5% a partir de los 6 años, lo que indica que alrededor del 56% de los pacientes progresa o muere en los 5 primeros años. Ocurrieron 23 eventos de muerte, 14 debidos a la enfermedad y 11 por otras causas. La mediana de supervivencia global se estimó en 9.8 años. Las tasas de supervivencia se encontraron por encima del 95% hasta los 2 años, superiores al 80% hasta los 4 años, al 70% hasta los 6 años, al 60% hasta los 8 años (Gráfico 2).

Gráfico 2. Eventos adversos de la administración de 40 mg intravesical de *bacillus* Calmette-Guérin



Se ajustó un modelo de regresión de Cox con las variables clínicas y factores pronósticos, respecto al tiempo de supervivencia global, se identificó relación significativa del género, la edad y la

ocurrencia de progresión en la recurrencia. Los pacientes del género femenino, mayores de 71 años y que tienen progresión de la enfermedad, mostraron una muerte más temprana. Es más evidente la relación entre el tiempo de supervivencia y la ocurrencia de progresión (razón odds superior a 10).

Con el objetivo de estimar las medianas de supervivencia global según estas variables, se ajustan las curvas de Kaplan-Meier para cada categoría. Solo se confirma la relación significativa con la presencia de progresión de la enfermedad en la recurrencia, $p=0.000$.

En el análisis de seguridad no se reportó eventos adversos en el 45.5% de los pacientes. La cistitis se presentó en el 19.2% de los pacientes y la fiebre en el 7.9%, ambas toxicidades se observaron con una duración de 24 a 48 horas después de la administración intravesical. Se informó de la presencia de hematuria tras la administración en solo el 2.3% de los pacientes. Los eventos restantes se constataron en un paciente, cada uno. Ninguno de los eventos adversos se clasificó como grave o serio que comprometiera la vida de los pacientes (Gráfico 2).

Discusión

Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con CVNMI estudiados se corresponden, de forma general, con lo descrito. La mediana de edad fue superior a la que informan Schmidt *et al.*, que varía entre los 65 y los 68 años, en una revisión que incluye siete ensayos clínicos con un total de 1527 pacientes, y una edad media inferior, entre 59 y 62 años se observa en otros estudios.^(6,7)

La diferencia de la edad se relacionó con el comportamiento demográfico de Cuba. En el anuario estadístico del 2020 se observa un incremento de la esperanza de vida de la población con respecto a las dos décadas anteriores. Se observó una mayor frecuencia del género masculino, según patrón de distribución por sexo descrito para la enfermedad.^(4,6,7)

La mayoría de los pacientes eran fumadores y con más de 30 años con el hábito de fumar, y la minoría refirió hábito activo, pero una gran cantidad de los pacientes eran exfumadores con una media de abandono del hábito en los últimos tres meses al diagnóstico. Según el informe de Pramod *et al.*, en un 80 % de la serie estudiada, el índice medio de tabaquismo era de 8,1 paquetes/año.⁽⁸⁾

La mayor parte de los pacientes refirieron sintomatología relacionada al cáncer de vejiga, como la hematuria y el dolor. En correspondencia con lo que se describe en la actualidad, el síntoma más común es la hematuria sin presencia de dolor; el resto de los síntomas descritos fueron infrecuentes. Al respecto, en la guía europea de práctica clínica, se describe que la hematuria se presenta en más del 80% de los pacientes con cáncer de vejiga, que puede cursar sin dolor como único síntoma, de forma intermitente y con intensidad variable.⁽⁹⁾

Desde el punto de vista histopatológico las muestras analizadas se distribuyeron entre las categorías Ta y T1, esta última representó la mayoría de la muestra evaluada, lo que se correlaciona con datos descritos en la literatura para el tratamiento adyuvante con BCG en los cánceres de vejiga Ta y T1 de alto grado y Tis. De forma similar, Liu *et al.*, informan un predominio de T1 pero en una ligera menor frecuencia (53,3%).^(10,11)

La mayoría de las lesiones se localizaron en las caras laterales de la vejiga y menos del 10 % con cercanía al trigono vesical, resultado similar al publicado por Rivera *et al.*,⁽¹⁰⁾ En cuanto al tamaño tumoral, solo el 21.8% eran mayor o igual de 3 cm y por el número de lesiones que se observan al diagnóstico, predominaron las lesiones únicas (41.4%), 27.0% entre 2 y 3 lesiones y 29.2% con más de tres. Liu *et al.*, notificaron predominio de lesiones únicas en el 55% de los estudios endoscópicos, y un 45% de los pacientes con dos o más lesiones con similitud en la distribución de las localizaciones.⁽¹⁰⁻¹²⁾

El carcinoma urotelial papilar de alto grado (OMS 2004) fue el patrón histológico más frecuente. Similares resultados mostraron Rivera *et al.*, y Liu *et al.*, pero con mayor frecuencia (92.7%); el resto de los pacientes tenían Tis concomitante. Se observó una relación entre los tumores T1 con el número de pacientes con recaída o progresión, que se corresponde con el comportamiento clínico y el pronóstico de estas lesiones, a pesar de la utilización de varias alternativas de tratamiento. El tiempo de administración, por 18 dosis mensuales, fue superior al del estudio del mundo real conducido por Liu *et al.*, con terapia de mantenimiento de 11 dosis, sin observarse diferencias en la toxicidad informada.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Se obtuvieron tasas de recaída/progresión en el rango esperado con el uso de 18 dosis de 40 mg de BCG intravesical. Varios estudios describen un 40% de fallo a la terapia intravesical con BCG, con un índice de recaídas entre el 30 y el 40% de los respondedores. Kamat *et al.*, informan similares tasas de fallo terapéutico y retratamiento, con riesgo a la progresión en un 20% para los T1, y 4% para los Ta; un 55% de recaída local de forma general y del 25% de progresión.⁽¹⁴⁾

No existe un consenso en la actualidad entre las diferentes guías terapéuticas de varios grupos de referencia en cuanto al esquema de administración del BCG intravesical. La fase de inducción semanal por 6 semanas es de una mayor recomendación, con mayores diferencias en el intervalo y tiempo de duración del mantenimiento entre 6 meses y 1 año (12 a 18 dosis), como el esquema óptimo para prolongar el tiempo libre de recaída (tasa libre de enfermedad de 89.6% al año); con 82.6% y 80% para 3 y 10 años, según corresponde. Con estos resultados se evidenció que la recurrencia o progresión fue mayor para aquellos con dosis incompleta (menor de 18 dosis) o que solo recibieron las dosis de la fase de inducción.^(15,16)

Un metaanálisis con una mediana de seguimiento de 2.5 años y un máximo de 15 años, mostró que 260 de 2658 (9.8 %) pacientes que se trataron con BCG, presentaron progresión en comparación con los 304 de 2205 (13.8%) incluidos en los grupos de control (RTU, RTU más quimioterapia intravesical o RTU más otra inmunoterapia). Esto se tradujo en una reducción del 27% de las probabilidades de progresión con el tratamiento de BCG intravesical. El beneficio sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) fue similar en todos los pacientes con CVNMI. Sin embargo, en otros dos estudios se evidenció un posible beneficio en la SLP a favor del tratamiento con BCG al incluir en el análisis a los pacientes con tratamiento previo de quimioterapia intravesical.^(15,17,18)

Ante la recaída, la mitad de los pacientes, se retrataron con BCG o mitomicin C luego de la nueva RTU (según disponibilidad), sin cistectomía radical ante la progresión regional o a distancia por comorbilidades, edad avanzada o negativa del paciente. Lenis *et al.*, refieren que cualquier tratamiento para la recaída tras

el empleo del BCG es en términos de respuesta, inferior a la cistectomía, aunque por consideraciones de calidad de vida de los pacientes o comorbilidades, no se asume esta conducta, sin dejar de tomar en cuenta los riesgos que implica esta decisión. La cistectomía, por otra parte, en la población anciana tiene complicaciones entre el 24 y el 60% de los casos con una tasa de mortalidad relacionada del 10% lo que se tuvo en consideración en el presente estudio con una media de edad de 70.2 años de la población incluida.^(18,19)

El 27 % de los pacientes, tenía un riesgo similar para la aparición de recidiva o progresión de la enfermedad por el número de tumores, y el diámetro del tumor según el sistema de puntuación por tablas de recaída/progresión de los CVNMI de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés). Más de la mitad eran T1, (riesgo de progresión/recaída 4/1 puntos) y el 67% eran tumores vesicales de alto grado (riesgo progresión/recaída 5/2 puntos). La presencia de Tis en el grupo de pacientes evaluados no influyó pues solo un paciente presentó Tis concurrente.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

En el análisis univariado por factores de riesgo, la ocurrencia de recaídas y progresión se detectó dependiente del número de lesiones, del tamaño tumoral, de la categoría T1 y del alto grado; esto resultó en una probabilidad de más de 15 veces superior para los pacientes con tumores de mayor tamaño y de alto grado. En el análisis multivariado para las recaídas solo se estableció una relación de dependencia para el alto grado del tumor, con la probabilidad de recaída de 11 veces superior; en el caso de la progresión de la enfermedad solo el tamaño del tumor tuvo relación de dependencia, con una probabilidad de 11 veces mayor para tumores de más de 3 cm.

En una serie de 1529 pacientes con CVNMI, Millán-Rodríguez *et al.*, observaron que la multiplicidad, el tamaño mayor de 3 cm y el Tis concomitante aumentan el riesgo de recurrencia y progresión. Se definen como factores de mal pronóstico asociados: la multiplicidad, la recurrencia del tumor primario, el género femenino y la presencia de Tis, mientras que Sylvester *et al.*, relacionan a la recaída el número de tumores, el diámetro y la tasa primaria de recurrencia; y los de progresión a la categoría T1, el alto grado y la presencia de Tis.^(19,20)

El 78% de los pacientes que evaluó el grupo de la EORCT, recibió tratamiento con quimioterapia y no se sometieron a una segunda RTU, ni recibieron BCG de mantenimiento. El beneficio clínico con el mantenimiento con BCG es un aspecto distintivo en el presente estudio, en comparación con el sistema de puntuación y tablas de riesgo de la EORCT.^(17,20)

El efecto de la edad sobre la recaída se evalúa en pocos estudios, de los cuales dos no demostraron influencia significativa en el pronóstico de esta variable, sin embargo, utilizaron como puntos de corte los 65 y 70 años y no consideraron a los pacientes por categorías. Por lo general la edad no se asocia ni con la recaída, ni con la progresión, pero si influye en la supervivencia global, en un análisis multivariado, resulta ser un factor de riesgo independiente para el fallo al tratamiento, la edad mayor de 80 años.^(15, 19, 21)

El género femenino, las recaídas previas, y la multiplicidad con presencia de Tis concomitante se identificaron como variables predictoras independientes de recaídas. El hábito de fumar y la diabetes se relacionan como factores predictivos de supervivencia libre de recaída en el carcinoma de vejiga no músculo invasor. Se conoce de la relación entre la ex-

posición acumulativa al tabaco y el pronóstico desfavorable en el carcinoma de vejiga que se reduce solo luego de 10 años o más sin el efecto perjudicial de la nicotina.^(15, 20)

Con el tratamiento empleado la tasa de supervivencia global a los 5 años se corresponde con los de varias series estudiadas (entre 62 % y 77 %, según esquema de tratamiento con BCG). Cuando se realiza cistectomía ante el fallo a la terapia con BCG la supervivencia tumor-específico a los 5 años se informa entre el 80 % y 90 %.^(20, 21)

En cuanto a la seguridad, en menos del 50 % se observó eventos adversos relacionados como micciones frecuentes y dolorosas, descritas por algunos autores.^(12, 17) La instilación de BCG intravesical produce una reacción inflamatoria que puede provocar efectos adversos locales y manifestaciones generales; ya sea por un fenómeno de hipersensibilidad o absorción intravascular. Se observó una disminución de la toxicidad con bajas dosis de BCG sin alterar la eficacia. La toxicidad que se observa en el grupo de alta dosis es mucho mayor (81 vs 27 mg) por lo que la toxicidad alcanzada con los esquemas convencionales de instilación mantenida a altas dosis de BCG ha propiciado la búsqueda de otros esquemas con la misma efectividad.^(11,17, 21)

Conclusiones

La serie de pacientes se representó con mayor frecuencia por el sexo masculino, la séptima década de la vida, caucásicos o latinos y fumadores, con tumores de menor tamaño y alto grado. Fue significativa la relación de la progresión con la presencia de alto grado, sexo femenino y edad mayor de 70 años. La administración de

BCG a 40 mg y hasta 18 dosis fue segura y con beneficio en la supervivencia global, pero no en la supervivencia libre de recaída/progresión, en relación con la presencia de T1, lesiones múltiples, y de alto grado.

Taxonomía CRediT

Iraida Caballero-Aguirrechu, MD, PhD:
conceptualización, organización de datos,
análisis formal, investigación, metodología,
escritura

Yhanet Leonor Pomacussi, MD:
conceptualización, organización de datos,
análisis formal, investigación, metodología
Faustino Antonio Zabala Rodríguez, MD:
conceptualización, organización de datos,
análisis formal, investigación, metodología,
escritura

Nino López Caballero:
edición, organización de datos, metodología,
escritura

Daniel Carballo Torres, MD:
organización de datos, análisis formal, investi-
gación, metodología

Leandro Calzada Piquera, MD:
organización de datos, análisis formal,
metodología

Jorge Luis Hernández Castro, PhD:
organización de datos, análisis formal,
investigación

Claudia Roche Albernas, MD:
organización de datos, análisis formal,
metodología

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. **Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A.** Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1):15. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci8010015>
3. **Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al.** Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>
4. **Ministerio de Salud Pública.** Anuario Estadístico de Salud 2020. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2020 p. 204. <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020>
5. **European Association of Urology.** EAU Guidelines. Annual Congress Milan 2021. The Netherlands: European Association of Urology; 2021. doi: <https://www.europeanurology.com>
6. **Mugiya S, Nagata M, Takayama T, Ozono S, Ito T, Maruyama S, et al.** Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG: Tokyo 172 strain) instillation for carcinoma in situ of the bladder: results with 6 successive instillations of 40 mg BCG. *Hinyokika Kyo*. 2004 Jul;50(7):469–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15334890/>
7. **Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe L-M, Dersch R, et al.** Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD011935. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011935.pub2>
8. **Pramod SV, Safriadi F, Hernowo BS, Dwiyana RF, Batista B.** Smoking history, smoking intensity, and type of cigarette as risk factors of bladder cancer: A literature review. *Urological Science*. 2020;31(4):147. doi: https://doi.org/10.4103/uros.uros_6_20
9. **Mateu L, García-Cruz E, Asiaín I, Castañeda R, Carrión A, Huguet J, et al.** Un mayor índice de comorbilidad de Charlson se relaciona con características más agresivas de los tumores vesicales de novo. *Actas Urológicas Españolas*. 2016;40(1):23–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.06.006>
10. **Rivera MA.** Caracterización clínica, epidemiológica y anatomopatológica de los pacientes con cáncer de vejiga. *Revista Cubana de Urología*. 2018;7(0):45. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87904>
11. **Liu Y, Lu J, Huang Y, Ma L.** Clinical Spectrum of Complications Induced by Intravesical Immunotherapy of Bacillus Calmette-Guérin for Bladder Cancer. *Journal of Oncology*. 2019;2019:e6230409. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6230409>
12. **Rodríguez AM, Vaillant S, Moya C, Acosta M, Fajardo J.** Correspondencia ecográfica y tomográfica en el diagnóstico de cáncer de vejiga. *MediSan*. 2020;24(05):861–74. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368464850008>
13. **Citarella D, Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Patiño I, Estrada A.** Guía de manejo en cáncer vesical. *Urología Colombiana*. 2016;25(2):154–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.001>

14. **Kamat AM, Gontero P, Palou J.** How Should I Manage a Patient with Tumor Recurrence Despite Adequate Bacille Calmette-Guérin? *European Urology Oncology.* 2020;3(2):252–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.013>
15. **Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J.** Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients. *JCO.* 2015 Feb 20;33(6):643–50. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.6967>
16. **Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al.** Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *European Urology.* 2017;72(5):801–13. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.015>
17. **Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al.** EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *European Urology.* 2016;69(1):60–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.045>
18. **Lenis AT, Lec PM, Chamie K, MSHS M.** Bladder Cancer: A Review. *JAMA.* 2020;324(19):1980–91. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598>
19. **Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, & Vicente-Rodríguez J.** Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *The Journal of urology,* 2020; 164(3 Pt 1): 680–684. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67280-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67280-1)
20. **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(3):466–477. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>
21. **Del Giudice F, Busetto GM, Gross MS, et al.** Efficacy of three BCG strains (Connaught, TICE and RIVM) with or without secondary resection (re-TUR) for intermediate/high-risk non-muscle-invasive bladder cancers: results from a retrospective single-institution cohort analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(10):3073–3080. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03571>