

ORIGINAL

CONSECUENCIAS DEL DESABASTECIMIENTO DE BCG PARA INSTILACIÓN ENDOVESICAL Y SU EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA EN TUMORES VESICALES NO INFILTRANTES DE ALTO RIESGO

ONCOLOGICAL OUTCOMES OF HIGH RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER TUMOURS AFFECTED BY BCG SHORTAGE FOR INTRAVESICAL INSTILLATION

Pérez-Aizpurua X, Monzó-Gardiner JJ, Maqueda-Arellano J, Buendía-Gonzalez E, Cuello-Sánchez L, Tufet i Jaumot JJ, Alonso-Román J, Gómez-Jordana Mañas B, Gonzalez-Enguita C.
Servicio de Urología. Unidad de Urotelio. HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España

Palabras clave:

Bacilo de Calmette-Guerin (BCG);
Terapia endovesical;
Carcinoma vesical no músculo infiltrante (NMIBC).

Keywords:

Calmette-Guerin
Bacillus(BCG);
Intravesical
instillation(s);
Non-muscle Invasive
Bladder Cancer
(NMIBC).

Resumen

Objetivos: Durante el año 2019 se produjo una situación de desabastecimiento a nivel global de cepas de BCG para terapia endovesical obligando a restringir el número de dosis de mantenimiento. El principal objetivo del estudio es comparar si pacientes con tumor urotelial vesical no infiltrante de alto riesgo sometidos a un esquema reducido de instilaciones endovesicales con BCG debido a la situación de desabastecimiento, presentan un mayor riesgo de recurrencia posterior que en el caso de un esquema completo.

Material y Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo con un total de 154 sujetos (60 pacientes seguidos en 2019 y 94 en 2017) diagnosticados de tumor vesical no músculo-infiltrante de alto riesgo y tratados mediante RTU-V y terapia endovesical adyuvante con BCG.

Se analizaron las características basales de ambos grupos. Los tiempos de supervivencia hasta el evento de interés (recidiva; incluyendo recurrencia y/o progresión) fueron estimados mediante un análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier. Posteriormente, se compararon las tasas de supervivencia libre de recidiva siguiendo un modelo de regresión de Cox.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 503 días en el grupo de 2019 y 1197 días en el de 2017 respectivamente con una mediana de instilaciones de 8 en el primer grupo de 12 en el segundo. La proporción de recidivas observadas fue del 37,7% en el grupo de 2019 y de un 29,03% en el de 2017.

En el análisis de supervivencia del tiempo libre de recidiva se observaron unas medias de supervivencia de 683 días (IC95% 601,3-765,5) para el grupo de 2019 y de 1359 días (IC95% 1244,3-1474) para 2017. En el análisis comparativo mediante LogRank las diferencias resultaron estadísticamente significativas (p 0,02).

La *hazard ratio* (HR) global ponderada para la supervivencia libre de recidiva fue de 2,2 (IC 95%: 1,137-4,255 p 0,019) para el grupo de 2019, obtenida tras ajuste multivariable.

Conclusiones: El desabastecimiento de BCG y consecuente restricción en el número de dosis para mantenimiento ha tenido un impacto significativo en el aumento de la tasa de recurrencia tumoral. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos y demuestran la necesidad de esquemas completos para prevenir recidivas precoces.

Abstract

Objectives: During 2019 there was a worldwide shortage of BCG strains for intravesical instillation, limiting the availability of full dose schemes for maintenance courses. The main objective of the present study is to analyze whether patients affected during the shortage by reduced dose courses, are at a higher risk of tumor recurrence than those receiving full dose schemes.

Methods: Retrospective cohort study with a total sample of 154 subjects (60 treated during 2019 and 94 during 2017) with high-risk non-muscle invasive bladder cancer and treated with a combination of Transurethral bladder resection (TURB) followed by adjuvant intravesical instillation with BCG.

Basal characteristics of both groups were analyzed. Times to event of interest (relapse; including recurrence and/or progression) were estimated by survival analysis using the Kaplan-Meier method. Relapse-free survival rates were analyzed using a multivariable Cox regression model of proportional hazards.

Autor para la correspondencia

Xabier Pérez-Aizpurua

Servicio de Urología. Unidad de Urotelio. HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: xabier.perez@quironsalud.es

Results: Median follow-up in the 2019 sample was 503 days and 1197 days in the 2017 group, with a median number of instillations of 8 and 12 respectively. There was a 37.7% proportion of tumoral relapse observed in the 2019 group and 29.03% during 2017. Survival analysis revealed mean relapse-free follow-up of 683 days (95%CI 601.3-765.5) in the 2019 group and of 1359 days (95%CI 1244.3-1474) in 2017. Further analysis using LogRank test revealed observed differences to be statistically significant ($p=0.02$) Multivariable analysis revealed a proportional *Hazard ratio (HR)* for relapse-free survival rate of 2.2 (95% CI: 1.13-4.25; $p=0.019$) regarding the 2019 sample treated with a reduced-dose course.

Conclusions: BCG shortage and the subsequent reduced-dose schemes used for intravesical instillation, due to limited availability, had a significant impact on tumor relapse rates during follow-up. These findings are consistent with other published studies and show the need for full-dose BCG courses in order to prevent higher relapse rates after TURB.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de vejiga no músculo infiltrantes (CVNMI) de alto riesgo (T1, alto grado/G3 y/o CIS) tienen un riesgo elevado de recurrencia y progresión a músculo infiltrantes (CVMI) (1).

El tratamiento de los tumores vesicales de alto riesgo incluye la inmunoterapia con BCG. Desde la primera publicación en 1976 sobre la efectividad de la BCG intravesical para el tratamiento de los CVNMI, la vigencia de este tratamiento ha permanecido inalterable hasta la actualidad (2). El mecanismo inmunológico antitumoral de la BCG en la vejiga ha sido largamente estudiado. La muerte de la célula tumoral se produce por dos mecanismos simultáneos. Por un lado, a través de una variedad de receptores de superficie celular y vías de traducción de señales intracelulares se produce apoptosis celular, necrosis, estrés oxidativo y otros mecanismos, generando muerte directa de la célula neoplásica. Por otro lado, las citoquinas inducidas causan una cascada inmunológica que facilita al sistema inmune del huésped matar a las células tumorales (3).

En cuanto a los esquemas de aplicación, el SouthwestOncologyGroup (SWOG) ha demostrado el beneficio en la supervivencia libre de recurrencia utilizando un ciclo de inducción de 6 instilaciones, seguido de un mantenimiento de tres instilaciones a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses (4). Diversas investigaciones han intentado aclarar el esquema y la dosis óptima de BCG (5,6). El trabajo NIMBUS ha investigado el impacto de la reducción del número de dosis comparando el estándar de 15 instilaciones en un año con un esquema reducido a 9 instilaciones. El trabajo debió ser finalizado prematuramente al demostrarse que el esquema reducido era inferior con respecto al tiempo de la primera recurrencia (7).

Actualmente las Guías Europeas de Urología sugieren un esquema de inducción y mantenimiento de hasta 3 años. Sin embargo, el número óptimo de instilaciones en la inducción, la frecuencia adecuada y la duración del mantenimiento no están completamente dilucidados (8).

En el año 2012 comenzó un desabastecimiento de BCG ImmuCyst, de la cepa Connaught por la aparición de moho en el área de manufactura estéril en la planta de Toronto, Canadá. También se produjeron problemas de producción por parte de Merck Sharp &DohmeLimited(Hertfordshire, Reino Unido) productora de OncoTICE, cepa TICE. Al mismo tiempo similares problemas coincidieron con el laboratorio Medac, (Wedel, Alemania) productora de la cepa RIVM (9).

El impacto del desabastecimiento de BCG a nivel mundial ha llevado a la reducción del número de dosis aplicado a los pacientes. Tanto la interrupción de la terapia de inducción con BCG como del mantenimiento a un año son factores de riesgo por recurrencia (10). En nuestro hospital el desabastecimiento de BCG y la limitación en el número de dosis comenzó en el año 2019 permitiéndose 9 instilaciones (6 de inducción y 3 de mantenimiento) por paciente.

El objetivo de este trabajo consistió en el análisis del impacto en la recurrencia y progresión que pudo tener el desabastecimiento de cepas de BCG en la población tratada con el esquema reducido de instilaciones comparada con otro grupo control de pacientes tratados durante el año 2017, en el mismo centro, por el mismo equipo de urólogos y pautando un esquema completo de al menos 15 instilaciones en un año.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio observacional retrospectivo de cohortes de pacientes diagnosticados de tumores vesicales no invasivos de alto riesgo, (pTaG3, pTa multifocal, T1 único o múltiple, primarios o recurrentes, CIS) tratados en un período de restricción en el número de instilaciones de BCG comparado con un grupo control histórico de las mismas características y con disponibilidad completa del esquema de inmunoterapia. Se siguieron las normas STROBE para estudios observacionales de cohortes a la hora de planificar el diseño del estudio.

Se analizó y comparó el tiempo de supervivencia libre de recidiva. Este evento lo definimos incluyendo recurrencia y/o progresión. Posteriormente analizamos la supervivencia libre de recurrencia (Ta, T1, N0, M0) y progresión ($\geq T2$, $\geq N1, M1$ o necesidad de cistectomía por recidiva local no controlable) específicamente por separado.

En ambos grupos de comparación se incluyeron los pacientes con las características anteriormente descritas, seguidos y tratados en nuestro centro tras el diagnóstico. El seguimiento evolutivo consistió en cistoscopias y citologías cada tres meses durante los dos primeros años tras resección transuretral de vejiga (RTUv) y cada seis meses a partir de entonces. Se revisaron los resultados de dichas pruebas, así como los resultados patológicos tras RTUv posteriores, constatando la presencia o no de recidiva posterior. El seguimiento finalizó ante evento de recurrencia y/o progresión, pérdida en el seguimiento o progresión a vía urinaria alta. Se excluyeron pacientes con información incompleta sobre la terapia mediante BCG o sin seguimiento posterior tras RTUv.

En cuanto a la terapia endovesical mediante BCG se emplearon distintas cepas disponibles (Connaught, TICE o RIVM) a dosis de 81 mg disuelta en 50 ml de suero salino fisiológico e instilación directa endovesical mediante cateterismo uretral durante al menos 1h tras pinzamiento de la sonda.

Se recogieron una serie de variables demográficas; sexo, edad, antecedentes personales, historia tumoral previa, hábito tabáquico, instilaciones previas de cara a analizar las características basales de ambos grupos. Otras variables estudiadas hacían referencia a la clasificación anatomopatológica de los tumores diagnosticados; incluyendo TNM, grado histológico, características de alto riesgo (multifocalidad, tamaño $> 3\text{cm}$, CIS), presencia de muscular propia en la muestra, instilación post-RTUv, reRTU. En el caso de muestras con distintas clasificaciones anatomopatológicas dentro de la misma pieza, así como en el caso de reRTU, se tuvo en cuenta la de peor estadiaje entre las observadas. En el caso de presencia de *carcinoma in situ* actuó de manera similar tan solo considerando la muestra como *cis* en el caso de coexistencia con Ta o Neoplasia papilar de bajo potencial maligno (NPBPM) y como T1 en el caso de presencia junto a T1. De cara a cuantificar de manera precisa la presencia de *cis* se recogió otra variable que analizaba su presencia de manera individual.

Las variables relacionadas con el seguimiento de los pacientes incluyeron; tiempo de seguimiento, recurrencia y/o progresión, hallazgos en cistoscopia, resultados citológicos posteriores, nº instilaciones de BCG recibidas y si completaron esquema completo o no, efectos adversos asociados al tratamiento y estado tras último contacto.

Las características basales de ambos grupos fueron sometidas a análisis univariable, de cara a comprobar homogeneidad entre ambos grupos de comparación. En el caso de las variables cuantitativas se comprobó la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se recogieron datos en

relación con antecedentes médicos de los sujetos incluyendo; hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, otros factores de riesgo cardiovascular y EPOC, hábito tabáquico y datos demográficos entre los que destacan edad, sexo e IMC. En cuanto a historia tumoral previa se exploraron antecedentes de carcinoma urotelial en el pasado y en aquellos que lo padecieron, se estudiaron el número de intervenciones (resección transuretral de vejiga; RTUv) anteriores y si recibieron tratamiento asociado mediante instilaciones endovesicales de BCG, mitomicina C (MMC) o de ambos agentes conjuntamente.

Por otro lado, se generaron curvas de supervivencia libre de recidiva (recurrencia y/o progresión) y de recurrencia y progresión por separado, mediante el método de Kaplan-Meier, posteriormente fueron comparadas empleando el log-rank test. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron comparadas siguiendo un modelo de regresión de Cox tras ajuste multivariable. La razón por la que se decidió realizar un análisis de supervivencia radica principalmente en la diferencia importante de tiempos de seguimiento entre ambos grupos. Mediante este tipo de análisis no solo objetivamos en qué medida uno y otro grupo recurren sino a que velocidad lo hacen, al añadir la variable tiempo a la ecuación. La parte estadística del estudio se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics 25.

RESULTADOS

Características de los sujetos

Un total de 165 pacientes fueron sometidos a estudio. Tras exclusión de 11 pacientes por información incompleta, seguimiento infructuoso por causas ajenas al tratamiento/seguimiento, se analizaron finalmente 154 pacientes. De estos 154 pacientes, 93 de ellos correspondían al grupo diagnosticado y tratado en 2017 sometidos por tanto a un esquema completo de instilaciones y los 61 restantes al grupo de 2019 con esquema reducido de instilaciones secundario al desabastecimiento ocurrido ese mismo año.

Las principales variables correspondiendo a las características basales de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*. Ambos grupos de comparación resultaron ser mayoritariamente homogéneos en cuanto a sus características basales, tan solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de fumadores (15% entre los de 2019 vs 8,5% en 2017) entre ambos grupos.

Las características de los tumores diagnosticados tras la RTUv previa a la indicación de BCG se muestran en la *Tabla 2*. Las diferencias observadas en la estadiación TNM entre ambos grupos se encontró al límite de la significación ($p=0,051$) con una similar proporción de tumores T1 observados (53,3% de los observados en 2019 vs 45,74% en 2019) y una mayor proporción de Tis (15,6%) en el grupo de 2017

Tabla 1. Características basales de ambos grupos.			
	Grupo 2019	Grupo 2017	Valor p
Edad (media y DE)	69,17 (9,07)	68,11 (11,74)	0,817
Sexo			0,897
Varón	48 (80%)	76 (80,8%)	
Mujer	12 (20%)	18 (19,2%)	
IMC (media y DE)	26,89 (4,26)	27,33 (4,72)	0,840
Factores de riesgo médicos			0,570
HTA	40 (66,7%)	58 (61,7%)	
DM	14 (23,3%)	21 (22,3%)	
DL	25 (41,7%)	46 (48,9%)	
FRCV	21 (35%)	43 (45,7%)	
EPOC	10 (16,6%)	9 (9,6%)	
Fumador/a			0,016
SI	15 (25%)	8 (8,5%)	
NO	14 (24%)	32 (34%)	
EX	31 (51%)	54 (57,5%)	
Tumor urotelial previo	15 (25%)	31 (33%)	0,367
Nº de RTUs previas (media y DE)	1,87 (0,92)	1,01 (1,6)	0,056
Instilaciones endovesicales previas	10 (16%)	24 (25%)	0,232
BCG	7 (70%)	5 (20,8%)	
MMC	3 (30%)	9 (37,5%)	
AMBOS	0	10 (41,7%)	

HTA: Hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; MMC: mitomicina C; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

* Valores p para test de Chi cuadrado en caso de variables cualitativas y test t de Student para muestras independientes en el caso de las cuantitativas.

respecto a 2019 (3,33%). Sin embargo, en el posterior análisis de la presencia de *cis*coexistiendo con T1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,206$) en el análisis univariable con 21 casos (22,3%) del total de 2017 y 8 casos (13,3%) del total de los sujetos de 2019. A su vez, también se

observaron diferencias significativas entre la proporción de alto grado histológico (66,3% en 2019 vs 83% en 2017; $p=0,02$), presencia de muscular propia (73,3% de las muestras de 2019 vs 54,2% de 2017; $p=0,018$) y reRTUvesical (55% de los sujetos de 2019 vs 36,2% de 2017; $p=0,022$).

Tabla 2. Características tumorales iniciales de ambos grupos.			
	Grupo 2019	Grupo 2017	Valor p
TNM			0,051
Ta	26 (43,3%)	36 (38,3%)	
Tis	2 (3,33%)	15 (16%)	
T1	32 (53,3%)	43 (45,7%)	
Grado histológico			0,02
Bajo	20 (33,3%)	16 (17%)	
Alto	40 (66,3%)	78 (83%)	
Multifocalidad	25 (41,6%)	41 (43,6%)	0,811
Tamaño			0,542
< 3cm	40 (66,6%)	65 (69,1%)	
≥ 3cm	20 (33,3%)	25 (30,9%)	
Presencia de cis	8 (13,3%)	21 (22,3%)	0,206
Presencia de muscular propia	44 (73,3%)	51 (54,2%)	0,018
reRTU	33 (55%)	34 (36,2%)	0,022

Seguimiento y grado de discontinuación del tratamiento

En cuanto a los tiempos de seguimiento; se calcularon como medidas de tendencia central las medianas de seguimiento de ambos grupos. En el grupo de 2019 se objetivó una mediana de 503 días (algo más de 16 meses) y 1197 días (prácticamente 40 meses) en el de 2017 respectivamente. La mediana de instilaciones recibidas en el grupo sometido a un esquema reducido, afectados por la situación de desabastecimiento fue de 8, mientras que en los tratados anteriormente en 2017 con un esquema completo planificado, se situó en 12.

La proporción de pacientes que completaron el esquema de instilaciones indicado tras el diagnóstico fue similar en ambos grupos (45%; 27 casos en 2019 vs 40,4%; 38 sujetos en 2017 p=0,618).

Entre las causas de abandono del tratamiento se halló la aparición de efectos adversos como posible mecanismo causal (50% de los sujetos en 2017 y 36,3% en 2019; p=0,019), pudiéndose explicar estas diferencias significativas observadas por un mayor número de dosis recibidas en el grupo con mayor incidencia de efectos adversos. En el resto de los pacientes que no lograron la consecución del esquema completo se debió principalmente a recidiva tumoral y en una pequeña proporción de los pacientes de 2019 (6,6%) al propio desabastecimiento.

Recidiva, recurrencia y/o progresión tras terapia endovesical mediante BCG.

Las tasas de recidiva tumoral de ambos grupos de muestran en la *tabla 3*. Se produjeron un total de 27

Tabla 3. Recidiva tumoral				
	Eventos de recidiva	Tiempo hasta recidiva *	Supervivencia libre de recidiva*	Log Rank
Grupo 2019	23 (46%)	313 (237-390)	683 (601-765)	9,159 **
Grupo 2017	27 (54%)	446 (352-541)	1359 (1244-1474)	

* n° de días: media e intervalo de confianza; ** p=0,002

eventos (54% del total) en el grupo de 2017 de los cuales 18 (66,6%) fueron recurrencias y 9 (33,3%) progresiones tumorales. Por su parte, en el caso del grupo de 2019 se observaron un total de 23 eventos (46% del total) con 17 (73,9%) recurrencias y 6 (26,1%) progresiones tumorales. En cuanto

al análisis del tiempo hasta recidiva, se observó una media de 446 días (IC 95%: 352-541) para el grupo de 2017 y de 313 días (IC 95%: 237-390) para el de 2019.

Las gráficas de supervivencia libre de recidiva, recurrencia y progresión se muestran en la *figura 1*.

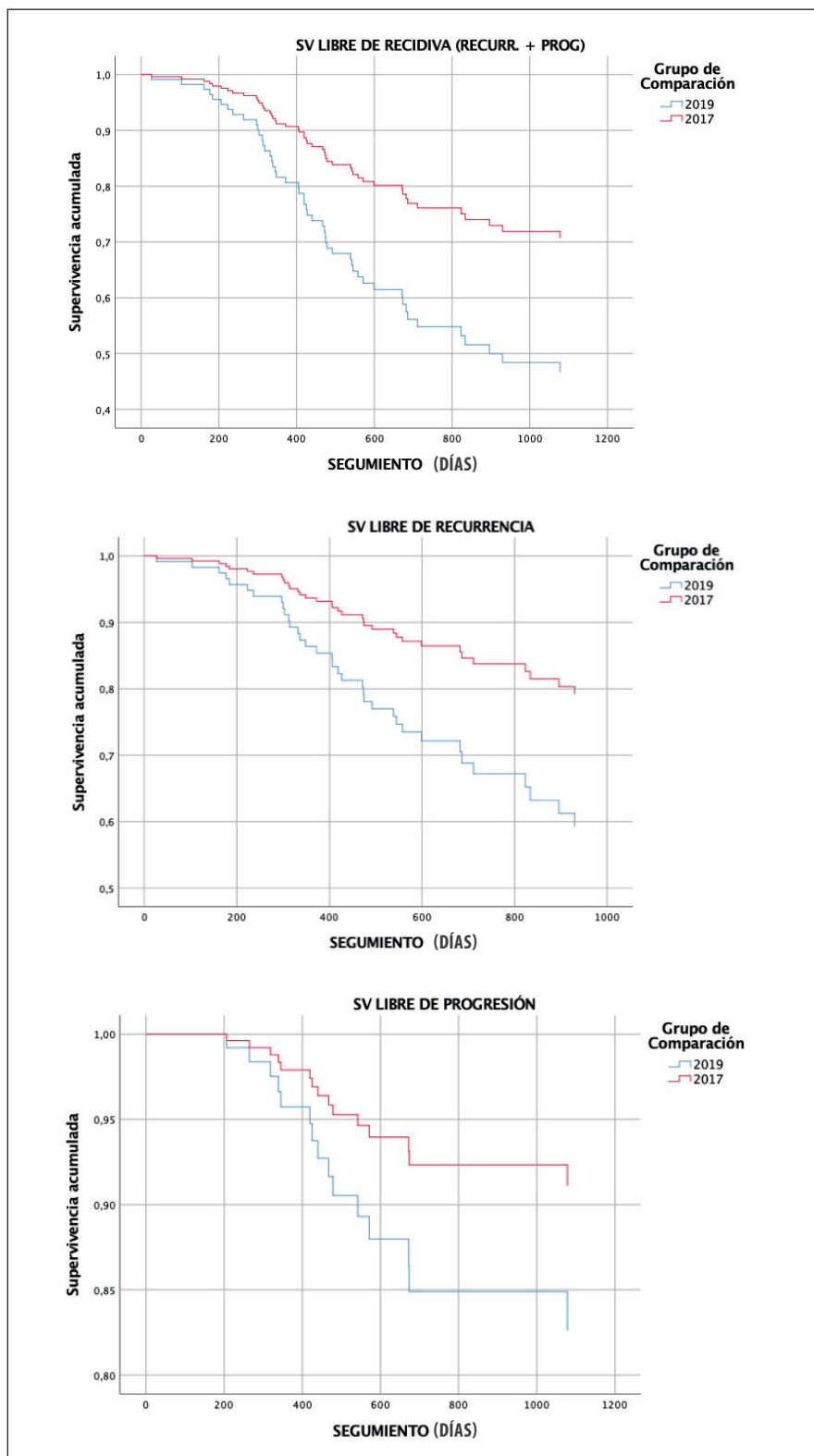


Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de recidiva, recurrencia y progresión

En el análisis de supervivencia del tiempo libre de recidiva se observaron unas medias de supervivencia de 683 días (IC95% 601-765) para el grupo de 2019 y de 1359 días (IC95% 1244-1474) para 2017. En el análisis comparativo mediante LogRank(9,159) las diferencias resultaron estadísticamente significativas (p 0,02).

En cuanto al análisis de la supervivencia específica libre de recurrencia se objetivó una media para el tiempo de supervivencia de 737 días entre los sujetos tratados en 2019 (IC 95% 655-819) con 17 eventos observados (48,57% del total) y de 1463 días en el caso de los sometidos a un esquema completo (IC 95% 1359-1568) entre los que se observaron 18 recurrencias tumorales (51,43% del total). Estas diferencias observadas posteriormente resultaron estadísticamente significativas (Log Rank 8,190; p=0,004).

Respecto a la progresión no se observaron diferencias significativas entre grupos (Log Rank 1,332; p 0,248) con tan solo 6 y 9 eventos observados en el grupo de 2019 y 2017 respectivamente.

En el análisis multivariable posterior, mostrado en la tabla 4, tras ajuste por posibles variables confusoras se obtuvo una *hazard ratio* (HR) global ponderada para la supervivencia libre de recidiva de 2,2 (IC 95%: 1,137-4,255 p 0,019) para el grupo de 2019. El resto de las variables estudiadas en la regresión resultaron no significativas.

En el caso del análisis del tiempo libre de supervivencia libre de recurrencia se obtuvo una HR de 2,239 (IC 95% 1,019-4,92; p=0,045), mientras que respecto a la supervivencia libre de progresión la HR presentó un valor de 2,053 (IC 95%: 0,592-7,127; p=0,257).

Tabla 4. Análisis multivariable				
	IC 95% para HR			
	HR	Inferior	Superior	Sig. (p)
Grupo de Comparación (2019 vs 2017)*	2,200	1,137	4,255	0,019
Fumador/a*	1,343	0,704	2,562	0,665
Exfumador/a	1,073	0,457	2,515	0,371
MMC Perioperatoria	1,582	0,825	3,032	0,872
Tis*	1,064	0,523	2,164	0,694
T1*	0,657	0,190	2,273	0,865
Alto grado histológico*	1,374	0,736	2,565	0,507
Muscular propia*	1,029	0,567	1,867	0,319
ReRTU	1,471	0,715	3,029	0,926

* Tomando como referencia grupo de 2019, No fumador, Ta, Bajo grado histológico, ausencia de muscular propia.

DISCUSIÓN

La terapia mediante instilación endovesical de BCG es el tratamiento de elección asociado al tratamiento quirúrgico para tumores vesicales de estirpe urotelial de alto riesgo no músculo infiltrantes (4). Por un lado, ha sido demostrado que fases de inducción a las 3-4 semanas de la intervención, reducen el riesgo de recurrencia posterior (11). Además, recientemente también se ha evidenciado que fases de mantenimiento posteriores tienen un efecto protector sobre la incidencia de progresión en el seguimiento evolutivo (12). La recomendación actual en cuanto al diseño de los esquemas de tratamiento comprende una fase de inducción seguido de ciclos de mantenimiento de 1 a 3 años como previamente se ha comentado (13).

A pesar de la aparente elevada eficacia como tratamiento adyuvante en el cáncer urotelial vesical de alto riesgo, presenta una no desdeñable toxicidad asociada, lo que en muchas ocasiones obliga al abandono del tratamiento (14). En base a este perfil de toxicidad asociada al tratamiento altamente significativa, se han explorado alternativas administrando esquemas reducidos de dosis. La mayoría de los estudios intentando demostrar la no inferioridad o incluso superioridad de esquemas terapéuticos con restricción de dosis no lo han logrado demostrar de manera significativa (1,4,5,6,7,10). Además la inferioridad en cuanto a eficacia antitumoral, en ocasiones no se ha visto asociado tampoco a una disminución de la toxicidad concomitante (14). El ensayo clínico NIMBUS, probablemente el estudio con mayor calidad metodológica hasta la fecha, demostró la inferioridad de la restricción de dosis respecto a un esquema estándar en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia tumoral. Las diferencias fueron tan evidentes que el comité ético regulador se vio obligado a suspender el ensayo por la clara tendencia observada al riesgo de recurrencia tumoral. Por otro lado, sí que observó una menor tasa de toxicidad asociada al tratamiento con la reducción del número de dosis administradas (7).

Adicionalmente a los efectos adversos relacionados con la terapia endovesical mediante BCG, también existe un creciente interés en el estudio de posibilidades terapéuticas con menor carga de instilaciones debido al problema de desabastecimiento sufrido a nivel global y de la adherencia al tratamiento en el caso de regímenes largos (9). En cuanto al desabastecimiento se han estudiado distintas alternativas; quimioterapia intravesical, quimiohipertermia, quimiorradiación, esquemas de dosis reducida de BCG o incluso la cistectomía radical en el caso de pacientes de muy alto riesgo (16). En cuanto a la quimioterapia intravesical con otros agentes (Mitomicina C, Epirrubina, Gemcitabina y otros), se ha demostrado que en el caso de fases de inducción pueden reducir el grado de recurrencia posterior, aunque no parecen reducir el riesgo de progresión en el mantenimiento (11). Además, en el análisis comparativo se ha demostrado su inferioridad respecto a BCG en

el tratamiento de tumores vesicales de alto riesgo no músculo-infiltrantes (12).

El análisis que hemos realizado es consistente con la mayoría de lo publicado hasta la fecha respecto a este tema en particular. En nuestro caso, se ve una clara tendencia a un mayor riesgo de recidiva y recurrencia posterior en el caso del grupo tratado mediante un esquema reducido de dosis. En cuanto a la progresión tumoral, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, si bien es cierto que se observó una tendencia inicial a un mayor número de eventos en los pacientes sometidos a esquema reducido. Concretamente en este aspecto radica la principal limitación de nuestro estudio, a pesar de obtener resultados significativos en cuanto a recidiva y recurrencia se observaron un pequeño número de eventos en cada grupo. En el caso de los eventos de progresión este número es aún más pequeño. De esta manera, puede que estamos infiriendo en un error tipo II, es decir, no observar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad sí las hay, teniendo en cuenta el escaso tamaño muestral en ambos grupos sumado a un relativamente corto período de seguimiento. En este sentido, el aumento del tamaño muestral o del tiempo de seguimiento probablemente nos permita observar un mayor número de eventos de progresión y obtener resultados estadísticamente significativos de manera análoga a estudios previamente publicados.

De igual manera en cuanto a los datos de toxicidad, su análisis resulta complicado al tener que diseñar algún tipo de mecanismo de seguimiento mediante el cual poder reflejar de manera fehaciente su aparición o no. La sucesión de errores en su recogida puede llevar a una infraestimación de su incidencia real y distorsionar en cierta manera el análisis. En nuestro caso, para su recogida nos basamos en síntomas compatibles con reacciones adversas autorreferidos por los propios pacientes en consultas posteriores, así como los registros de su asistencia en urgencias en fechas próximas al tratamiento con BCG. No se trata del método ideal para la recogida de dichos datos, pudiendo infraestimar en cierta manera su incidencia real y definitivamente supone otra de las limitaciones de nuestro estudio.

Asimismo, los datos que presentamos reflejan de manera consistente la idea de que el régimen de instilaciones recomendado por la mayoría de los organismos reguladores supone la mejor opción en el momento actual (13, 15,16). Nuestro trabajo pone en evidencia de igual manera a otros estudios publicados, que la reducción de dosis parece conllevar un mayor riesgo asociado de recurrencia y progresión tumoral. Podemos concluir que los esfuerzos ante la posibilidad de futuras situaciones de desabastecimiento deben ir destinados a reforzar a la industria productora de dichas cepas de BCG, mediante la imposición de regulaciones más laxas, menor carga tributaria o facilitando su producción (9). Los esquemas de reducción de dosis no son una alternativa válida hoy en día según la evidencia disponible.

CONCLUSIONES

Los pacientes sometidos a un esquema con restricción de dosis de BCG intravesical en el contexto de una situación de desabastecimiento a nivel global, presentaron un menor tiempo de supervivencia libre de recidiva y recurrencia tumoral comparados con aquellos sometidos a un esquema completo de tratamiento.

La estrategia de reducción de dosis es una opción de riesgo en situaciones de desabastecimiento de BCG para instilación endovesical en el tratamiento de tumores vesicales de alto riesgo no músculo-infiltrantes.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 788-795.
- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976; 116(2): 180-183. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58737-6. PMID: 820877
- Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother.* 2020; 129: 110393. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110393.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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(4): 1124-1129.
- Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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. *EurUrol.* 2013; 63: 462-472.
- Martínez-Pineiro L, Portillo JA, Fernández JM et al. Maintenance therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin 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 98013. *Eur Urol.* 2015; 68: 256-262.
- Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M et al.; EAU Research Foundation NIMBUS Study Group. Treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder carcinoma by standard number and dose of BCG instillations versus reduced number and standard dose of BCG instillations: results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial «NIMBUS». *Eur Urol.* 2020; 78(5): 690-698. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.066.
- Babjuk M, Burger M, Comperat EM et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)—2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 76: 639-657.
- Mostafid AH, Palou Redorta J, Sylvester R, Witjes JA. Therapeutic options in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the current worldwide shortage of Bacille Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2015; 67(3): 359-360. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.031. Epub 2014 Nov 28.
- Alhagbani MM, Picard JA, Fassi-Fehri MH, Badet JL, Colombel CM. Prognostic impact of Bacillus Calmette-Guérin interruption at the time of induction and consolidation. *Urol Ann.* 2017; 9(4): 215-320 doi: 10.4103/UA.UA_115_17.
- Chou R, Selph S, Buckley DI et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urology.* 2017; 197(5): 1189-1199.
- Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA et al. Systematic review on the utilization of maintenance intravesical chemotherapy in the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(4): 512-521.
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021; 79(1): 82-104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
- Bandari J, Maganty A, MacLeod LC, Davies BJ. manufacturing and the market: rationalizing the shortage of Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(4): 481-484.
- Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2016;196(4):1021-1029.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder cancer. V.3.2021, 2021. (www.nccn.org)

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Pérez-Aizpurua X, Monzó-Gardiner JJ, Maqueda-Arellano J, Buendía-Gonzalez E, Cuello-Sánchez L, Tufet i Jaumot JJ, Alonso-Román J, Gómez-Jordana Mañas B, Gonzalez-Enguita C. Consecuencias del desabastecimiento de bcg para instilación endovesical y su efecto sobre la supervivencia libre de recurrencia en tumores vesicales no infiltrantes de alto riesgo. *An RANM.* 2021;138(03): 237-245. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.org02