



Conceptos Esenciales

**Seguridad
de la Inmunocianina
en Comparación con la
Mitomicina
en Pacientes con
Cáncer Vesical
no Invasivo**

1 Cáncer vesical

En todo el mundo, en un solo año se presentaron aproximadamente 386 300 casos nuevos de carcinoma de células uroteliales de vejiga y 150 200 muertes. Aproximadamente, el 70% corresponde a cáncer vesical no invasivo muscular (NMIBC [*non-muscle-invasive bladder cancer*]). En los pacientes con NMIBC de bajo grado existe una alta probabilidad de recurrencia y baja probabilidad de progresión después del tratamiento; por su parte, los tumores de alto grado tienen un elevado porcentaje de malignidad.

2 Tratamiento para el cáncer vesical no invasivo

El tratamiento consiste en la resección transuretral del tumor de vejiga (TURBT [*transurethral resection of the bladder tumor*]), seguido de tratamiento intravesical. La elección del tratamiento adyuvante con quimioterapia –como la mitomicina (MM)– o con inmunoterapia –como la inmunocianina– depende del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente. Además de la eficacia del tratamiento en cuanto a evitar las recurrencias, se debe tener en cuenta el perfil de seguridad que se relaciona con la aparición de eventos adversos (EA).

3 Acciones de la inmunocianina

La inmunocianina es una hemocianina de la lapa californiana KLH (*keyhole limpet hemocyanin*), una glucoproteína del molusco *Megathura crenulata* que favorece la absorción, el transporte y la liberación de oxígeno durante la respiración. Además, activa los sistemas inmunitarios humoral y celular,

aunque su mecanismo de acción exacto sigue siendo desconocido.

4 Indicaciones de la inmunocianina

Desde 1974 se observaron resultados favorables en cuanto a la recurrencia con la utilización de la inmunocianina y algunos estudios en fase II también mostraron su beneficio frente a otros tratamientos, además de un perfil favorable de seguridad. La inmunocianina está indicada para la prevención del cáncer de vejiga posterior a TURBT y después del fracaso de las terapias establecidas.

5 Buen perfil de seguridad

Al comparar inmunocianina frente a MM se observa que ambos fármacos pueden producir EA que, en su gran mayoría, son leves, y que sus perfiles de seguridad son buenos, pero diferentes. La inmunocianina produce con menor frecuencia reacciones alérgicas y alteraciones cutáneas, como eccema y prurito, que la MM. Los EA más leves se producen en los pacientes con respuesta de hipersensibilidad retardada (HSR) positiva.

6 Prevención de la progresión

Aunque hay pocas investigaciones al respecto, en algunos ensayos anteriores ya se había observado menor progresión con inmunocianina frente a otros tratamientos. En el estudio de Lammers y col., la progresión se produjo significativamente más a menudo después del tratamiento con MM que después del tratamiento con inmunocianina. Sin embargo, se requieren más estudios para dar claridad a este hallazgo.

En el análisis de subgrupos en el que se comparó la supervivencia libre de recurrencia (SLR) después del tratamiento con inmunocianina o con MM en pacientes con enfermedad recurrente y antecedentes de tratamientos intravesicales, el número de individuos con recurrencias y el tiempo hasta la recurrencia no fueron significativamente diferentes, desde el punto de vista estadístico, para los dos grupos de tratamiento.

Inmunoterapia Intracutánea e Intravesical con Inmunocianina en Pacientes con Cáncer Vesical no Invasivo

En este estudio aleatorizado y prospectivo en fase III se incluyeron 553 pacientes con cáncer vesical no invasivo muscular (NMIBC) de riesgo intermedio y alto, sin carcinoma *in situ*, para evaluar la seguridad y la eficacia de la inmunocianina en comparación con la aplicación intravesical de mitomicina (MM). En total, 283 pacientes fueron asignados a 16 instilaciones intravesicales adyuvantes con inmunocianina (20 mg de inmunocianina en 20 ml de solvente, administrada una vez por semana durante 6 semanas, y luego una vez por mes durante 10 meses), después de la preinmunización, y 270 pacientes recibieron 11 instilaciones intravesicales adyuvantes con MM (40 mg de MM en 50 mg de solución salina, una vez por semana durante 4 semanas, luego una vez por mes durante 5 meses y después a los 9 y 12 meses). Los criterios de valoración fueron: la SLR, la supervivencia libre de progresión (SLP), los eventos adversos (EA) y el efecto de la hipersensibilidad retardada (HSR).

Los resultados mostraron significativamente más tumores recurrentes pT1 en el grupo MM ($p = 0.01$), aunque tuvo mejor porcentaje de supervivencia libre de recurrencia (SLR). Por su parte, los análisis univariados de regresión de Cox demostraron que la inmunocianina fue más eficaz que la MM para prevenir la progresión ($n = 5$ frente a $n = 15$; por la prueba exacta de Fisher; $p = 0.015$). Los EA

fueron comunes, pero leves; las reacciones alérgicas y otros trastornos cutáneos se produjeron significativamente en mayor proporción en los pacientes que recibieron tratamiento con MM (53 EA frente a 9 EA; prueba de *chi* al cuadrado de dos colas $p < 0.001$). Significativamente más pacientes con HSR positiva presentaron recurrencia que aquellos con HSR negativa.

Se realizó un análisis de subgrupos en el que se comparó la SLR después del tratamiento con inmunocianina o con MM en pacientes con enfermedad recurrente y antecedentes de tratamientos intravesicales ($n = 81$; 49 en el grupo de inmunocianina y 32 en el grupo de MM). El número de pacientes con recurrencias y el tiempo hasta la recurrencia no fueron estadísticamente diferentes, desde el punto de vista estadístico, para los dos grupos de tratamiento (prueba exacta de Fisher de un solo lado, $p = 0.194$, y prueba de *log-rank*, $p = 0.558$, respectivamente).

En conclusión, aunque con la MM se obtuvieron mejores resultados en la duración de la SLR, la inmunocianina tendió a ser más eficaz que la MM para prevenir la progresión de la enfermedad. La inmunocianina tiene un buen perfil de seguridad, diferente al de la MM. Se requieren más estudios para aclarar los efectos de la inmunocianina, tanto inmunológicos como sobre la progresión.

Los textos de **Conceptos Esenciales Seguridad de la Inmunocianina en Comparación con la Mitomicina en Pacientes con Cáncer Vesical no Invasivo** fueron redactados sobre la base de Lammers RJ y col. *Intracutaneous and Intravesical Immunotherapy with Keyhole Limpet Hemocyanin Compared with Intravesical Mitomycin in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results from a Prospective Randomized Phase III Trial*, *J Clin Oncol* 30(18):2273-2279, Jun 2012. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron el texto original. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2020. Colección Conceptos Esenciales Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.