

# ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LINFOMAS

Pedro de J. Sobrevilla-Calvo y Silvia Rivas-Vera

Subdirección de Medicina y Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

## ABSTRACT •

The use of monoclonal antibodies in hematological neoplasms was developed in the last decades, and currently they constitute the standard of care as first line of treatment of different lymphoproliferative disorders. The characteristics of monoclonal antibodies, the mechanism of action, as well as the interaction with interferon and growth factors, and the clinical results are discussed. CD20 antigen, which is highly expressed in most of B mature cells and in B cell lymphomas is a target therapeutic, which efficacy has been evaluated in multiple clinical trials: The addition of rituximab to CHOP regimen increases the global survival from 86% to 95% in diffuse large B cell lymphoma; in follicular lymphoma, also the response rate is increased from 57-81% and DFS from 28-62%, as well as OS from 81-90% to four years. These results are the basis to include rituximab as part of the first line treatment in NHL B lymphomas, expressing CD20. New monoclonal antibodies, galituximab, epratuzumab, alemtuzumab, as well as immunoconjugates (ibritumomab tiuxetan and tositumomab) are being evaluated. In the future, these and new antibodies need to be evaluated either alone or in combination with actual treatment regimens, to improve the prognosis of NHL patients.

## RESUMEN •

EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES para el tratamiento de neoplasias hematológicas surgió como una opción terapéutica en la última década y en la actualidad forma parte del manejo estándar de diversos trastornos linfoproliferativos. En el presente artículo se revisan las características de los anticuerpos monoclonales, el mecanismo para desarrollar actividad antitumoral, así como los mecanismos por los que el interferón y los factores estimuladores de colonias potencian su acción; de igual forma los resultados de su aplicación clínica rutinaria. El antígeno CD20, que se expresa en niveles altos en la mayoría de las células B maduras y en los linfomas de células B es un blanco terapéutico y ha sido ampliamente demostrado, a través de estudios clínicos la efectividad terapéutica del anticuerpo anti-CD20 en muchos subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH) B: la adición de rituximab al esquema CHOP incrementa la supervivencia en linfoma difuso de células grandes, del 86% al 95%, y en linfomas indolentes incrementa la respuesta del 57% al 81% y la SLP del 28% al 62%, así como la supervivencia global del 81% al 90% a 4 años. Estos resultados apoyan el empleo de rituximab como parte fundamental del tratamiento de primera línea en LNH B, que expresen CD20. Nuevos anticuerpos monoclonales, como galituximab, epratuzumab, alemtuzumab, así como de immunoconjugados (ibritumomab tiuxetan y tositumomab) se encuentran en evaluación. En el futuro, éstos y nuevos anticuerpos serán evaluados como agentes que potencien los efectos de los esquemas actuales y mejoren el pronóstico de los pacientes con LNH.

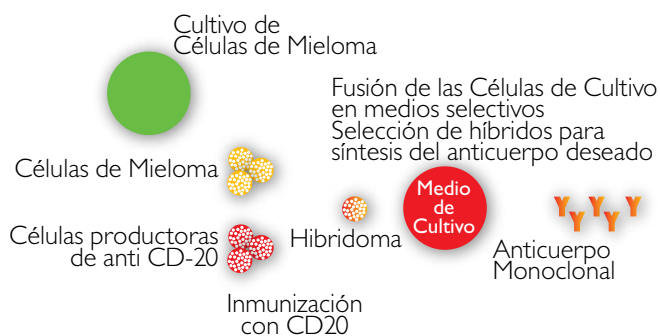
**Correspondencia a:**  
**Dr. Pedro de J. Sobrevilla-Calvo**  
Instituto Nacional de Cancerología  
Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI  
C.P. 14080, México, D.F.  
Tel: 56 28 04 00 Ext. 353  
e-Mail: [sobrevillapedro@gmail.com](mailto:sobrevillapedro@gmail.com)



## ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LINFOMAS •

La piedra angular de la terapia de las enfermedades linfoproliferativas es la quimioterapia citotóxica, sin embargo, sus resultados no son óptimos y su uso implica efectos tóxicos que pueden ser graves y comprometen la calidad de vida.

En este contexto, el advenimiento de los anticuerpos monoclonales (AcMo) contra células neoplásicas, como una forma de inmunoterapia, representa uno de los avances más importantes en la terapéutica de los linfomas. El término inmunoterapia describe múltiples enfoques terapéuticos que utilizan agentes dirigidos, directa y específicamente, contra células tumorales a través del reconocimiento inmune, o que involucran al sistema inmune del paciente para ayudar o causar la destrucción del tumor.



**FIGURA 1 •**

*Producción de Anticuerpos Monoclonales: El interés en el empleo de anticuerpos para el tratamiento del cáncer data de casi 100 años, cuando el inmunólogo Paul Erlich propuso por primera vez el uso de anticuerpos dirigidos contra el cáncer como “balas mágicas”. En 1975, Köhler y Milstein desarrollaron la tecnología que permitió fabricar anticuerpos monoclonales. Se inyecta de manera repetida a un ratón con un antígeno elegido, lo que lleva al desarrollo de anticuerpos específicos contra ese antígeno por las células B. Estas células B del donador inmunizado son fusionadas con células de mieloma inmortalizadas que producirán ese anticuerpo. Las células resultantes (hibridoma) pueden crecer en cultivo de tejidos que proporcionan una fuente homogénea de anticuerpos contra el antígeno inmunizante*

La tecnología de los hibridomas permitió la producción de anticuerpos clonales con especificidades definidas.(1) (Fig 1) A pesar del éxito en el diseño de anticuerpos anti-idiotipo en los años 80, estos anticuerpos dirigidos contra antígenos de las células B o T fueron ineficaces para producir respuestas clínicas significativas. Este fracaso se debió a las limitaciones de los anticuerpos murinos y las características desfavorables de los antígenos diana.(2,3)

## CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTÍGENOS •

Los resultados de los estudios clínicos han demostrado que las características del antígeno impactan en el resultado del tratamiento con AcMo. Las moléculas diana que modulan rápidamente de la superficie celular y son secretadas a la circulación pueden bloquear o remover los AcMo de la superficie celular, disminuyendo su eficacia. Las características favorables del antígeno incluyen una expresión muy alta y estable en todas las células tumorales y la ausencia de expresión en tejidos críticos. De no ocurrir así, puede presentarse un aumento en la toxicidad y el surgimiento de poblaciones que no expresen el antígeno. Resumiendo los resultados de los tratamientos basados en los AcMo dependen en gran parte de las características de los antígenos.

El ejemplo paradigmático de un antígeno con características favorables es el CD20, que se expresa en niveles altos en la mayoría de las células B maduras y en los linfomas de células B. No se conoce un ligando natural de la molécula CD20 y su función probablemente esté relacionada con el control del movimiento del calcio. Ya ha sido ampliamente demostrado, por medio de estudios clínicos la efectividad terapéutica del anti-CD20 en muchos subtipos de LNH B. También se ha encontrado que los linfomas no-Hodgkin (LNH) en recaída después del tratamiento pierden el antígeno CD20.(4) El CD20 no parece tener un papel biológico crítico. En contraste, los estudios clínicos con AcMo en contra de antígenos que

se modulan rápidamente, como CD19 o CD22, aún con anticuerpos quiméricos o humanizados, han mostrado menor actividad que el rituximab.(5) Para que la inmunoterapia dirigida en contra de antígenos que se modulan rápidamente sea eficaz, se requerirá de métodos basados en conjugados con drogas o inmunotoxinas. Actualmente se está estudiando una nueva generación de drogas y toxinas dirigidas, tales como el anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con caliqueamicina (CMC-544).(6)

### **CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES •**

Las características de los AcMo son también críticas para su eficacia clínica. Los estudios iniciales con AcMo murinos desencadenaban respuesta inmunes importantes disminuyendo su vida media y la posibilidad de infusiones repetidas. Posteriormente se crearon AcMo humanizados o quiméricos, con lo que se logró una vida media más prolongada, se disminuyó el rechazo inmunológico y se aumentó la respuesta clínica. Esta mejoría en la propiedades de los AcMO humanizados se explica porque la región denominada fracción constante (FC) de la IgG1 humana, interactúa de una manera más eficiente con el sistema inmune humano y permite que la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) sean más eficientes que la de los AcMo murinos.(7)

Los AcMo recombinantes también pueden mejorarse modificando la secuencia de aminoácidos o los patrones de glicosilación para aumentar o disminuir la unión a la región Fc, la especificidad al epítope, la afinidad o la vida media.(8) Estas modificaciones probablemente resultarán en una nueva generación de AcMo con mayor eficacia clínica con igual o menor toxicidad.

### **MECANISMOS DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE LOS ACMO •**

Los AcMo simples interactúan con las funciones inmunes del paciente a través de receptores específicos o de interacciones con proteínas inmunes.

La unión del complemento a través de la región Fc puede llevar a lisis tumoral. Algunos anticuerpos, como el alemtuzumab (Campath-1H) dirigido contra el antígeno CD52, son muy efectivos para mediar la CDC lo que puede ser responsable de la actividad antitumoral observada, especialmente en contra de las células neoplásicas circulantes. Sin embargo, variantes del anticuerpo con cambio de clase demostraron efectos sostenidos únicamente cuando se usaron los isotipos capaces de unirse al FC, sugiriendo que la ADCC es un mecanismo más importante en la depuración de las células tumorales. Además, la mayoría de las células neoplásicas tienen proteínas que confieren resistencia al complemento (CRP), incluyendo CD46, CD55 y CD59, que inhiben la lisis celular. No se ha encontrado, in vitro, que los efectos antitumorales del rituximab en el linfoma folicular se correlacionen con su capacidad de causar lisis celular mediada por complemento.(9)

La interacción de los AcMo con los receptores Fc de las células efectoras inmunes es crítica para mediar la ADCC. Por ejemplo, la IgG1 interactúa con el Fc RIII presente en los monocitos y las células asesinas naturales. Los polimorfismos genéticos en el FC RIII pueden codificar por valina o por fenilalanina en la posición del aminoácido 158. Los pacientes homocigotos para la valina (fenotipo V/V) en esta posición, tienen células efectoras con mayor afinidad para la inmunoglobulina IgG1 humana que puede mediar la ADCC más eficientemente in vitro, que las células efectoras de los pacientes homocigotos para la fenilalanina en esa posición. Varios grupos han informado mejores resultados en pacientes con linfoma folicular y el fenotipo V/V del FcRIII, cuando se tratan con rituximab como agente único. (10,11)

Los informes preliminares no pudieron demostrar que estos polimorfismos fuesen factores importantes cuando el rituximab se administraba después de la quimioterapia o en combinación con ella, sin embargo, estos estudios estaban mal diseñados debido a un tamaño de la muestra insuficiente. (12,13)

Los anticuerpos que se unen a la superficie de la célula tumoral también pueden causar efectos anti-neoplásicos directos incluyendo detención del crecimiento y hasta muerte celular a través de apoptosis. Esto es más probable cuando el AcMo hace blanco en un receptor crítico en la célula, ya sea que bloquee una función o inicie señales celulares de manera inapropiada, desencadenando la muerte celular. Se ha demostrado que el rituximab tiene efectos directos, pero todavía es motivo de controversia si estos efectos son importantes para producir las respuestas clínicas observadas. In vitro se ha observado inhibición de la proliferación celular, agregación de CD20 en balsas lipídicas, regulación de las vías de supervivencia celular y apoptosis. (14)

Los anticuerpos dirigidos en contra de receptores críticos en la superficie celular pueden tener acciones agonistas o antagonistas y por lo tanto causar una amplia variedad de efectos. El tratamiento con rituximab puede aumentar la sensibilidad de las células tumorales a los agentes quimioterapéuticos in vitro. El tratamiento con dexametasona y rituximab resulta en un efecto sinérgico en la detención del crecimiento y en la apoptosis de células tumorales. Los mecanismos de sensibilización o sinergia han incluido la inhibición de las proteínas relacionadas al bcl-2 y de otras involucradas en el control de las vías celulares de apoptosis.(16)

La fludarabina regula en forma negativa a las proteínas de resistencia al complemento, haciendo que las células que se exponen al rituximab sean más sensibles a la lisis mediada por el complemento.

En estudios clínicos ha sido más difícil demostrar una sinergia verdadera, más que un beneficio aditivo de la combinación de quimioterapia y rituximab. Muchos estudios clínicos han demostrado mejores efectos antitumorales cuando el rituximab se añade a la quimioterapia convencional o cuando se administra en secuencia después de la quimioterapia. (18,19) Por ejemplo, en LNH agresivo, el estudio ECOG 4494 demostró mejores resultados cuando el rituximab se añadió al la quimioterapia convencional con CHOP (ciclofos-

famida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o como tratamiento de mantenimiento después del CHOP. (20) En leucemia linfocítica crónica el tratamiento con rituximab y fludarabina logra una tasa más alta de respuesta completa que cuando se administra fludarabina seguida de rituximab, pero no hay diferencia en cuanto al tiempo de progresión. (21) En linfoma folicular el esquema FND (fludarabina, mitoxantrona y dexametasona) con rituximab concurrente resulta en una tendencia a una supervivencia sin falla más larga que el tratamiento secuencial con estos agentes. (22) Las combinaciones y secuencias óptimas todavía se están desarrollando. Las ventajas de agentes como el rituximab incluyen su perfil de seguridad y la toxicidad mínima a la médula ósea permitiendo la combinación con quimioterapia citotóxica.

## **POTENCIANDO EL TRATAMIENTO CON ACMO •**

---

Varios agentes tienen el potencial de aumentar la actividad de los AcMo in vivo. En general, estos agentes pueden aumentar el número de células efectoras capaces de mediar la ADCC o de aumentar la activación de estas células logrando una ADCC más eficiente. Se han informado ensayos clínicos fase II con rituximab e interferon alfa. En uno de ellos, la tasa de respuesta fue similar pero el tiempo para la progresión fue más prolongado y en otro, la tasa de respuestas completas fue más alta (23,24) Se han llevado a cabo estudios clínicos piloto con IL-2 y IL-12, sugiriendo mejores resultados. (25,26,27)

Los factores estimulantes de colonias de los macrófagos (GM-CSF) o aún el factor estimulante de las colonias de los granulocitos (G-CSF), pueden estimular a las células efectoras capaces de mediar los efectos de los AcMo y se están estudiando en la clínica (28,29) Se ha demostrado que la talidomida, entre otros agentes que tienen potencial de activación inmune, aumenta los efectos del rituximab tanto in vitro como en modelos animales, también existen datos preliminares de actividad clínica en linfoma de células del manto. (30) Resumiendo, es probable que la

administración de estos agentes capaces de aumentar los mecanismos efectores de los AcMo mejoren los resultados clínicos.

## **DERROTANDO LA RESISTENCIA A LOS EFECTOS DE LOS ACMO •**

A pesar del éxito del rituximab, la mayoría de los pacientes con LNH de células B (CD20 positivos) desarrollan resistencia. En un estudio en el que se trató nuevamente a pacientes con linfoma folicular o de bajo grado en recaída que habían tenido una respuesta parcial previa, únicamente el 40% respondió al re-tratamiento con rituximab como agente único. (31) El tratamiento de pacientes con resistencia al rituximab es una necesidad creciente; sin embargo, los mecanismos de resistencia todavía no han sido definidos claramente.

Se están desarrollando nuevos AcMo anti-CD20, algunos de ellos han demostrado una actividad aumentada en el laboratorio y en estudios preclínicos, aunque todavía se está estudiando si pueden estos nuevos anti-CD20 pueden derrotar la resistencia al rituximab. (32)

## **RESULTADOS CLÍNICOS CON RITUXIMAB EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES •**

La investigación reciente de la terapéutica de los LDCG se ha centrado tanto en consolidar la evidencia a favor del uso del rituximab, como en definir la mejor manera de su combinación con la quimioterapia considerada estándar (CHOP y sus variantes). La eficacia de agregar rituximab al régimen de quimioterapia CHOP en pacientes mayores de 65 años se demostró inicialmente en el estudio aleatorizado informado por Coiffier et al, (18,33) Recientemente se informaron los resultados de dos estudios prospectivos y aleatorizados que corroboran este beneficio. Previamente el grupo alemán de estudio de los linfomas había demostrado que en pacientes mayores de 60 años el régimen más eficaz y con toxicidad razonable era CHOP cada 14 días (CHOP-14); basado

en estos resultados, Sonneveld P et al, (34) en representación de los grupos holandés HOVON y Nórdico-Escandinavo, planteó como hipótesis que la adición de rituximab a CHOP-14 mejoraría los resultados. Para ello realizaron un estudio que comparó R-CHOP-14 versus CHOP-14 en 252 adultos mayores con LNH de células B, vírgenes a tratamiento,  $\geq 65$  años, con nivel funcional de la OMS  $\leq 2$ , estratificados de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado a edad y a la histología. El objetivo principal fue la supervivencia sin falla (en inglés Failure Free Survival: FFS), definiendo como falla a la falta de respuesta completa (RC) confirmada o a la respuesta parcial (RP) después del tratamiento de inducción, o a la recaída después de respuesta previa o a la muerte. Ambos grupos (con o sin rituximab) recibieron factor estimulante de las colonias; si después de 3 ciclos lograban RC o RP recibían otros 5 ciclos de quimioterapia (8 en total). Encontraron que la adición de rituximab producía una FFS mayor además, la RC mas la respuesta completa sin confirmar (RuC) fue de 66% en el grupo R-CHOP-14 vs 47% con CHOP-14 ( $P < .01$ ), la RC después de 8 ciclos fue: 50% contra 29%, también encontraron una tendencia a la supervivencia global más prolongada con R-CHOP-14 vs CHOP-14. La tolerancia y la seguridad no fueron diferentes entre los 2 grupos, sin embargo la intensidad de la dosis de quimioterapia y tolerancia de R-CHOP disminuyeron con la edad.

La eficacia de la adición de rituximab a la quimioterapia, en personas mayores de 60 años, se corrobora de una manera definitiva con la publicación de los resultados a largo plazo del Estudio RICOVER-60 35 que compara prospectivamente 1242 pacientes mayores de 60 años con linfoma agresivo de células B, CD20+, a través de un diseño factorial  $2 \times 2$ , cuatro diferentes esquemas de tratamiento: 6 ciclos de CHOP-14 ( $n = 314$ ) contra 8 ciclos de CHOP-14 ( $n = 308$ ) contra 6 ciclos de CHOP-14 + R ( $n = 309$ ) contra 8 ciclos de CHOP-14 + R ( $n = 311$ ). Se consolidó con radioterapia en sitios extraganglionares o con enfermedad voluminosa, 20 pacientes fueron

excluidos por falta de consentimiento informado; 1222 pacientes se analizaron de acuerdo a la intención de tratamiento. En este estudio también se encontró mejoría de la respuesta con la adición de rituximab, mayor supervivencia libre de eventos (EFS) a 3 años y supervivencia global (SG) con el esquema de 6 ciclos de CHOP-14 + rituximab que con sólo 6 ciclos de CHOP-14. Un punto importante es que CHOP14 + rituximab por 6 ciclos y este mismo esquema por 8 ciclos fueron equivalentes en términos de evolución clínica. La adición de rituximab al grupo CHOP14 x 6 fue bien tolerada, aproximadamente 90% de los pacientes en este grupo recibieron toda la quimioterapia más rituximab comparados con 65% a 76% en los otros grupos.

Los estudios mencionados acerca de la eficacia de rituximab se refieren a pacientes mayores de 60 años y aunque es lógico deducir que este medicamento también aumenta el efecto terapéutico de CHOP en pacientes jóvenes, fue necesario demostrar en estudios prospectivos que esta mejoría también ocurría en este grupo etario. Para ello se llevó a cabo un estudio clínico aleatorizado, llamado MInT, en pacientes entre los 18 y 60 años, con LDCG, CD20+ con factores riesgo bajo (IPI: 0-1), estadio clínico II a IV o I con enfermedad voluminosa. 36 Se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: en el primero 346 pacientes recibieron quimioterapia con CHOP y sus análogos; y en el segundo, 350 pacientes recibieron rituximab además de CHOP. Se encontró que con CHOP-R se obtenía mayor proporción de respuestas completas (86%) que con CHOP solo (68%). El objetivo primario del estudio fue el intervalo a falla al tratamiento (TTF); se encontró que, a un tiempo de observación de 22 meses, el 80% de los pacientes del grupo que recibió R-CHOP no había fallado vs 61% del grupo con CHOP. También encontraron que la adición de rituximab mejoró la supervivencia a 23 meses de observación (95% vs 86%). Los autores concluyeron que la adición de rituximab producía tasas más altas de remisiones, tasas de progresión menores, prolongaba el tiempo a falla del tratamiento, aumentaba la tasa de

supervivencia y todo ello, sin toxicidad adicional. Los autores también realizaron un análisis multivariado encontrado que en este grupo de pacientes jóvenes con factores de buen pronóstico, la presencia de enfermedad voluminosa y un IPI de 2 conferían un mayor riesgo.

En base a los estudios que hemos resumido, que son de alta calidad científica, es posible concluir que la adición de rituximab a la quimioterapia es un estándar en el tratamiento de los LDCGB, puesto que aumenta la supervivencia global, la supervivencia libre de falla y la respuesta tanto en pacientes mayores de 60 años como en pacientes jóvenes con linfoma con IPI bajo e intermedio bajo.

### RITUXIMAB EN LINFOMA INDOLENTE •

El rituximab también se ha incorporado a diferentes abordajes y esquemas terapéuticos para linfomas indolentes incluyendo CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucil, prednisona) así como monoterapia. (37) Se ha reportado una serie de 321 pacientes con una mediana de edad de 53 años con LF en etapas avanzadas. La tasa de respuesta global favoreció al grupo con R-CVP (81% vs 57%). Además, los pacientes que recibieron R-CVP presentaron una mejoría significativa del Tiempo de Falla al Tratamiento (TFT) y la supervivencia (SLE + SG) ( $p < 0.0001$ ).

Por su parte, Buske y cols (38) del Grupo Alemán para el Estudio de Linfomas de Bajo Grado (GLGLSG) reportaron un estudio aleatorizado que incluyó 221 pacientes mayores de 60 años, con LF avanzado sin tratamiento previo en el que comparó CHOP vs R-CHOP. El TFT fue de 5 años para R-CHOP vs 2.1 años para CHOP ( $P < 0.0001$ ). R-CHOP prolongó la SLP: el 62.2 % de los pacientes estaban libres de progresión a 4 años contra 27.9% de los pacientes con CHOP ( $p < 0.0001$ ) con una SG de 90% para R-CHOP vs 81% para CHOP ( $p = 0.039$ )

En un análisis de la información de 1332 pacientes incluidos en 2 ensayos del GLGLSG (incluyó el de CHOP vs MCP y el de CHOP vs R-CHOP) (39), se determinó que el rituximab fue responsable de las diferencias favorables en TTF ( $P < 0.0001$ ). En relación a la SG, después de hacer el ajuste como el determinante más relevante, las diferencias entre los estudios más antiguos y los más recientes también permanecen significativos ( $p > 0.0071$ ). El GLGLSG concluyó que “Rituximab es la modalidad de tratamiento base en que descansa la mayoría de la evolución a corto y largo plazo de los pacientes con etapas avanzadas de linfoma folicular”

Todos los estudios recientes permiten afirmar la consolidación del empleo de rituximab como parte fundamental del tratamiento de primera línea del linfoma folicular ya que su adición prolonga la supervivencia e incrementa la respuesta. Todavía está por definirse el esquema de quimioterapia definitivo. Se recomienda R-CVP como tratamiento de primera línea en LF avanzado. Todos los estudios con rituximab como mantenimiento han demostrado mejorar la SLP con mínima toxicidad adicional aunque todavía no se ha definido cuál es el esquema óptimo y la duración del tratamiento de mantenimiento, si está justificado su empleo en pacientes que previamente recibieron la combinación QT-R y si la exposición repetida de R pueden llevar a resistencia.

## **OTROS ANTICUERPOS EN LINFOMAS INDOLENTES •**

---

Además del rituximab, se está investigando el papel de otros anticuerpos como monoterapia y en combinación con QT y/o el propio rituximab. El epratuzumab es un anticuerpo anti CD22 que se ha evaluado en pacientes con linfoma indolente recurrente densamente tratados. (40) La tasa de respuestas fue de 24%, con una tasa de respuesta de 43% en el grupo de dosis de 360 mg/m<sup>2</sup> y de 27% en el de 480 mg/m<sup>2</sup>. También se ha evaluado en combinación con rituximab en pacientes con recaída o refractarios (41), 67% de los pacientes con LF tuvieron una respuesta objetiva.

Un estudio fase II que combinó rituximab con galituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD80, demostró que la combinación fue bien tolerada y activa para prolongar la supervivencia libre de evento en pacientes con LF en recaída o refractarios. (42) La tasa de respuestas globales con la combinación de 2 terapias blanco fue de 64%, con 31% de respuestas confirmadas o no confirmadas y 33% de respuestas parciales. La mediana de la SLE fue de 12.1 meses, mayor que la observada en estudios previos de R como agente único en el mismo tipo de pacientes.

La experiencia con alemtuzumab, un AcMo contra CD52, en linfomas es poca en general, a diferencia de la publicada en leucemia linfocítica crónica B o leucemia prolinfocítica T en recaída o refractarias (43), donde se ha reconocido su utilidad. Parece ser que en pacientes con linfomas T periféricos multitratados y refractarios, el alemtuzumab no juega un papel importante a dosis convencionales ya que una limitante muy importante es la toxicidad infecciosa, sin embargo, se están corriendo estudios en este tipo de pacientes con dosis pequeñas en intervalos cortos lo que podría permitir mayor tolerancia y probablemente una toxicidad infecciosa mejor aceptada. Parece ser que el uso de alemtuzumab con quimioterapia en primera línea tiene un papel más importante pero con toxicidad infecciosa de más del 50% (activación de CMV), pero sin embargo aun no hay estudios prospectivos comparativos fase II entre quimioterapia comparada con inmunoterapia usando alemtuzumab.

## **RADIOINMUNOTERAPIA •**

---

Actualmente la FDA ha aprobado dos inmunocombinados: el ibritumomab tiuxetan y el tositumomab.

El ibritumomab es un monoclonal anti-CD20 (parecido al rituximab), que está unido en forma covalente al 1-(2)-metil-4-isotiocianatobencil (MX)-DTPA (Tiuxetán) que sirve de puente con la molécula radioactiva (Itrio-90) y utiliza radiación beta. El ibritumomab-tiuxetán es el primer radiofármaco

aceptado por la FDA para el tratamiento de linfomas. El tositumomab por estar conjugado con una molécula de yodo que puede ser absorbida por la glándula tiroides conlleva el riesgo de desarrollar hipotiroidismo iatrógeno además de utilizar radiación gamma por lo que requiere aislamiento estricto. En ambos casos para linfomas foliculares refractarios en recaída o refractarios a rituximab. En la actualidad, se están desarrollando protocolos fase II solos o combinados para utilizarlo como tratamiento de primera línea o incluso como parte del acondicionamiento para trasplante autólogo de progenitores hematopoiético (TAPH).

Se ha comparado la radioinmunoterapia con ibritumomab<sup>90</sup> tiuxetan con la monoterapia con rituximab en pacientes con linfoma indolente en recaída o refractario<sup>44</sup>. Un estudio aleatorizado realizado por Witzig y cols (44) reportó una tasa global de respuestas de 80% en el grupo de ibritumomab tiuxetan y 56% en el grupo de rituximab ( $p=0.002$ ), con RC de 30% y 16%, respectivamente ( $p=0.04$ ). Resultados de un pequeño estudio demostraron que este agente puede tener eficacia como terapia de primera línea para LF (45). De ocho pacientes evaluables para respuesta, 5 (62%) lograron RC y 3 (38%), respuesta parcial después de recibir ibritumomab<sup>90</sup> tiuxetan como terapia de inducción. Estos resultados requieren confirmación con más estudios clínicos prospectivos.

La indicación de tositumomab I 131 fue para linfoma refractario en base a los estudios piloto publicados en el 2001. (46)

Una actualización reciente presentada en el 2005 en la Sociedad de Medicina Nuclear, sugirió que el tratamiento temprano tuvo mayor eficacia<sup>47</sup>). Los resultados sugieren que los pacientes que lograron RC en el estudio inicial han mantenido su respuesta al anticuerpo durante cuatro años. Otra presentación de este mismo estudio indicó que la respuesta y la duración de la misma al tratamiento con un anticuerpo radioactivo disminuyeron con cada administración de QT, pero que las tasas de respuesta observadas y las duraciones excedieron a las observadas con QT.

## CONCLUSIONES •

---

Los AcMos se han consolidado como una modalidad terapéutica eficaz y poco tóxica para el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas. En el futuro se desarrollarán nuevos anticuerpos, tanto solos como conjugados con toxinas y radioconjugados. También se estudiarán tratamientos adyuvantes que potencien los efectos terapéuticos de estas moléculas.

## REFERENCIAS •

---

1. Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-497 •
2. Meeker T, Lowder J, Cleary ML, et al: Emergence of idiotype variants during treatment of B-cell lymphoma with anti-idiotypic antibodies. *N Engl J Med* 1985; 312:1658-1665 •
3. Meeker TC, Lowder J, Maloney DG, et al: A clinical trial of anti-idiotypic therapy for B cell malignancy. *Blood* 1985; 65:1349-1363 •
4. Davis TA, Czerwinski DK, Levy R: Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clin Cancer Res* 1999; 5:611-615 •
5. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al: Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:3051-3059 •
6. DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER, et al: Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: A CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood* 2004; 103:1807-1814 •
7. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435-445 •
8. Presta L: Antibody engineering for therapeutics. *Curr Opin Struct Biol* 2003; 13:519-525 •
9. Weng WK, Levy R: Expression of complement inhibitors CD46, CD55, and CD59 on tumor cells does not predict clinical outcome after rituximab treatment in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 98:1352-1357 •
10. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al: Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 99:754-758 •
11. Weng WK, Levy R: Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:3940-3947 •
12. Boettcher S, Pott C, Ritgen M, et al: Evidence for Fc gamma receptor IIIA independent Rituximab

effector mechanisms in patients with follicular lymphoma treated with combined immuno-chemotherapy. *Blood* 2004; 104:170a, (abstr 509) •

**13.** Maloney DG, Pender Smith B, Unger JM, et al: Fc gamma receptor polymorphisms do not influence progression free survival of follicular NHL patients treated with CHOP followed by Rituximab (SWOG 9800). *Blood* 2004; 104:170a, (abstr 589) •

**14.** Jazirehi AR, Bonavida B: Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: Implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24:2121-2143 •

**15.** Rose AL, Smith BE, Maloney DG: Glucocorticoids and rituximab in vitro: Synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects. *Blood* 2002; 100:1765-1773 •

**16.** Jazirehi AR, Bonavida B: Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: Implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24:2121-2143 •

**17.** Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, et al: Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 114:800-809, 2001 Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, et al: Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001; 114:800-809 •

**18.** Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242 •

**19.** Marcus R, Imrie K, Belch A, et al: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-1423 •

**20.** Habermann T. M., Weller, E. A., Morrison, V. A., Gascoyne, R. D., Cassileth, P. A., Cohn, J. B., Dakhil, S. R., Woda, B., Fisher, R. I., Peterson, B. A., Horning, S. J. Rituximab-CHOP versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JCO* 2006; 24: 3121-3127 •

**21.** Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al: Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101:6-14 •

**22.** McLaughlin P, Rodriguez MA, Hagemeister FB, et al: Stage IV indolent lymphoma: A randomized trial of concurrent vs. sequential use of FND (fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone) chemotherapy and rituximab with interferon maintenance. *Ann Oncol*, 2005 (suppl 5; abstr 247) •

**23.** Davis TA, Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, et al:

Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2644-2652 •

**24.** Kimby E: Beyond immunochemotherapy: Combinations of rituximab with cytokines interferon-alpha2a and granulocyte colony stimulating factor. *Semin Oncol* 2002; 29:7-10 •

**25.** Ansell SM, Witzig TE, Kurtin PJ, et al: Phase 1 study of interleukin-12 in combination with rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99:67-74 •

**26.** Friedberg JW, Neuberg D, Gribben JG, et al: Combination immunotherapy with rituximab and interleukin 2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2002; 117:828-834 •

**27.** Gluck WL, Hurst D, Yuen A, et al: Phase I studies of interleukin (IL)-2 and rituximab in B-cell non-hodgkin's lymphoma: IL-2 mediated natural killer cell expansion correlations with clinical response. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2253-2264 •

**28.** Stockmeyer B, Elsasser D, Dechant M, et al: Mechanisms of G-CSF- or GM-CSF- stimulated tumor cell killing by Fc receptor- directed bispecific antibodies. *J Immunol Methods* 2001; 248:103-111 •

**29.** Van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, et al: Treatment of relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and G-CSF: Final report on safety and efficacy. *Leukemia* 2003; 17:1658-1664 •

**30.** Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, et al: Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 2269-2271 •

**31.** Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: Safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000; 18:3135-3143 •

**32.** Teeling JL, French RR, Cragg MS, et al: Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004; 104:1793-1800 •

**33.** Feugier P et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26 •

**34.** Sonneveld P, Wim van Putten, Douwe Biesma, Harald Holte, Marinus van Marwijk Kooij, Mark Henri H. Kramer, P.W. Wijermans, Monique Steijaert, Gustaaf W. van Imhoff, P.J. Lugtenburg, P.C. Huijgens, and Mikael Eriksson Phase III Trial of 2-Weekly CHOP with Rituximab for Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients. *Blood ASH Meeting Abstract* 2006; 108:210 •

**35.** Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, Lengfelder E, Franke A, et al. Six vs. Eight Cycles of Bi-Weekly CHOP-14 with or without Rituximab for Elderly Patients with

Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results of the Completed RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood ASH Meeting Abstract 2006; 108:205 •

**36.** Pfreundschuh M et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 379-391 •

**37.** Marcus RE, Solal-Celigny P, Imrie K, et al. MabThera (R) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) chemotherapy improves survival in previously treated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 2006; 108:146a. Abstract 481 •

**38.** Buske C, Kneba M, Lengfelder E, et al. Front-line combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Program and abstracts of the 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2006; Orlando, Florida. Abstract 3508 •

**39.** Hiddemann W, Hoster E, Buske C, et al. R is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma - a 10 year analysis of GLSG trials. Blood. 2006; 108:147a. Abstract 483 •

**40.** Leonard JP, Coleman M, Ketas JC y cols, Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:3051-3059 •

**41.** Leonard JP, Coleman M, Ketas JC y cols, Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23:5044-5051.

**42.** Biogen Idec News and Media. Phase 2 data show combination biological therapy with galituximab and Rituxan is well tolerated and may extend event-free survival in patients with follicular lymphoma relapsed or refractory; [http://www.biogen.com/site/019\\_0.html?pr\\_id./newa/BiogenIDECPR\\_081.htm](http://www.biogen.com/site/019_0.html?pr_id./newa/BiogenIDECPR_081.htm). Accessed July 7, 2005 •

**43.** Dearden C. Alemtuzumab in peripheral T-cell Malignancies. Cancer Biother Radiopharm 2004; 19: 391-398 •

**44.** Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F y cols Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20: 2453-2463 •

**45.** Sweetenham JW, Dicke K, Arcaroll J y cols, Efficacy and safety of Yttrium 90 (90Y) Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) therapy with rituximab maintenance in patients with untreated low-grade follicular lymphoma. Blood 2004, Abstr 584 •

**46.** Kaminsky MS, Zelenetz Ad, Press OW y cols, Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 2001; 19: 3918-3928 •

**47.** Wahl RL, Divgi C, Golsmith SJ y cols, An update of complete response durability following tositumomab and iodine I-131 tositumomab (the Bexxar therapeutic regimen) in a pivotal study of patients (pts) refractory to their last chemotherapy •