



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



# ASPECTOS GENERALES DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA BASADA EN ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Br. Santiago Cardozo

Br. Magda Henderson

Br. Sebastián Ifrán

Br. Camila Larrosa

Br. Fabián Muñoz

Tutor: Prof. Dr. Eduardo Osinaga

## ÍNDICE

Resumen de trabajo.....	Pág.3
Introducción.....	Pág.4
Ingeniería de anticuerpos.....	Pág.11
Terapia basada en anticuerpos monoclonales.....	Pág.14
Entrevista a un especialista.....	Pág.25
Conclusiones.....	Pág.26
Agradecimientos.....	Pág.28
Revisión Bibliográfica.....	Pág.29

## **RESUMEN**

Esta revisión tratará sobre anticuerpos monoclonales como estrategias en terapia oncológica, por lo tanto es importante describir al cáncer como enfermedad, teniendo en cuenta sus aspectos moleculares y biomédicos, evaluando los principales mediadores fisiológicos del sistema inmune en seres humanos y sus interacciones. Analizar las respuestas anti-tumorales y pro-tumorales del sistema inmunológico, especialmente aquellas que puedan constituir blancos moleculares de potencial utilidad clínica.

Para comprender su mecanismo de acción se debe conocer su generación mediante biotecnología, con qué propósito fueron creados y su evolución e implementación en el transcurso del tiempo.

Profundizar en su utilidad clínica, sus aplicaciones en diferentes enfermedades oncológicas, teniendo en cuenta su toxicidad y sus principales efectos adversos en los pacientes.

Por último considerar el costo-beneficio en las diferentes situaciones clínicas, su administración e implementación por el sistema de salud.

Cabe mencionar que los anticuerpos monoclonales a los cuales estudiaremos y analizaremos son los avalados y autorizados por la FDA (Food and Drug Administration).

## **PALABRAS CLAVES**

Anticuerpos monoclonales, terapia oncológica, sistema inmune, blancos moleculares.

## GENERALIDADES DEL CÁNCER.

### Cáncer: bases moleculares.

El cáncer se define como un crecimiento anormal y descontrolado de células tumorales, que continúan proliferando aún en ausencia del estímulo que lo inició.

El aumento de estos tejidos no respeta límites anatómicos, lo cual puede generar daño al huésped, evitar la respuesta inmunológica del mismo, presentando así mecanismos de invasión y metástasis. Esto último es lo que lo diferencia de los tumores de origen benigno.(1)

### Falla del control del ciclo celular.

Para que una célula crezca y se reproduzca debe hacerlo de manera regulada y limitada.

Cuando una célula crece y se reproduce, las células hijas son duplicados genéticos de la célula parental, con la misma o casi la misma secuencia de ADN. Para que esto ocurra la célula pasa por un conjunto de etapas, lo cual se conoce como CICLO CELULAR.

El ciclo celular se compone de diferentes etapas, como son: Mitosis (división del núcleo), Citocinesis (división citoplasmática), Interfase (fase de crecimiento), Síntesis (duplicación del ADN) G1 y G2 entre las anteriormente mencionadas, donde ocurren los puntos de restricción.

En la fase G1, primer punto de restricción del ciclo celular, se encuentran proteínas denominadas cinasas dependientes de ciclina (CDK), que activan la síntesis de ADN en orígenes autorizados y aseguran que éstos vuelvan a ser autorizados nuevamente. En esta fase juega un rol primordial la proteína retinoblastoma (Rb), la cual controla la expresión de genes, cuyos productos son necesarios para traspasar el punto de restricción. Cuando dicha proteína se une al factor de transcripción E2F se inactivan los genes, no pasando a la fase S.

Se ha visto que existen mutaciones por factores genéticos o ambientales en los procesos anteriormente mencionados, generando así una falla en este punto de restricción del ciclo celular, lo cual se vincula con los procesos tumorales posteriormente desarrollados.

Por otro lado, en G2 hay una CDK-ciclina que permite la restauración de las células una vez replicado el ADN, no permitiendo pasar a la mitosis en presencia de una anomalía del mismo.

Si dicho mecanismo falla, se genera una célula anómala, continuando así su proliferación defectuosa, lo cual desencadena una replicación continua dañada genéticamente. (1)

### Proceso de carcinogénesis

Se define como el proceso que determina el desarrollo de un tumor maligno donde se ven involucradas interacciones complejas entre factores exógenos y endógenos que llevarán a la alteración de genes y a fallos en los procesos celulares intrínsecos.

Los carcinógenos son agentes que causan mutaciones en protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN. Existen carcinógenos completos e incompletos según si actúan en

las tres etapas del proceso de carcinogénesis o no.

“En la actualidad se aceptan al menos tres etapas en el proceso de carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión tumoral”

### Mecanismos de diseminación

Se define como metástasis a un crecimiento tumoral alejado del origen del tumor primario, donde estas células abandonan el mismo y viajan por el cuerpo por diferentes vías como ser la hematogéna y la linfática en búsqueda de nuevos sitios para asentarse y formar el crecimiento de nuevas colonias.

Existen diferentes etapas en la metástasis. Estas son: angiogénesis, invasión, circulación, extravasación y colonización. A medida que evoluciona la metástasis las células adquieren mayor malignidad, dando lugar a la expresión de genes específicos. Este proceso engloba tanto a las células cancerosas como al estroma asociado generando así un microambiente tumoral.

La angiogénesis es la formación de nuevos capilares a partir de un lecho vascular preexistente, lo que es esencial para el crecimiento tumoral. Existen dos señales químicas importantes para este proceso: factor derivado del estroma (SDF/CXCL1) y factor de crecimiento vascular (VEGF).

La invasión consiste en la transformación epitelio-mesenquimática que es facilitada por el estroma a través de factores como el TGF $\beta$ , TGF $\alpha$ , TNF $\alpha$ , EGF, IGF1, ocurriendo luego de que el tumor ha atravesado la membrana basal y ha vencido las uniones E-cadherinas del epitelio.

Una vez que las células cancerosas han abandonado el tumor primario comienza la etapa de circulación, donde viajan por la sangre o la linfa a otras zonas del cuerpo, necesariamente deben anclarse a sustratos sólidos (por ejemplo plaquetas) para poder realizar su viaje, de lo contrario mueren por apoptosis.

La extravasación es cuando las células abandonan el lumen sanguíneo para penetrar en el tejido adyacente.

Una vez que las células metastásicas lograron llegar al parénquima del tejido comienzan a formar una nueva masa tumoral en este nuevo sitio, proceso llamado colonización.

La nueva masa tumoral debe adaptarse al nuevo microambiente, de otra forma morirá o permanecerá latente formando pequeños acúmulos denominados micrometástasis, Constituyen un peligro inminente ya que pueden reaparecer muchos años después cuando el cáncer se consideraba curado.

La importancia de buscar metástasis en los pacientes oncológicos es de valor pronóstico y terapéutico, ya que se ha visto una mayor mortalidad en los mismos, esta es de 90% en comparación a los que tienen solamente el tumor primario que es de un 10%, contribuyendo en estos últimos un mayor éxito en el tratamiento. (1)

## Sistema inmune

El sistema inmune se encarga de la defensa contra los patógenos y cumple un rol importante en la respuesta antitumoral.

Se divide según su funcionalidad en dos mecanismos efectores: La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped frente a los diferentes microorganismos. Presenta una acción estereotipada, no específica y carece de memoria inmunológica. Reconocen estructuras presentes en los microorganismos que no se encuentran en las células de los mamíferos, evitando así reconocer estructuras propias.

En lo celular están presentes células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células citolíticas naturales (NK), los factores solubles (complemento y citoquinas) y las células dendríticas.

En cuanto a la inmunidad adquirida presenta acción específica, diversidad, poseen memoria inmunológica, etapas de latencia, presenta autolimitación y autotolerancia. Las células que actúan son los linfocitos T y B, los primeros se subdividen en T cooperadores, T citotóxicos y Treg. Los segundos tienen la capacidad de producir anticuerpos.

## Inmunología tumoral:

“El estudio de la inmunología tumoral es un gran desafío, ya que en ella se interrelaciona la inmunología con la oncología básica para tratar de explicar e investigar la estrecha relación que existe entre un tumor y su huésped”.(2)

La teoría más utilizada para explicar el comportamiento del sistema inmune en la biología tumoral es el concepto de “cáncer immunoediting”, el cual incluye los conceptos de inmunovigilancia y escape inmunológico. Esta teoría consta de tres etapas; que son: la eliminación, el equilibrio y el escape.

Las células tumorales sufren mutación y proliferación y esto les permite producir antígenos tumorales que son moléculas expresadas que serán reconocidas por el sistema inmune como no propias e intentará eliminarlas. Existen diversos tipos de antígenos tumorales, por un lado los antígenos específicos de tumor que solo se encuentran en las células tumorales; y por otro lado los antígenos asociados al tumor que se encuentran tanto en las células tumorales como las normales.

El sistema inmune aplica frente a estos antígenos tumorales un mecanismo de defensa antitumoral por dos tipos de vías, la vía de la inmunidad innata y la vía de la inmunidad adquirida. La primera actúa a través de los macrófagos, células natural killer (NK), células dendríticas, eosinófilos y células LAK que formarán parte de la primera barrera inmune. En esta vía las células reconocen a las moléculas que no son específicas de tumores. La segunda vía posee un reconocimiento específico para eliminar las células tumorales. Las células que forman

parte de ésta son linfocitos T CD8+ y CD4+ y linfocitos B.

Esto no es suficiente para erradicar el tumor ya que este posee la capacidad de escape a la inmunovigilancia mediante diversos mecanismos como son la producción de sus propias señales de crecimiento, falta de señales inhibitorias externas de este, replicación ilimitada, evasión de la apoptosis, angiogénesis mantenida y capacidad de invadir y producir metástasis.

### Introducción a la inmunoterapia

La inmunoterapia es una estrategia empleada para potenciar la respuesta del sistema inmune frente a diversas enfermedades incluidas las infecciones y el cáncer.

Se puede clasificar en activas y pasivas, donde las primeras generan una respuesta inmune sistémica y promueven el desarrollo de memoria inmunológica a largo plazo, previniendo así recaídas futuras, siendo las más conocidas las vacunas. A su vez las activas se subdividen en inespecíficas y específicas. La inmunoterapia pasiva consta de la transferencia de efectores inmunológicos como por ejemplo los linfocitos T, células NK y anticuerpos específicos a partir de fuentes externas como son los anticuerpos monoclonales.(2)

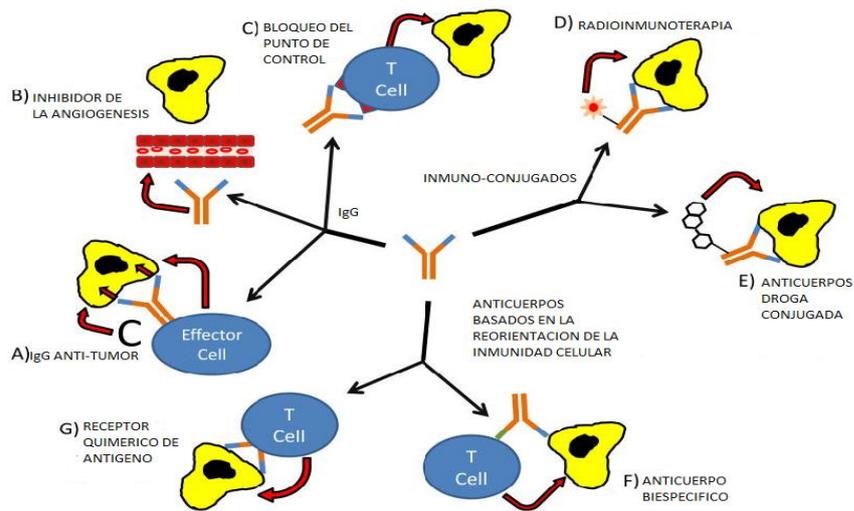
## **BLANCOS TERAPÉUTICOS**

En los últimos años se han diseñado nuevas generaciones de fármacos que actúan sobre blancos terapéuticos específicos, los cuales presentaron resultados favorables y por lo tanto beneficios terapéuticos significativos (ver figura 1).

Diversas investigaciones no solo han estudiado los efectos biológicos producidos por los fármacos que actúan sobre un blanco, sino también sus vías de señalización con sus efectos moleculares o marcadores, vistos como una respuesta o resistencia al fármaco.

En la terapia oncológica ha sido de elevada importancia la identificación de los marcadores para observar la respuesta terapéutica de un paciente.

En este segmento describiremos los blancos moleculares terapéuticos relevantes basados en los anticuerpos que se describirán en esta revisión.



**Fig.1:** Mecanismos de acción y sus respectivos blancos moleculares. (Figura adaptada del artículo “Binding better monoclonal antibody-based therapeutics”) (3)

### **CD20**

CD20 es una proteína transmembrana hidrófoba presente en la superficie de los linfocitos B. El antígeno CD20 se expresa en todas las células B maduras pero no en las células plasmáticas y cuando es activado recluta funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B que incluyen la citotoxicidad celular dependiente del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la activación de la vía apoptótica.

### **CD3**

Es un tipo de antígeno propio del sistema inmune. Su función biológica en la célula es asociarse al receptor TCR en la superficie celular e intervenir en la transducción de señales. Esta molécula se expresa específicamente en células T y timocitos.

### **CD19**

Es una glicoproteína transmembrana tipo 1 perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas expresadas en los linfocitos B específicamente, por lo tanto sirve como marcador de células B neoplásicas.

CD19 se involucra en el establecimiento de umbrales de señalización intrínseca de las células B a través de la modulación de la señalización dependiente e independiente del receptor.

### **CD30**

El CD30 es un receptor que se encuentra en la membrana de las células T y B.

Es un regulador positivo de la apoptosis y también participa en limitar el potencial de proliferación de los linfocitos T CD8 activados, protegiendo al organismo contra la autoinmunidad.

### **CD33:**

Es un receptor transmembrana expresado en las células mieloides y en menor frecuencia en las células linfoides.

En cuanto a su estructura, posee una porción extracelular, que contiene dos dominios de inmunoglobulina que son IgV e IgC2. La porción intracelular contiene ITIMS (inmunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs) que están implicadas en la inhibición de la actividad celular.

### **CD52:**

CD52 es una proteína compuesta por glicosilfosfatidilinositol (GPI) – anclada, expresada en todos los linfocitos B, T, monocitos y plaquetas, así como en el tracto genital masculino, donde puede ser producido por las células epiteliales del epidídimo distal y conductos deferentes. CD52 puede ser derramado en plasma seminal y luego adquirido por las células de espermatozoides durante su paso a través del tracto genital. El núcleo de la proteína de la CD52 del espermatozoides y de linfocitos es idéntico y es un producto de un gen de copia única localizado en el cromosoma 1. Sin embargo, las cadenas laterales de carbohidratos N-ligados (unidos a Asn-3) y la estructura de anclaje GPI son diferentes. El papel fisiológico de CD52 en los linfocitos no está claro, aunque un anticuerpo dirigido contra a CD52, Alemtuzumab, es capaz de la activación del complemento y puede ser clínicamente útil para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos y para agotar a los linfocitos en trasplantes de médula ósea. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD52 pueden causar inmovilización de espermatozoides y la aglutinación y afectar a la penetración de ovocitos de hámster lo que sugiere una asociación de esta molécula con la fertilización.

### **Interleucina-6 (IL-6):**

La IL-6 es una glicoproteína producida por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos.

Se libera por la estimulación de la IL-1 y su respuesta se incrementa por el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF-  $\alpha$ ).

Tiene la función de cumplir un rol crítico en el desarrollo de células B, rol en la progresión, diferenciación, supervivencia y angiogénesis de células malignas.

Promueve la angiogénesis en el microambiente tumoral, co-regulando TNF $\alpha$ , IL-1, CCL2, CXCL12, VEGF.

### **EGFR:**

El EGFR es una glicoproteína transmembrana de la subfamilia de receptor tirosina-kinasa como HER-2,3,4. Se activa mediante su unión con ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento transformante (TGF $\alpha$ ) con el dominio extracelular del receptor. Esto genera una cascada de señalización con el fin de inhibir la apoptosis, regula mecanismos de proliferación, crecimiento, diferenciación, movilidad, adhesión y supervivencia celular.

### **HER2:**

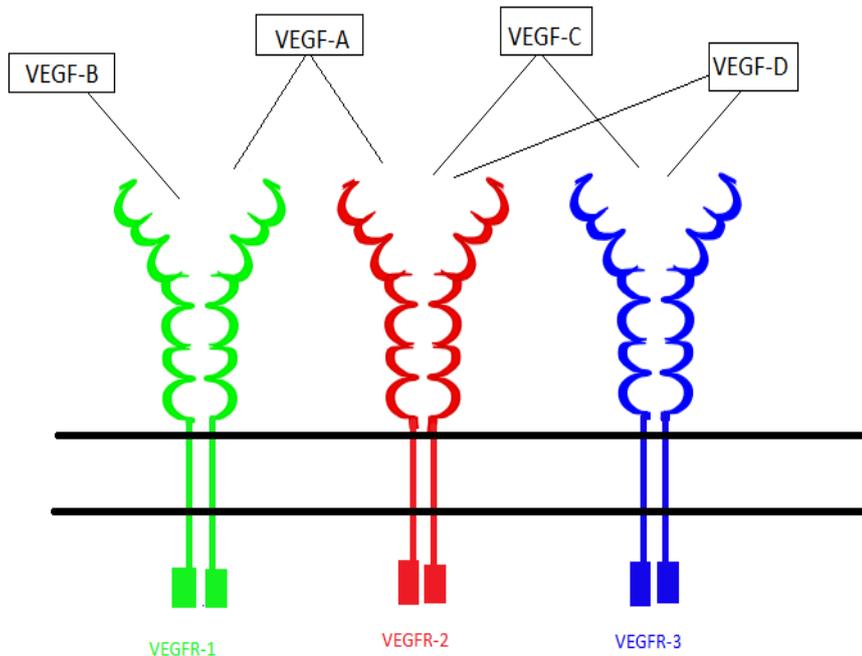
El her2 es un protooncogen de la familia de EGFR que se encuentra en el cromosoma 17, esencial para el normal crecimiento, desarrollo y división de las células.

Es un receptor con actividad constitutiva por no requerir la unión directa a un ligando específico. Posee una región extracelular, que se subdivide en cuatro dominios y una región intracelular con actividad tirosina cinasa. Los subdominios extracelulares I y III se encuentran plegados, impidiendo cualquier interacción con un ligando. Probablemente esta condición favorezca preferentemente la formación de heterodímeros de her2 con los otros miembros de la familia ErbB/Her.

**Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):**

La familia del VEGF presenta seis isoformas que son el VEGF-A, el VEGF-B, el VEGF-C, el VEGF-D, el VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PlGF) (ver figura 2).

El VEGF tiene un papel importante en muchas etapas de la angiogénesis normal y patológica. Las principales funciones proangiogénicas del VEGF son inducir la supervivencia, proliferación, migración, invasión de las células endoteliales y aumento de la permeabilidad vascular.



**Fig.2:** Sitios de unión específicos que promueven el proceso de angiogénesis. VEGFR1 con VEGF-A y VEGF-B; VEGFR-2 con VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D; y VEGFR3 con VEGF-C y VEGF-D.

**Receptor CTLA-4:**

El CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) es un receptor proteico situado en la membrana celular de la mayoría de los linfocitos T activados. La estimulación de este receptor inhibe la función de esta célula inmunitaria.

Existen diversos mecanismos reguladores que modulan la función inmunitaria, estimulando o inhibiendo la actividad de los linfocitos T. El receptor CTLA-4 es el principal inhibidor de

estos linfocitos, siendo su función regular la homeostasis y la tolerancia periférica inmunológica inhibiendo su activación, frenando su actividad, disminuyendo el proceso de proliferación y provocando su muerte.

### **Receptor PD-1:**

El PD-1 es una proteína que actúa como receptor que está en la membrana de los linfocitos T activados. La estimulación de este receptor produce una señal inhibitoria, siendo un importante regulador negativo de la activación de las células T, participando en el mantenimiento de la tolerancia periférica.

Actúa al igual que el CTLA-4, como un freno o punto de control, para “detener” las células T activadas.

### **RANK-L:**

Es el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B. Es una proteína importante para el metabolismo óseo. Se encuentra en los osteoblastos, en células del estroma y linfocitos T.

Su principal función es activar a los osteoclastos, estando éstos implicados en la resorción ósea.

## **INGENIERÍA DE ANTICUERPOS MONOCLONALES**

En 1975 se desarrolló la tecnología de hibridomas, produciéndose mediante ésta los anticuerpos monoclonales en forma ilimitada y reproducible.

Esta tecnología fusiona linfocitos B con células de mieloma modificadas. Las células de mieloma por su naturaleza tumoral, tienen la capacidad de crecimiento celular ilimitado, y fueron modificadas para que no secreten anticuerpos por sí mismas. Como resultado de dicha fusión, se genera una línea celular que puede crecer por sí misma en un cultivo y que secreta anticuerpos codificados por la estirpe de células B que se utilizó.

Una tecnología adicional para la creación de anticuerpos monoclonales es la biblioteca de anticuerpos en fagos filamentosos, donde se clonan los anticuerpos del animal inmunizado, en un vector que puede ser empacado en la envoltura viral del fago. El o los clones seleccionados pueden utilizarse para producir el anticuerpo en forma recombinante expresándolo en bacterias o células eucariotas.

El uso de anticuerpos murinos generó una respuesta contra los mismos por parte del sistema inmune humano, produciéndose un bloqueo funcional por dicho mecanismo. Esto se vio que era producto de HAMA (human anti-mouse antibodies), los cuales neutralizan los anticuerpos murinos mediante aclaramiento rápido de la sangre y previenen la unión de los anticuerpos a diferentes mecanismos efectores (ver figura 3)

En 1984 se crean los anticuerpos quiméricos, los cuales constan del sitio de unión de ratón y la porción Fc humana. Esto permitió el reclutamiento de mecanismos efectoros y disminuyó la aparición de HAMA.

En 1986 surgen los anticuerpos humanizados, donde se transfieren los CDRs (regiones determinantes de complementariedad) de ratón a anticuerpos humanos. Debe en muchos casos realizarse maduración en la afinidad por los antígenos debido a diferencias en la región framework (regiones estructurales del anticuerpo) (ver figura 3).

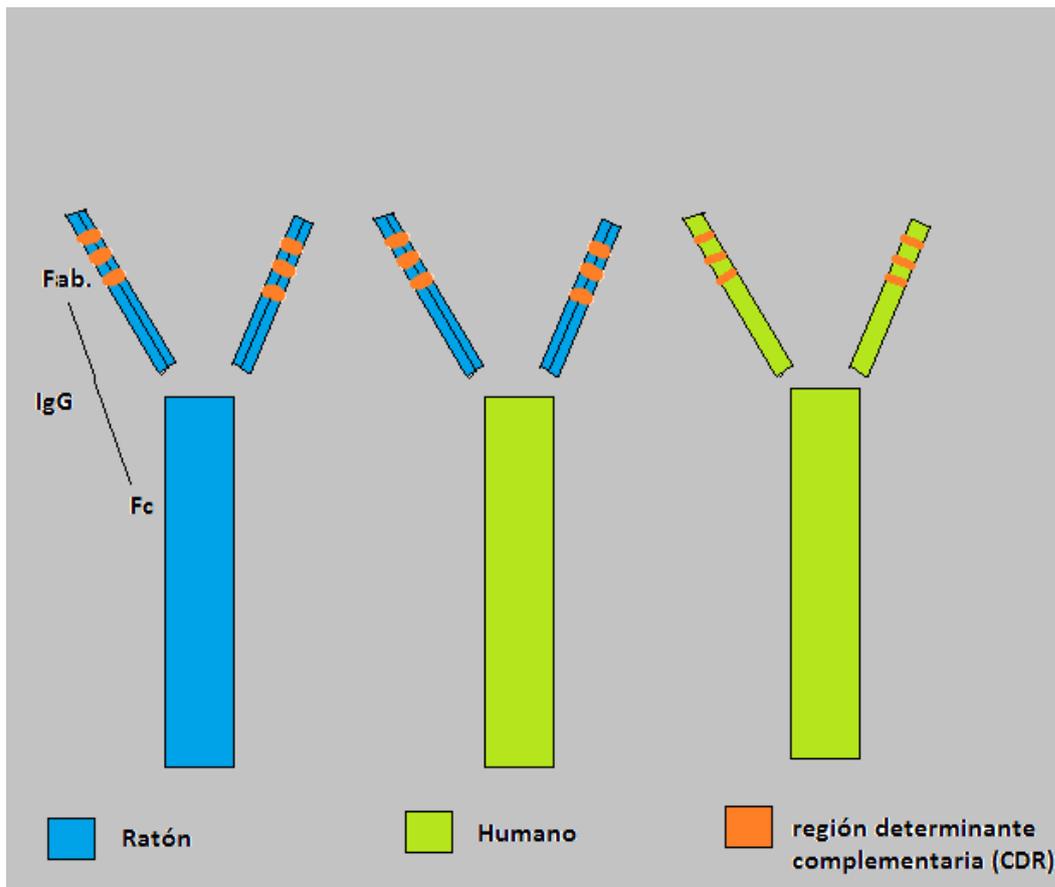


Fig.3:

Figura 3. Tipos de anticuerpos monoclonales, estructura y evolución.

**ESQUEMA GENERAL DE ANTICUERPOS MONOCLONALES.**

<b>Nombre del anticuerpo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Blanco molecular</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Indicaciones</b>
<i>Rituximab</i>	<i>Quimérico IgG1 murino/humano</i>	<i>CD20</i>	<i>CCDA, CCDC y apoptosis</i>	<i>Linfoma no Hodgkin, LLC, AR</i>
<i>Tositumumab Iodo 131</i>	<i>Quimérico IgG2a murino/humano</i>	<i>CD20</i>	<i>CCDA, CCDC, apoptosis y efecto radioisótopo</i>	<i>Linfoma no Hodgkin resistente a Rituximab</i>
<i>Ofatumumab</i>	<i>IgG1 Humanizado</i>	<i>CD20</i>	<i>CCDA,CCDC y CDC</i>	<i>LLC</i>
<i>Ibritumomab Tiuxetan</i>	<i>Quimérico IgG1 murino/humano</i>	<i>CD20</i>	<i>CCDA, CCDC, apoptosis y efecto radioisótopo</i>	<i>Linfoma no Hodgkin folicular en recaída o refractario a Rituximab</i>
<i>Obinutuzumab</i>	<i>IgG1 Humanizado, glicomanipulado tipo 2</i>	<i>CD20</i>	<i>CCDA, CDC</i>	<i>Linfoma no Hodgkin, LLC</i>
<i>Blinatumomab</i>	<i>Quimérico IgG murino/humano</i>	<i>CD3 y CD19</i>	<i>Inducción de apoptosis de las células B</i>	<i>Linfoma no Hodgkin y Leucemia linfoblástica aguda</i>
<i>Brentuximab vedotin</i>	<i>Quimérico IgG1</i>	<i>CD30</i>	<i>Estimula proliferación y activación de linfocitos T.</i>	<i>Linfoma de Hodgkin y Linfoma anaplásico de células grandes.</i>
<i>Gemtuzumab - Ozogamicin</i>	<i>Humanizado IgG4</i>	<i>CD33</i>	<i>Inhibidor de la proliferación y apoptosis</i>	<i>Leucemia mieloide aguda, leucemia premielocítica aguda en mayores de 60 años no candidatos a QMT</i>
<i>Alemtuzumab</i>	<i>Humanizado IgG1</i>	<i>CD52</i>	<i>Lisis celular de linfocitos B y T</i>	<i>Leucemia linfocítica crónica de células B</i>
<i>Siltuximab</i>	<i>Quimérico</i>	<i>IL-6</i>	<i>Neutraliza bioactividad de IL-6</i>	<i>Enfermedad de Castleman multicéntrica HIV – y HHV8 -</i>
<i>Trastuzumab</i>	<i>IgG1 Humanizado</i>	<i>HER-2</i>	<i>Inhibidor de dimerización independiente del ligando de HER-2, CCDA</i>	<i>Cáncer de mama</i>
<i>Pertuzumab</i>	<i>IgG1 Humanizado</i>	<i>HER-2</i>	<i>Inhibidor de la heterodimerización dependiente del ligando HER-2, CCDA</i>	<i>Cáncer de mama recidivante, localmente avanzado o metastásico</i>
<i>Ado-Trastuzumab-Emtansine</i>	<i>ADC</i>	<i>HER-2</i>	<i>Inhibidor de dimerización independiente del ligando de HER-2 + citotoxicidad</i>	<i>Cáncer de mama metastásico</i>
<i>Cetuximab</i>	<i>Quimérico IgG1</i>	<i>EGFR</i>	<i>Inhibidor competitivo, dimerización e internalización anticuerpo dependiente, CCDA</i>	<i>Cáncer colorrectal metastásico sin mutación de KRAS, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello</i>
<i>Panitumumab</i>	<i>Humanizado IgG2</i>	<i>EGFR</i>	<i>Inhibidor de angiogénesis, CCDA, potencia neutrófilos y citotoxicidad.</i>	<i>Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello</i>
<i>Ramucirumab</i>	<i>Humanizado IgG1</i>	<i>VEGFR-2</i>	<i>Inhibidor de angiogénesis</i>	<i>2º línea cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas junto a Docetaxel</i>
<i>Bevacizumab</i>	<i>Humanizado IgG1</i>	<i>VEGF-A</i>	<i>Inhibidor de angiogénesis</i>	<i>Cáncer colorrectal</i>
<i>Ipilimumab</i>	<i>Humanizado IgG1</i>	<i>CTLA-4</i>	<i>Estimula proliferación y activación de linfocitos T</i>	<i>Melanoma metastásico</i>
<i>Nivolumab</i>	<i>Humanizado IgG4</i>	<i>PD-1</i>	<i>Estimula proliferación y activación de linfocitos T</i>	<i>Cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma renal y melanoma metastásico</i>
<i>Pembrolizumab</i>	<i>Humanizado IgG</i>	<i>PD-1</i>	<i>Estimula proliferación y activación de linfocitos T.</i>	<i>Melanoma metastásico Cáncer de pulmón de células no pequeñas.</i>
<i>Denosumab</i>	<i>Humanizado IgG2</i>	<i>RANK-L</i>	<i>Inhibe resorción ósea</i>	<i>Prevención de eventos esqueléticos en procesos neoplásicos</i>

## **TERAPIA BASADA EN ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Las bases esenciales de la terapia basada en anticuerpos se remontan a las observaciones de la expresión de antígenos en las células tumorales mediante técnicas serológicas que datan de los años sesenta. La definición de estos antígenos expresados en los tumores ha revelado que estos pueden encontrarse sobreexpresados, mutados o expresados selectivamente en comparación con los tejidos sanos. El reto de los últimos tiempos ha sido encontrar los antígenos apropiados para dirigir la terapia basada en anticuerpos. El desarrollo de éstos requiere una comprensión exhaustiva de las bases moleculares del cáncer, la ingeniería de los anticuerpos, su mecanismo de acción, resistencia y la interacción con el sistema inmunitario.

A continuación se describen los aspectos generales más relevantes sobre anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA.

### **RITUXIMAB**

El rituximab compone la primera generación de anticuerpos monoclonales anti CD20.

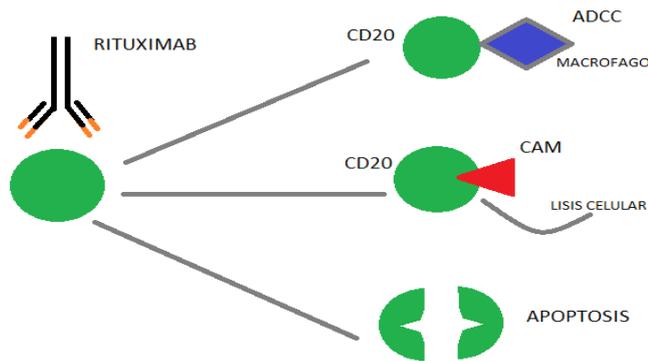
Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano de tipo IgG1.

Los posibles mecanismos de la lisis de células B incluyen la citotoxicidad celular dependiente del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la activación de la vía apoptótica (ver figura 4). Una de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica bcl2 mediante la inhibición de la producción de interleucina 10. La expresión del inhibidor del complemento, el antígeno de superficie CD59 y en menor grado el CD55, que pueden estar asociados con una baja susceptibilidad de las células B malignas al rituximab da como resultado una disminución de la respuesta clínica.

Fue aprobado en 1997 por la FDA para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, la artritis reumatoide, granulomatosis y la poliangeítis.

Dentro de los efectos adversos se destacan las reacciones a la infusión que incluyen urticaria o erupción cutánea, picazón, inflamación de los labios, lengua, garganta o cara, tos, falta de aire, sibilancias, debilidad, mareos, palpitaciones y dolor en el pecho. También puede ocurrir la reactivación de la hepatitis B que puede causar problemas hepáticos graves incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Otro efecto adverso, pero poco frecuente es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Puede ocurrir el síndrome de lisis tumoral que es causado por la descomposición rápida de cáncer.

Las personas con infecciones graves no deben recibir Rituximab (hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, virus del herpes simple, parvovirus o virus de la varicela zoster).



**Fig.4:** Rituximab y sus mecanismos efectores.

### **TOSITUMOMAB**

Pertenece a la primera generación de anticuerpos monoclonales IgG2a anti-CD20, de origen quimérico murino/humano cuyos mecanismos de acción para la eliminación tumoral incluyen la apoptosis, citotoxicidad dependiente del complemento, ADCC y la radiación ionizante del radioisótopo (Iodo-131). Además, se sugiere que posee un potencial efecto de vacuna que estimula a la inmunidad adaptativa frente a células que sobreviven tratamiento inicial.

Iodine I 131 Tositumomab es un derivado del Tositumomab unido covalentemente a Iodo-131 que le confiere carácter radioinmunoterapéutico.

Este anticuerpo fue aprobado por la FDA en el año 2003 para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, con y sin transformación, cuya enfermedad es resistente al Rituximab y han sufrido una recaída después de la quimioterapia.

Dentro de los efectos adversos se destacan las citopenias y sus secuelas, como son las infecciones y las hemorragias; las reacciones alérgicas como el broncoespasmo y el angioedema; además de la leucemia secundaria y la angiodisplasia. Menos comunes pero efectos adversos más severos pueden ser la neumonía, derrame pleural y la deshidratación. La terapia con Tositumomab puede causar hipotiroidismo, leucemia secundaria y síndrome mielodisplásico.

### **OFATUMUMAB**

Pertenece a la segunda generación de anticuerpos monoclonales anti-CD20, donde la fracción IgG1 es humanizada o totalmente humano.

Fue aprobado por la FDA en el año 2009 para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Comparado con el rituximab, el ofatumumab es similar en cuanto a ADCC, pero es más potente en la citotoxicidad dependiente del complemento de las células linfomatosas con una baja

densidad de antígeno CD20 y un alto número de CD55 y CD59 presente en la membrana celular.

Se une tanto a los pequeños y grandes bucles extracelulares de la molécula CD20 lo que explica su potencia frente al rituximab. Los posibles mecanismos de la lisis celular incluyen citotoxicidad dependiente del complemento y dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad mediada por células.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron neutropenia, neumonía, fiebre, tos, diarrea, anemia, fatiga, disnea, erupción cutánea, náuseas, bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

### **IBRITUMOMAB TIUXETAN**

Ibritumomab es un anticuerpo monoclonal recombinante murino de tipo IgG1 kappa, específico para el antígeno CD20 de los linfocitos B. Tiuxetan es un quelante a través del cual se une el Itrio-90.

Fue aprobado por la FDA en el año 2002 para el tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente y también para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

El Ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) se une específicamente a los linfocitos B que expresan el antígeno CD20, incluidas las células malignas. El isótopo itrio-90 es un emisor  $\beta$  puro que le otorga la capacidad de destruir las células diana y las células vecinas. El anticuerpo conjugado tiene una alta afinidad por el antígeno CD20 sin reactividad cruzada a otros leucocitos ni a otros tipos de tejido humano.

El tratamiento previo con rituximab es necesario para eliminar las células B circulantes, permitiendo que ibritumomab tiuxetan marcado con  $^{90}\text{Y}$  libere la radiación a los linfomas de un modo más específico. Los efectos adversos más comunes son las citopenias, fatiga, náuseas, dolor abdominal, astenia, diarrea, tos y fiebre.

### **OBINITUZUMAB**

Obinituzumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humanizado. Se une al antígeno CD20 en un sitio de unión similar al Rituximab. Por la forma de unión, su porción Fc le da mayor citotoxicidad. La modificación por glicoingeniería aumenta su afinidad a las células efectoras (linfocitos, NK y macrófagos) incrementando la ADCC. Su angulación visagra entre la porción variable y el primer dominio de la región constante aumenta su acción apoptótica. La muerte celular que produce este anticuerpo es mediante el aumento de la permeabilidad lisosomal con liberación de catepsina y formación de radicales libres de oxígeno.

Fue aprobado por la FDA en 2013 con el fin de ser utilizado en la terapia contra la leucemia linfocítica crónica en combinación con clorambucil, en pacientes no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

También se utiliza en el linfoma folicular en combinación con bendamustina, en pacientes que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o en conjunto con rituximab en leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin.

Los efectos adversos pueden ser reacciones relacionadas a la infusión, presentándose en la primera infusión, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, reactivación de hepatitis B, síndrome de lisis tumoral acompañado de hiperuricemia, entre otros.

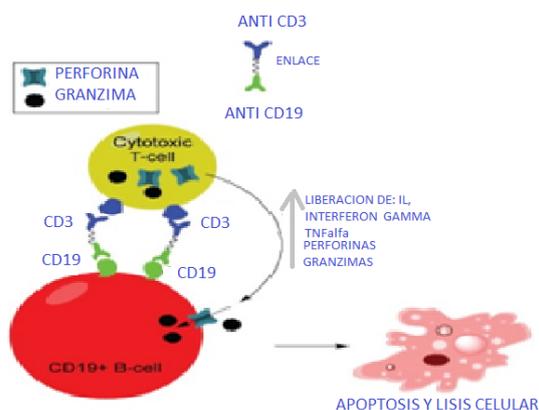
### **BLINATUMOMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico, biespecífico que contiene un brazo anti CD3 y un brazo anti CD19, los cuales van acompañados de un ligando no inmunogénico.

Fue aprobado por la FDA en el año 2014 para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, en recaída o que no responden al tratamiento principal. No es utilizado en pacientes con cromosoma Philadelphia positivo.

Cumple la función de unir la célula B CD19 positiva con la célula T CD3 positiva con el fin de crear una sinapsis citolítica. Las células T citotóxicas que están unidas liberan granzimas y perforinas vía exocitosis, resultando en la apoptosis de las células B (ver figura 5).

Los efectos adversos son fiebre, fatiga, cefaleas, temblores, vómitos y diarrea.



**Fig.5:** Estructura del Blinatumomab y su mecanismo efector. (Figura adaptada del artículo “Clinical use of Blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults”) (51)

### **BRENTUXIMAB VEDOTIN**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 conjugado con un fármaco, dirigido al antígeno CD30 de la superficie de las células cancerosas ; esto significa que está formado por un anticuerpo monoclonal para terapia dirigida y un agente antineoplásico (quimioterapia). Estos

dos componentes actúan conjuntamente para destruir las células cancerosas, impidiendo que éstas continúen su división y replicación, provocando su muerte.

Fue aprobado por la FDA en agosto del 2011 para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes.

Los efectos secundarios más comunes son el bajo recuento de células sanguíneas, neuropatía periférica, fatiga, diarrea, fiebre, erupción cutánea e infección de las vías respiratorias altas.

### **GENTUZUMAB OZOGAMICIN**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, anti CD33 expresados por células hematopoyéticas, conjugado con un antibiótico antitumoral citotóxico (Calicheamicina gamma 1 tóxica) que luego de su liberación hidrolítica intracelular induce daños en el ADN, apoptosis y muerte celular. En su unión se forma un complejo que se internaliza lentamente en la célula donde se libera la toxina, se dirige al ADN para unirse, romperlo y causar la muerte celular.

Fue aprobado por la FDA en el año 2000 como monoterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que son positivos para el marcador mieloide CD33, que sean mayores de 60 años en su primer recaída y que no sean candidatos para quimioterapia.

Los principales efectos adversos de este anticuerpo son fiebre, náuseas, vómitos, disnea, hipotensión, hiperglicemia, entre otros.

### **ALEMTUZUMAB**

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que actúa inhibiendo la glicoproteína CD52. El mecanismo de acción es la lisis celular mediada por anticuerpo en el antígeno expresado en las células leucémicas.

Fue aprobado por la FDA en 2014, siendo indicado para el tratamiento de segunda línea de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin.

De los efectos adversos se destacan linfopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, urticaria, disnea y arritmias cardíacas.

### **SILTUXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-interleuquina 6 (IL-6).

Fue aprobado por la FDA en el año 2014 para el tratamiento de la enfermedad de Castleman en pacientes VIH negativos (VIH -) y Herpes Virus 8 Humano negativos (HHV8 -).

El Siltuximab cumple el mecanismo principal de neutralizar la bioactividad, mediante su unión a la citoquina IL-6.

La enfermedad de Castleman es un desorden linfoproliferativo raro, con hiperplasia del centro germinal, acumulación de inmunoblastos y células plasmáticas que incrementan la vascularidad.

La enfermedad se clasifica en unicéntrica (de buen pronóstico y localizada) y multicéntrica (enfermedad sistémica con considerable morbilidad y mortalidad).

Siltuximab demostró tener un tratamiento efectivo, con seguridad favorable en la enfermedad de Castleman multicéntrica.

Los mecanismos concretos y la eficacia sobre el Siltuximab combinado con otros agentes quimioterapéuticos o de radioterapia deberían ser evaluados con mayor profundidad.

Los efectos adversos más comunes durante el tratamiento con este anticuerpo son el aumento de peso, rash cutáneo, prurito, hiperuricemia e infecciones del tracto respiratorio alto.

### **TRASTUZUMAB**

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de tipo IgG1. Actúa sobre la proteína de membrana HER2, se enfoca en su dominio extracelular uniéndose al subdominio IV (ver figura 6-A), impidiendo así la homodimerización HER2/HER2 independiente del ligando. Este bloqueo lo que genera es una disminución en la proliferación celular, activa la citotoxicidad dependiente de anticuerpo y la citotoxicidad mediada por el complemento, contribuyendo así al sistema inmunológico en la respuesta frente a los procesos tumorales que sobreexpresan dicha proteína.

Trastuzumab fue aprobado por la FDA en el año 1998 para las etapas tempranas de cáncer de mama que sobreexpresan HER2 o en etapas avanzadas de la enfermedad. Puede ser administrado como monoterapia o en con combinación con otras.

Los efectos adversos mayormente encontrados son escalofríos, fiebre, náuseas y dolores musculares, los menos frecuentes son las cefaleas, infecciones respiratorias, insuficiencia cardíaca y erupción cutánea. Estos efectos son predecibles y generalmente desaparecen al finalizar el tratamiento.

Se observó resistencia al trastuzumab, ya sea adquirida o de novo; igualmente sigue siendo un tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de mama HER2+.

### **PERTUZUMAB**

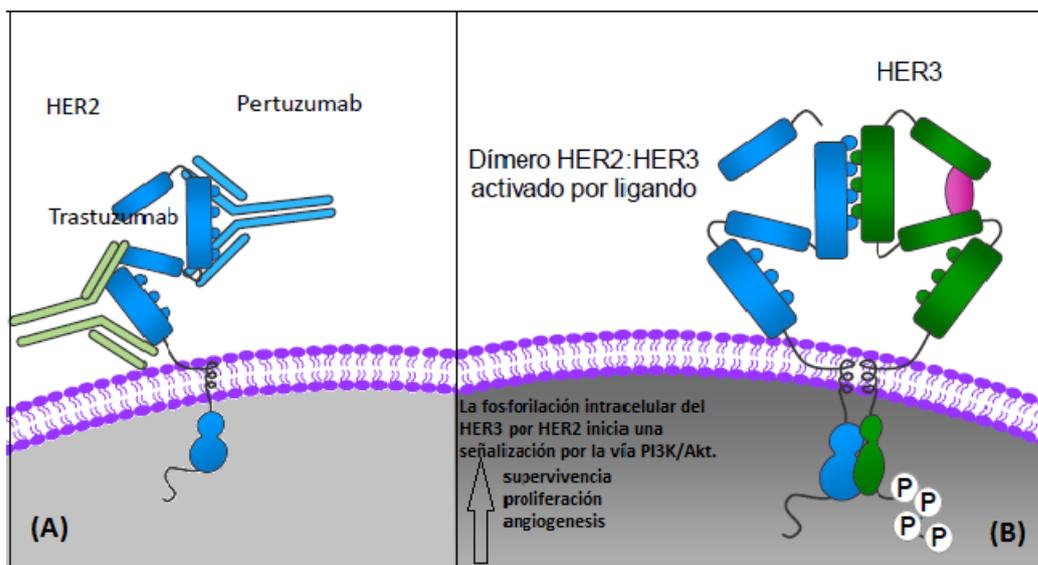
Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, de tipo IgG1, es un agente de segunda generación, que está dirigido al sector extracelular del receptor de membrana HER2, se une específicamente a su subdominio II (ver figura 6-A), de esta forma bloquea la heterodimerización de HER2 con otros miembros de la familia, como son EGFR, HER4 y principalmente con HER3 (ver figura 6-B).

Su función es inhibir la cascada de señalización intracelular iniciada por el ligando a través de dos vías, la proteinquinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K). Esto es muy importante para disminuir la proliferación celular, minimizar la angiogénesis y

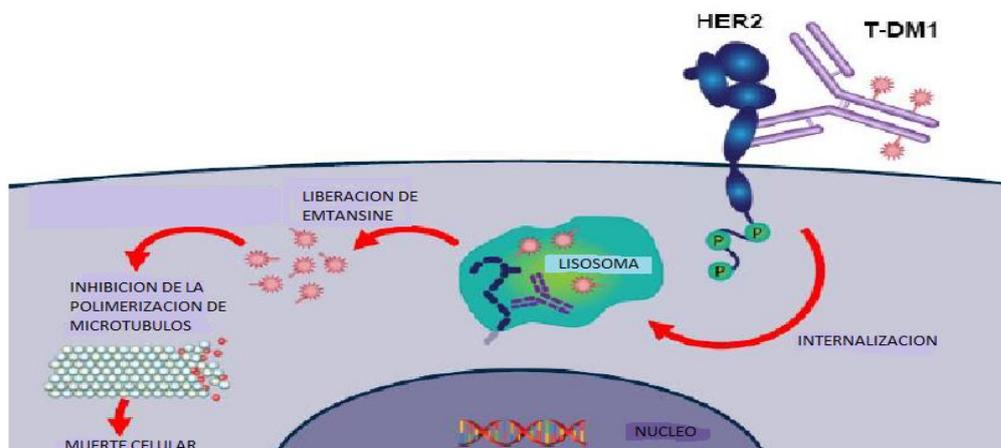
aumentar la apoptosis de las células. Además contribuye al desarrollo de una respuesta inmune efectora anti-tumoral activando la citotoxicidad mediada por anticuerpo (ADCC).

Pertuzumab fue aprobado por la FDA en el año 2012. Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan el receptor de membrana HER2, en el cáncer localmente avanzado, inflamatorio o precoz.

Los efectos adversos más comunes son la diarrea, caída del cabello, disminución de la concentración de leucocitos en sangre, náuseas, fatiga, erupción cutánea, neuropatía periférica. Los que no se observan con tanta frecuencia son disminución del apetito, irritación bucal, anemia, hinchazón, dolores musculares y articulares, disnea, cefalea, fiebre, infección de las vías respiratorias superiores, reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad, entre otras.



**Fig.6:** (A) Unión del Trastuzumab y el Pertuzumab con su receptor HER2 en sus respectivos dominios. (B) Heterodimerización HER2/HER3. (Figura adaptada del documento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) “Pertuzumab”) (53)



**Fig.7:** T-DM1 y su mecanismo de acción. (Figura adaptada del informe de evaluación de fármaco de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) “T-DM1 (Kadcyla®) en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado tratadas previamente con trastuzumab y un taxano”) (52)

### **ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1)**

T-DM1 es un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC). Los ADC son fármacos biológicos que contienen un anticuerpo monoclonal unido mediante un enlace covalente a un fármaco citotóxico por medio de un acoplador sintético. Los ADC fueron diseñados y creados con el fin de añadir el potente poder de un agente citotóxico con la especificidad hacia un antígeno tumoral de un anticuerpo monoclonal. Es así, que una vez administrado y que llega a la célula blanco se libera el citotóxico en el interior de la misma.

El T-DM1 se compone del anticuerpo monoclonal trastuzumab más una agente citotóxico antimicrotúbulos llamado emtansine. Este agente se une a la tubulina y evita el ensamblaje de los microtúbulos por promover la depolimerización e inhibir la polimerización.

T-DM1 actúa de forma selectiva sobre las células cancerosas HER+, por un lado ejerce la propia función del trastuzumab y por otro lado se encuentra el potente poder citotóxico de este agente (ver figura 7). La especial selectividad que presenta esta droga hace que el efecto de la toxicidad sea limitada a estas células.

T-DM1 fue aprobado por la FDA en el año 2013 para la terapia del cáncer de mama localmente avanzado, irreseccable o metastásico que hayan recibido una terapia previa para dicho proceso.

Los efectos secundarios más frecuentes son el aumento de las enzimas hepáticas, alteraciones sanguíneas, hipopotasemia y náuseas. Menos frecuentes los relacionados a la esfera digestiva y fiebre.

### **CETUXIMAB**

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal recombinante quimérico de tipo IgG1 que se une al dominio extracelular del EGFR.

El cetuximab compite con el ligando del EGFR, bloqueando la fosforilación y activación de receptores asociados a cinasas, produciendo inhibición del crecimiento celular, inducción de la apoptosis, y disminución de metaloproteínas de matriz y factor de crecimiento vascular (ver figura 8). La señalización vía EGFR resulta en la activación de proteínas K-Ras. Es importante destacar que en células con mutación de K-ras la señalización de forma ocurre independiente de la regulación de EGFR.

La acción de cetuximab es la ADCC, citotoxicidad mediada por complemento e inmunidad adaptativa mediada por CD8\*.

Fue aprobado por la FDA en 2004 en combinación con radioterapia para el tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, así como también en combinación con quimioterapia con cisplatino.

Es indicado para el tratamiento de cancer colorrectal metastático sin mutación de K-Ras en combinación con FOLFIRI (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovirin) como primera línea de

tratamiento. En combinación con quimioterapia en pacientes con resistencia a la quimioterapia por irinotecan.

Se debe tener precaución en su administración en personas con insuficiencia hepática y renal, ancianos mayores de 75 años, trastornos hematológicos, enfermedad cardiovascular grave, antecedentes de queratitis y xeroftalmia grave.

Se vio que los efectos adversos más frecuentes son la enfermedad intersticial pulmonar, rash acneiforme, hiperqueratosis, hipomagnesemia, hipocalcemia, aumento enzimas hepáticas, náuseas y vómitos.

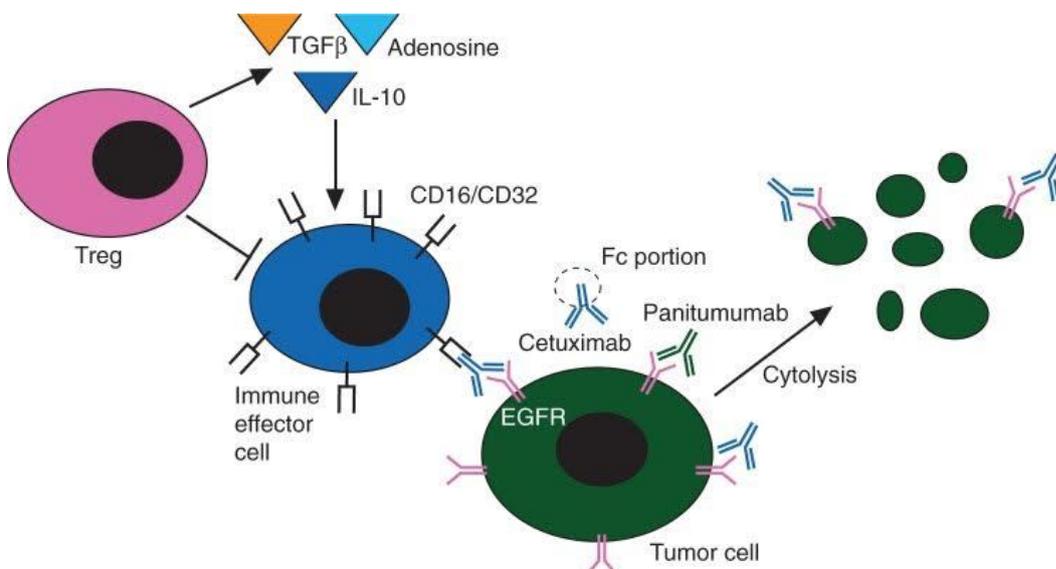
### **PANITUMUMAB**

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de tipo IgG2 que se une al EGFR. Al unirse al receptor asociado a cinasa se produce inhibición del crecimiento celular, inducción de la apoptosis, descenso de citoquinas proinflamatorias y factor de crecimiento vascular e internalización de EGFR (ver figura 8)

Fue aprobado por la FDA en 2006 para el cáncer colorrectal metastático como primera línea en combinación con quimioterapia o como segunda línea en aquellos pacientes que ha fallado la quimioterapia.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave, neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

Los efectos adversos predominantes son anemia, leucopenia, hipopotasemia, hipomagnesemia, anorexia, ansiedad, insomnio, conjuntivitis, diarrea, náuseas y vómitos, además de reacciones dermatológicas.



**Fig.8:** Mecanismos efectorios del Cetuximab y Panitumumab. (Figura extraída del artículo “Immune biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody therapy”) (41)

### **RAMUCIRUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, que cumple la función de inhibir el proceso de angiogénesis.

Este anticuerpo fue aprobado por la FDA en el año 2014 para el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas no metastásico junto con Docetaxel y para el cáncer gástrico junto con Paclitaxel.

La unión entre VEGF-A y VEGFR-2 regula y estimula la angiogénesis. Ramucirumab se une al dominio extracelular del VEGFR-2 con gran afinidad inhibiendo la unión con los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Estos factores de crecimiento y sus receptores están sobreexpresados en muchos procesos tumorales malignos.

Sus efectos adversos son fatiga, mialgias, náuseas, epistaxis, neutropenia, anemia, anorexia, hipertensión, embolismo pulmonar y trombocitopenias.

### **BEVACIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de tipo IgG1 que actúa sobre el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Fue aprobado por la FDA en el año 2014 basado en su efectividad en los cánceres metastásicos. Bevacizumab específicamente se une a la proteína VEGF-A, impidiendo la interacción con su receptor y de este modo inhibiendo el proceso de angiogénesis.

Este anticuerpo se utiliza junto con quimioterapia para cáncer de colon y recto metastásicos, para cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, cáncer de mama metastásico, glioblastoma y carcinoma renal metastásico.

Sus principales efectos adversos son trombocitopenia, hipertensión, neutropenia y eventos tromboembólicos. Se ha evidenciado que a medida que aumenta las dosis de tratamiento existe un mayor riesgo de eventos adversos.

### **IPILIMUMAB**

El Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, de tipo IgG1.

Fue aprobado por la FDA en marzo de 2011 principalmente para el tratamiento de melanoma avanzado (no resecable, metastásico).

Actúa bloqueando la señal inhibitoria del receptor CTLA-4, de esta manera se ve estimulada la proliferación y activación de linfocitos T, los cuales facilitan la destrucción de células tumorales (ver figura 9).

A todo paciente que recibe terapia inmunosupresora por una condición autoinmune como la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa, se contraindica la administración de este fármaco.

Se ha demostrado un aumento en la sobrevida de los pacientes portadores de melanoma metastásico tratados con este anticuerpo.(83)

Se han observado efectos adversos siendo la erupción cutánea la más frecuente, otras reacciones pueden ser prurito y vitíligo. En cuanto a la esfera gastrointestinal puede haber diarrea, náuseas y vómitos, perforación de UGD, colitis autoinmune y disfunción hepática. Otras manifestaciones pueden ser endocrinopatías como hipotiroidismo e hipertiroidismo y rara vez puede dar toxicidad neurológica. Estos efectos son manejables, teniendo una mortalidad muy baja (1%).

Cabe destacar que se puede utilizar ipilimumab tanto en aquellos pacientes con melanoma que tengan mutación en el gen BRAF (puede combinarse con vemurafenib o dabrafenib) o no tengan esta mutación (puede combinarse con nivolumab).

### NIVOLUMAB

El Nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado de tipo IgG4, inhibidor de la proteína PD-1.

Fue aprobado por la FDA en el año 2014 y a partir de abril de 2016 fue utilizado como primera línea de tratamiento para melanoma metastásico en combinación con Ipilimumab (ver figura 9), si el cáncer no tiene una mutación en el gen BRAF. También ha tenido resultados muy buenos en el linfoma de Hodgkin y en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, por lo cual también está indicado para estas enfermedades.

Como efectos secundarios más comunes podemos encontrar erupción y prurito cutáneo, inflamación inmunomediada de los pulmones, colon, hígado, riñones, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

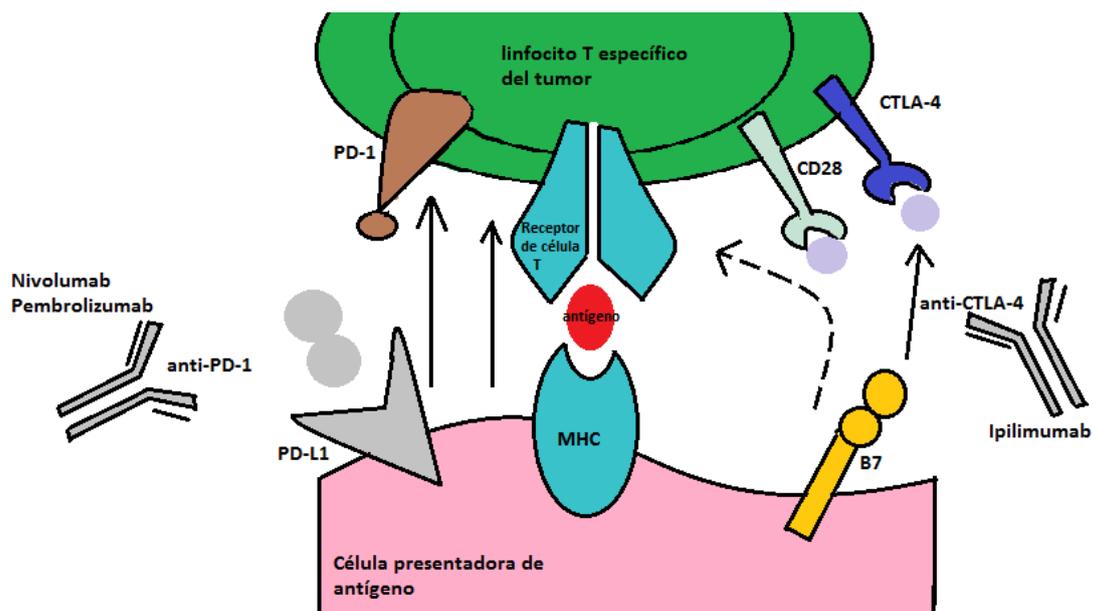


Fig.9: Sitios de acción del Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab.

### **PEMBROLIZUMAB**

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, su acción es inhibir a PD-1 al igual que el Nivolumab.

Fue aprobado por la FDA en setiembre de 2014 para aquellos pacientes con melanoma en etapa avanzada.

En cuanto a los efectos secundarios podemos encontrar prurito, rash cutáneo, náuseas, tos, estreñimiento, dolor articular, diarrea, pérdida de apetito.

### **DENOSUMAB**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2. Posee una alta afinidad por el ligando RANK, se une a éste con una elevada especificidad generando así su inhibición. De este modo se logra una reducción en número y funcionamiento de los osteoclastos y la supervivencia de los mismos.

Se dice que es un agente modificador óseo, ya que actuando sobre los osteoclastos a través de ligando-RANK provoca una disminución en la reabsorción ósea, minimiza la destrucción ósea y la hipercalcemia inducida por diferentes patologías. Se observó también que aumenta la masa ósea y la fortaleza de los huesos.

Fue aprobado por la FDA en el año 2010. En el contexto de la terapia antitumoral, se administra en pacientes masculinos que cursan un proceso neoplásico de próstata en tratamiento de supresión hormonal y en mujeres con cáncer de mama que están en adyuvancia con inhibidores de la aromatasa. El objetivo de su administración es tratar de prevenir eventos esqueléticos en procesos neoplásicos sólidos con o sin metástasis.

Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia fueron la fatiga, debilidad muscular, hipofosfatemia y náuseas, generalmente bien tolerados por los pacientes. Con menor frecuencia se vio diarreas, disnea, cefaleas, erupción cutánea y dolor en las extremidades.

## **ENTREVISTA A UN ESPECIALISTA**

Al hacer una revisión de anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA, es importante conocer cuáles de éstos son utilizados en la práctica clínica uruguaya.

Por ello concurrimos al Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas donde se realizó una entrevista con un especialista grado 3 del servicio, Dr. Luis Ubillos, quien brindó una breve actualización del estado de Uruguay en referencia a este tema.

Los datos más relevantes y que llaman la atención fueron que la cobertura de dichos medicamentos es a través del Farmanuario Terapéutico Médico mediante el anexo 3 del Fondo Nacional de recursos.

Los aprobados para la utilización en la práctica clínica en nuestro país son el Trastuzumab en cáncer de mama en pacientes her2+, también se combina con Pertuzumab en aquellas pacientes que presentan enfermedad diseminada. En caso de que estos anticuerpos de primera línea fallen, se utiliza Trastuzumab emtansine.

Es importante destacar que el Trastuzumab es el único anticuerpo utilizado con intención curativa, siendo el resto de carácter paliativo.

Para el cáncer colorrectal metastásico se utiliza Bevacizumab en combinación con quimioterapia, o Cetuximab en combinación con Panitumumab en pacientes con Ras no mutado.

Los anticuerpos que no están respaldados por lo dicho anteriormente, deben ser abonados particularmente para adquirirlos; de los cuales se destacan los llamados check point inhibitors.

El Ipilimumab en melanoma metastásico el cual ha demostrado elevar la sobrevida hasta en un 20% a los 3 años de tratamiento. Este medicamento tiene aproximadamente un costo de 15.000 dólares por mes.

El Nivolumab utilizado para cáncer de pulmón, cáncer de riñón, y también en el melanoma y ha tenido muy buenos resultados en combinación con Ipilimumab.

El Pembrolizumab utilizado en los casos de melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de la vía urinaria.

El Denozumab utilizado para inhibir la resorción ósea y por lo tanto disminuir los eventos óseos en las neoplasias secundarias como fracturas patológicas, osteoporosis, etc.

### **CONCLUSIONES**

Actualmente son muy frecuentes los procesos oncológicos, lo cual ha llevado a la constante evolución de la investigación oncológica y su práctica clínica, siendo de abordaje multidisciplinario para su correcto enfoque. De esta manera debemos adecuar la terapia a cada paciente, objetivar si se deben combinar otras terapias oncológicas y además brindar apoyo emocional al paciente y a su familia.

Son impactantes los avances en la ciencia y de la biología molecular de la medicina en particular en el ámbito de las patologías neoplásicas. Esto amerita conocer con más profundidad y detalle estos procesos, lo cual es muy importante para las nuevas terapias y mejorar lo ya existente. Para ello, en este trabajo tratamos de exponer una breve revisión de las terapias con anticuerpos monoclonales.

Al interiorizarnos en anticuerpos monoclonales como terapia oncológica, nos impactó la diversidad de blancos moleculares utilizados para diferentes tipos de cánceres, los avances en investigaciones, las mejores respuestas y el aumento de la sobrevida de los individuos que padecen dichas dolencias a nivel mundial.

Sin embargo, en nuestro país existe una realidad diferente, lo cual nos llevó a cuestionar el porqué de dicha diferencia. Nos encontramos frente un escenario donde los ingresos de éstos se ve limitado por el costo, se cuenta con no más de cuatro anticuerpos disponibles para el uso en pacientes seleccionados, y están financiados por el Sistema Nacional de Salud. También existen otros en el mercado nacional, pero deben ser abonados particularmente.

Frente a esta situación no podemos apreciar el beneficio que estas terapias aportan sobre la calidad de vida, sobrevida y curabilidad en nuestra población.

### **UNA MIRADA AL FUTURO**

Otros conceptos importantes a tener en cuenta para estas terapias son los conocidos biomarcadores y las células T CAR.

Los biomarcadores, también llamados marcadores tumorales, son moléculas o procesos que se alteran tanto cualitativa como cuantitativamente en procesos neoplásicos. Son valorados en muestras de sangres, orina, materias fecales, líquidos orgánicos y tejidos. Su utilidad en la práctica clínica se centra en responder interrogantes que los profesionales se hacen frente a pacientes con probabilidad de padecer un tumor o con diagnóstico del mismo, en base a esto permitirá responder por ejemplo ¿Padece un tumor? ¿Dónde? ¿Será eficaz este tratamiento? ¿Está respondiendo al mismo?

En base a esto se han estudiado cientos de marcadores, igualmente no existen muchos hoy día que se ajusten a estas interrogantes y se utilicen como tal.

Un buen marcador debe ser altamente específico y sensible, también debe poder detectar al proceso precozmente, debido a esto es que aún no hay biomarcadores ideales para un tumor específico. Pero esto sería una promesa al futuro, pues permitiría evaluar el tratamiento adecuado, reducir tiempo de espera del paciente, costos y aumentar los beneficios.

Las células T CAR fueron aprobadas por la FDA en el año 2014. Su nombre hace referencia a los linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CAR). Están compuestos por una porción extracelular, una de transmembrana y otra intracitoplasmática. Su porción extracelular proviene de anticuerpos de linfocitos B que reconocen a un antígeno, mientras que su sector intracitoplasmático proviene de una de las cadenas del CD3. Cuando se varía el dominio extracelular del CAR, se modifica la especificidad del mismo y por lo tanto se desarrollan CAR contra el antígeno de interés, a su vez se cambia la especificidad de los linfocitos T, gracias a éstos superan la restricción HLA.

Estas células son una terapia prometedora debido a que permiten la generación de linfocitos T autólogos que reconocen antígenos expresados en superficie de células tumorales que una vez dentro del paciente logran expandirse, inducir apoptosis de las células blanco y generar memoria

inmunológica. Sin embargo a pesar de los avances existen varias interrogantes que no tienen una clara respuesta.

Sin dudas en un futuro se optimizará un esquema general de la terapia y se simplificará el proceso de elaboración para poder extender la aplicación de esta tecnología.

### **AGRADECIMIENTOS**

Hacer hincapié a todas las personas que contribuyeron en nuestro trabajo, que brindaron de su tiempo, dedicación, espacios físicos para reuniones y bibliografías actualizadas.

Particularmente al personal de apoyo, Prof. Dr. Eduardo Osinaga, Dr. Luis Ubillos, Dra. Bárbara Henderson, Br. Bruno Beraza y Sria. Mercedes Achard.

Agradecer a la biblioteca de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, al servicio de Oncología del Hospital de Clínicas, al Instituto Pasteur de Montevideo, a la Biblioteca Virtual del Sindicato Médico del Uruguay y al Dpto. de Inmunobiología de la Facultad de Medicina.

A todos, por hacer este trabajo posible y contribuir a nuestra formación profesional.

### Referencias Bibliográficas:

1. Hernán Cortés-Funes RCB. Tratado de Oncología. Permanyer. España; 2009.
2. Dra. Nora Artagaveytia, Dra. Virginia Barquet, Dr. Ernesto Cairoli, Dr. Alfonso Cayota, Dra. Sofía Grilla, Dra Silvina Heinzen DMJI. Temas de Neoplasias. Aspectos moleculares y celulares del cancer adaptado para el CEFA. Oficina de. Montevideo, Uruguay; 2009.
3. Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2015;15(6):361–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4491443&tool=pmcentrez&r>
4. Bittner B, Richter WF, Herting F, Schmidt J, Optimization P, Pharmacology C, et al. Non-Clinical Pharmacokinetic / Pharmacodynamic and Early Clinical Studies Supporting Development of a Novel Subcutaneous Formulation for the Monoclonal Antibody Rituximab. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;(http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0033-1363993):569–75.
5. De M, Sanitarios P. no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF. 2007;26:107–9.
6. Koo T, Kim IA. Brain metastasis in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer : from biology to treatment. 2016;34(1):1–9.
7. Ocaña Pérez E, Aceituno Azaustre I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Rev médica Jaén*. 2014;16(4):2–12.
8. Ahmadizar F, Onland-Moret NC, De Boer A, Liu G, Maitland-Van Der Zee AH. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(9):1–27.
9. Zerecero O, Valle A, Weis B, Soto I. El receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su relacion con el cancer. *Rev Espec en Ciencias la salud*. 2012;15(1):15–25.
10. Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13958–78.
11. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012;12(April):278–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3236>
12. Peddi PF, Hurvitz SA. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2014;6(5):202–9. Available from: <http://tam.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1758834014539183>

13. PERTUZUMAB Se estima que en España el total de pacientes de primera línea de cáncer de mama HER2-positivo.
14. Glassman PM, Balthasar JP. Mechanistic considerations for the use of monoclonal antibodies for cancer therapy. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2014;11(1):20–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24738036>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3969805>
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
16. Lu D, Girish S, Gao Y, Wang B, Yi JH, Guardino E, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine (T-DM1), a HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Clinical implications of the effect of covariates. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(2):399–410.
17. Gollamudi J, Parvani JG, Schiemann WP, Vinayak S. Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: The clinical utility of pertuzumab. *Cancer Manag Res*. 2016;8:21–31.
18. Cowan AJ, Laszlo GS, Estey EH, Walter RB. Antibody-based therapy of acute myeloid leukemia with gemtuzumab ozogamicin. [Internet]. Vol. 18, *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2013. 1311-34 p. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3683663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2012;5(1):64. Available from: *Journal of Hematology & Oncology*
20. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing Trastuzumab. 2010;1–33.
21. Fabi A, Malaguti P, Vari S, Cognetti F. First-line therapy in HER2 positive metastatic breast cancer: is the mosaic fully completed or are we missing additional pieces? *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2016;35(1):104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357210>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4928292>
22. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: Comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol*. 2015;26(2):368–74.
23. Branstetter D, Rohrbach K, Huang L-Y, Soriano R, Tometsko M, Blake M, et al. RANK and RANK ligand expression in primary human osteosarcoma. *J Bone Oncol* [Internet]. 2015;4(3):59–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2015.06.002>

24. U . S . BLA : Pertuzumab □ Genentech , Inc . 1 of 14 / Regional ( Metastatic Breast Cancer ) FULL PRESCRIBING INFORMATION WARNING : EMBRYO-FETAL TOXICITY Exposure to PERJETA can result in embryo-fetal death and birth defects . Studies in animals have resu. *Breast*. 2012;1–14.
25. Miller K, Cortes J, Hurvitz SA, Krop IE, Tripathy D, Verma S, et al. HERMIONE: a randomized Phase 2 trial of MM-302 plus trastuzumab versus chemotherapy of physician's choice plus trastuzumab in patients with previously treated, anthracycline-naïve, HER2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):352. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27259714>
26. Gökbüget N, Kelsh M, Chia V, Advani A, Bassan R, Dombret H, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* [Internet]. 2016;6(9):e473. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bcj.2016.84>
27. de Oliveira C-C, Brizeno L-A-C, de Sousa F-B, Mota M-R-L, Alves A-P-N-N. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal* [Internet]. 2016;21(4):e431-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827069> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4920456>
28. Knickelbein K, Zhang L. Mutant KRAS as a critical determinant of the therapeutic response of colorectal cancer. *Genes Dis* [Internet]. 2015;2(1):4–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2014.10.002>
29. Hecht JR, Douillard JY, Schwartzberg L, Grothey A, Kopetz S, Rong A, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015;41(8):653–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.008>
30. Masuyama J, Murakami T, Iwamoto S, Fujita S. Ex vivo expansion of natural killer cells from human peripheral blood mononuclear cells co-stimulated with anti-CD3 and anti-CD52 monoclonal antibodies. *Cytotherapy* [Internet]. 2015;18(January):1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1465324915010725>
31. Waring P, Tie J, Maru D, Karapetis CS. RAS mutations as predictive biomarkers in clinical management of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2016;15(2):95–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2015.10.006>
32. Coiffier B, Federico M, Caballero D, Dearden C, Morschhauser F, Jäger U, et al. Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2014;40(9):1080–8. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.08.001>
33. Fizesan M, Boin C, Aujoulat O, Newinger G, Ghergus D, Watier H, et al. Successful rapid desensitization to the antibody-drug conjugate brentuximab vedotin in a patient with refractory Hodgkin lymphoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):188–92.
  34. Segelov E, Waring P, Desai J, Wilson K, GebSKI V, Thavaneswaran S, et al. ICECREAM: randomised phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer with either KRAS, NRAS, BRAF and PI3KCA wild type, or G13D mutated tumours. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):339. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246726>
  35. Hotta R, Ohira M, Matsuura T, Muraoka I, Tryphonopoulos P, Fan J, et al. CD52-Negative NK Cells Are Abundant in the Liver and Less Susceptible to Alemtuzumab Treatment. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(8):e0161618. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0161618>
  36. Lyseng-Williamson KA, Sanford M. Ipilimumab: A guide to its use in advanced melanoma. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(5):349–54.
  37. Tsai KK, Daud AI. Nivolumab plus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2015;8:123. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518223><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4628394>
  38. Khoja L, Atenafu EG, Ye Q, Gedye C, Chappell M, Hogg D, et al. Real-world efficacy, toxicity and clinical management of ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1581–5.
  39. Lim SH, Levy R. Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma. *J Immunol* [Internet]. 2014;193(4):1519–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086174>
  40. Della Vittoria Scarpati G, Perri F, Pisconti S, Costa G, Ricciardiello F, Del Prete S, et al. Concomitant cetuximab and radiation therapy: A possible promising strategy for locally advanced inoperable non-melanoma skin carcinomas. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2016;4(4):467–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4812109&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  41. Trivedi S, Concha-Benavente F, Srivastava RM, Jie HB, Gibson SP, Schmitt NC, et al. Immune biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody therapy. *Ann Oncol*. 2015;26(1):40–7.
  42. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X. The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: A meta-analysis of clinical trials. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1571–8.

43. Jabbour E, Brien SO, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010–7.
44. Illidge T, Klein C, Sehn LH, Davies A, Salles G, Cartron G. Obinutuzumab in hematologic malignancies: Lessons learned to date. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):784–92.
45. Liu J, Hu J, Cheng L, Ren W, Yang M, Liu B, et al. Biomarkers predicting resistance to epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *Onco Targets Ther*. 2016;9:557–65.
46. Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B, Whiting P, Joore M, Armstrong N, et al. KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(62).
47. Of H, Information P, Approval IUS, Changes RM, Cancer UG, Cancer NCL. Ramucirumab FDA label. 2014;1–16.
48. Cooper MR, Binkowski C, Hartung J, Towle J. Profile of ramucirumab in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1953–60.
49. Of H, Information P, Approval IUS, Sylvant I-----, Sylvant U, Formsstrengths----- D, et al. 1 INDICATIONS AND USAGE SYLVANT is indicated for the treatment of patients with multicentric Castleman ’ s disease ( MCD ) who are human immunodeficiency virus ( HIV ) negative and human herpesvirus-8 ( HHV-8 ) negative . Limitation of Use SYLVANT was not studied in patients with MCD who are HIV positive or HHV-8 positive because SYLVANT did not bind to virally produced IL-6 in a nonclinical study . 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2 . 1 Dosage SYLVANT 11 mg / kg is given over 1 hour as an intravenous infusion administered every 3 weeks until treatment failure . Perform hematology laboratory tests prior to each dose of SYLVANT therapy for the first 12 months and every 3 dosing cycles thereafter . If treatment criteria outlined in Table 1 are not met , consider delaying treatment with SYLVANT . Do not reduce dose . Laboratory parameter SYLVANT administration Platelet count SYLVANT may increase hemoglobin levels in MCD patients Retreatment criteria Do not administer SYLVANT to patients with severe infections until the infection resolves . Discontinue SYLVANT in patients with severe infusion related reactions , anaphylaxis , severe allergic reactions , or cytokine release syndromes . Do not reinstitute treatment . Instructions for Preparation and Administration Use aseptic technique for reconstitution and preparation of dosing solution . Calculate the dose ( mg ) , total volume ( mL ) of reconstituted SYLVANT solution required and the number of vials needed . A 21-gauge 1-½ inch needle is recommended for preparation . Infusion bags ( 250 mL ) must contain Dextrose 5 % in

- Water and must be made of Polyvinyl chloride ( PVC ) with Di- { 2-ethylhexyl } phthalate ( DEHP ), or Polyolefin ( PO ). Allow the vial ( s ) of SYLVANT to come to room temperature over approximately 30 minutes . SYLVANT should remain at room temperature for the duration of the preparation . Reference ID : 3493425.
50. Gamberale R. CAR T cells : Fundamentos de esta prometedora terapia inmunológica. 2014;28–31.
  51. Chow V, Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. 2016;1301–10.
  52. Sociedad Española de Oncología Médica. T-DM1 (Kadcyla®) en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado tratadas previamente con trastuzumab y un taxano. 2014. p. 26.
  53. Sociedad Española Oncológica Médica. Pertuzumab [Internet]. 2014. p. 77. Available from:  
[http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/PONENCIA\\_24\\_09\\_2014\\_Dr\\_Jara.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/PONENCIA_24_09_2014_Dr_Jara.pdf)
  54. Agencia Nacional de Investigación e Innovación. PEDECIBA. Anticuerpos Terapéuticos I. Tecnología de generación y producción de mAbs, biblioteca de anticuerpos.
  55. Dr. Ricardo Roca. Temas de inmunopatología. Oficina de. Montevideo, Uruguay; 2004. 11-23 p.
  56. Chow V, Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. 2016;1301–10.
  57. Hecht JR, Douillard JY, Schwartzberg L, Grothey A, Kopetz S, Rong A, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015;41(8):653–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.008>
  58. Cooper MR, Binkowski C, Hartung J, Towle J. Profile of ramucirumab in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1953–60.
  59. Della Vittoria Scarpati G, Perri F, Pisconti S, Costa G, Ricciardiello F, Del Prete S, et al. Concomitant cetuximab and radiation therapy: A possible promising strategy for locally advanced inoperable non-melanoma skin carcinomas. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2016;4(4):467–71. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4812109&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  60. Hecht JR, Douillard JY, Schwartzberg L, Grothey A, Kopetz S, Rong A, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015;41(8):653–9. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.008>
61. Fizesan M, Boin C, Aujoulat O, Newinger G, Ghergus D, Watier H, et al. Successful rapid desensitization to the antibody-drug conjugate brentuximab vedotin in a patient with refractory Hodgkin lymphoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):188–92.
  62. Gabellier L, Cartron G. Obinutuzumab for relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2016;7(2):85–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27054024> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4802503>
  63. Hecht JR, Douillard JY, Schwartzberg L, Grothey A, Kopetz S, Rong A, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015;41(8):653–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.008>
  64. Havari E, Turner MJ, Campos-Rivera J, Shankara S, Nguyen TH, Roberts B, et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cells in vitro. *Immunology*. 2014;141(1):123–31.
  65. FULL PRESCRIBING INFORMATION WARNING : DERMATOLOGIC TOXICITY and INFUSION REACTIONS Dermatologic Toxicity : Dermatologic toxicities occurred in 89 % of patients and were severe ( NCI- CTC grade 3 and higher ) in 12 % of patients receiving Vectibix monothe. 2009;1–14.
  66. Zinzani PL, Sasse S, Radford J, Gautam A, Bonthapally V. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016;104:65–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842816301056>
  67. Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B, Whiting P, Joore M, Armstrong N, et al. KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(62).
  68. Tsai KK, Daud AI. Nivolumab plus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2015;8:123. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518223> <http://www.pubmedcentral.nih.gov>
  69. Do Valle Souza FB, Porfírio GJM, Nazaré B, Andriolo G, De Albuquerque JV, Trevisani VFM. Rituximab effectiveness and safety for treating primary sjögren's syndrome (pSS): Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):1–12.
  70. Deisseroth A, Ko CW, Nie L, Zirkelbach JF, Zhao L, Bullock J, et al. FDA approval: Siltuximab for the treatment of patients with multicentric castlemans disease. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):950–4.
  71. Guan X, Wang H, Ma F, Qian H, Yi Z, Xu B. The Efficacy and Safety of Programmed

- Cell Death 1 and Programmed Cell Death 1 Ligand Inhibitors for Advanced Melanoma: A Meta-Analysis of Clinical Trials Following the PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(9):e3134–e3134 1p. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=113858080&site=ehost-live>
72. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2013;88(9):803–16.
  73. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A specific treatment protocol for cancer by cytotoxic radioisotopes conjugated to antibodies. *Sci World J.* 2014;2014.
  74. Lambert JM, Chari RVJ. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): An antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem.* 2014;57(16):6949–64.
  75. Lavaud P, Andre F. Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: focus on new data from clinical trials. *BMC Med* [Internet]. 2014;12(1):132. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243818/pdf/12916\\_2014\\_Article\\_132.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243818/pdf/12916_2014_Article_132.pdf)
  76. Le Jeune C, Thomas X. Potential for bispecific T-cell engagers: Role of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:757–65.
  77. Loke J, Khan JN, Wilson JS, Craddock C, Wheatley K. Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol.* 2014;94(3):361–73.
  78. Manuscript A. Immunotherapy of Cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2013;62(5):309–35.
  79. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel approaches to treatment of advanced melanoma: A review on targeted therapy and immunotherapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
  80. Patel TA, Dave B, Rodriguez AA, Chang JC, Perez EA, Colon-Otero G. Dual HER2 blockade: preclinical and clinical data. *Breast cancer Res* [Internet]. 2014;16(419):1–11. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/16/4/419>
  81. Peters C, Brown S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep* [Internet]. 2015;35:e00225. Available from: <http://www.bioscirep.org/content/35/4/e00225.abstract>
  82. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galv??n P, Fern??ndez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24:S26–35.
  83. Redman JM, Gibney GT, Atkins MB. Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Med* [Internet]. 2016;14(20):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916->

016-0571-0

84. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(8):724–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1413513><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693012>
85. Wilks ST. Potential of overcoming resistance to HER2-targeted therapies through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Breast* [Internet]. 2015;24(5):548–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.06.002>
86. Wu J, Fu J, Zhang M, Liu D. Blinatumomab: a bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2015;8:104. Available from: </pmc/articles/PMC4558758/?report=abstract>