

Anticuerpos monoclonales en Oncología

N. CREUS, J. MASSÓ, C. CODINA, J. RIBAS

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

Resumen

La idea de utilizar anticuerpos monoclonales como fármacos para el tratamiento del cáncer nace con el desarrollo por Köhler y Milstein de la técnica de los hibridomas en 1975. Si bien los resultados de los primeros ensayos clínicos fueron desalentadores, el desarrollo de nuevas técnicas de ingeniería genética para la obtención de anticuerpos monoclonales y el gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y fisiopatológicos del cáncer, los han convertido en una eficaz y atractiva alternativa terapéutica. En este trabajo se hace una revisión de los principales anticuerpos monoclonales que son utilizados en onco-hematología.

Palabras clave: Alemtuzumab (Campath-1H). Cetuximab. Edrecolomab. Gemtuzumab ozogamicina. Ibritumomab tiuxetan. Rituximab. Tositumomab. Trastuzumab. Anticuerpos monoclonales. Onco-hematología.

Summary

The notion of using monoclonal antibodies as drugs in the management of cancer resulted from the development of the hybridoma technique by Köhler and Milstein in 1975. Although results from early clinical trials were discouraging, the development of new genetic engineering techniques to obtain monoclonal antibodies, and advances in the knowledge of both molecular and pathophysiological mechanisms of cancer, have turned such antibodies into an effective, attractive therapy alternative. In this work a review is made of the major monoclonal antibodies used in onco-haematology.

Key words: Alemtuzumab (Campath-1H). Cetuximab. Edrecolomab. Gemtuzumab Ozogamycin. Ibritumomab Tiuxetan. Rituximab. Tositumomab. Trastuzumab. Monoclonal antibodies. Onco-haematology.

Recibido: 09-07-2001

Aceptado: 06-11-2001

Correspondencia: Natàlia Creus Baró. Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Farmacia. C/Villarroel, 170. 08036 Barcelona. e-mail: ncreus@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Aun siendo evidente el gran progreso hecho en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, los recursos terapéuticos disponibles actualmente sólo permiten asegurar una supervivencia aproximada a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad del 40% (1), lo que pone de manifiesto la necesidad de nuevas opciones terapéuticas.

En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y de la fisiopatología del cáncer, habiéndose descrito múltiples estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos, con el objetivo de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad que la de los fármacos que se usan actualmente (2). En este contexto cabe destacar el desarrollo de los anticuerpos monoclonales (AcMs).

Hace aproximadamente un siglo, Erlich (3) estudió el sistema inmune y postuló la potencial actividad de los anticuerpos frente al cáncer, denominándolos "magic bullets" (balas mágicas). En 1975, Köhler y Milstein (4) desarrollaron la técnica de los hibridomas, que permitió la obtención de AcMs frente a un antígeno (Ag) determinado en grandes cantidades, por lo cual se les concedió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1984. Actualmente los AcMs se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética. La incesante identificación de oncoproteínas y de nuevos Ags asociados a tumores, que permiten distinguir las células normales de las células cancerígenas, proporciona un amplio abanico de moléculas diana ideales para la obtención de nuevos AcMs.

En este trabajo se pretende analizar los requisitos a cumplir para obtener AcMs efectivos en el tratamiento del cáncer, describir su mecanismo de acción, así como hacer una revisión de los principales AcMs que se utilizan en el campo de la onco-hematología.

Acs: ESTRUCTURA Y FUNCIONES

Estructuralmente, los Acs son inmunoglobulinas (Ig). Aunque no son exactamente sinónimos, los términos Ac e Ig se usan con frecuencia indistintamente. Las Ig están constituidas por dos pares de cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas por puentes disulfuro (Fig. 1). Las cadenas pesadas y las cadenas ligeras contienen cuatro y dos dominios (de unos 110 aminoácidos cada uno), respectivamente, que pueden ser dominios variables (zona aminoterminal) o constantes (zona carboxiterminal).

El fragmento Fab (fragmento "antigen binding") es el responsable de la unión al Ag, que contiene las cadenas ligeras completas y los dominios VH (secuencia variable) y CH1 (región constante) de las cadenas pesadas. La variabilidad en la secuencia de aminoácidos no se distribuye regularmente en todo el dominio variable. Se identifican tres regiones hipervariables, denominadas regiones determinantes de la complementariedad, que definen el sitio de unión al Ag y, consiguientemente, la especificidad antigénica del Ac. Las diferencias de secuencia en estas regiones permiten distinguir Acs producidos por diferentes clones de células B y son la base estructural del idiotipo.

El fragmento Fc (fragmento cristalizante) contiene la mayor parte de la región constante de las dos cadenas pesadas (dominios CH2 y CH3) y determina la actividad del Ac. El fragmento Fc es necesario para interactuar con las células efectoras o activar el sistema complemento y su estructura define los distintos isotipos de las inmunoglobulinas. La inmunoglobulina humana G1 (IgG1) y

las de ratón IgG2a e IgG3 pueden activar la cascada del sistema complemento después de su unión a superficies celulares. El mismo isotipo promueve eficazmente la citotoxicidad celular dependiente de Ac, respuesta mediada por leucocitos con receptores Fc adecuados para el tipo de inmunoglobulina, siendo un potente mecanismo generador de lisis celular (5).

AcMs: OBTENCIÓN Y TIPOS

Los AcMs son Acs producidos por un único clon de células B. A diferencia de los Acs policlonales, los AcMs son mono-específicos y homogéneos, siendo muy eficaces para el desarrollo de nuevas terapias y métodos diagnósticos. Köhler y Milstein describieron en 1975 la técnica de los hibridomas para su obtención (Fig. 2) (4). Demostraron que, aun siendo imposible cultivar linfocitos productores de Acs (obtenidos del bazo de ratones previamente inmunizados con el Ag) fuera del cuerpo humano, estos se podían immortalizar mediante la hibridación con líneas celulares de mieloma, obteniendo los hibridomas. La inmunización de ratones, primer paso en la vía anteriormente descrita, actualmente ya no es necesaria al disponer de técnicas de inmunización de linfocitos o esplenocitos *in vitro*.

Los primeros ensayos clínicos se efectuaron con AcMs murinos. Su eficacia se vio afectada por la dificultad de interacción entre el fragmento Fc de ratón y los receptores celulares humanos: su corta vida media y la producción de Ac anti-ratón (*Human Anti-Mouse Antibodies*, HAMA). La inducción de respuestas HAMA se conside-

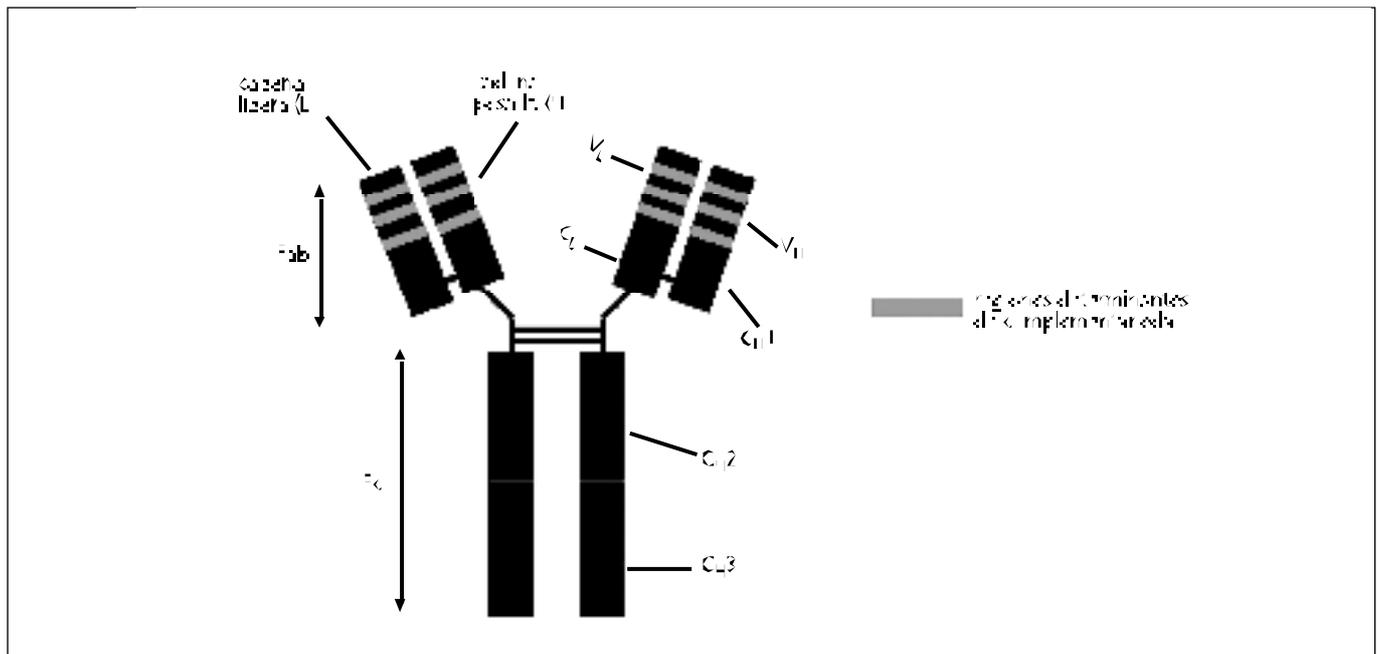


Fig. 1.- Estructura de los anticuerpos.

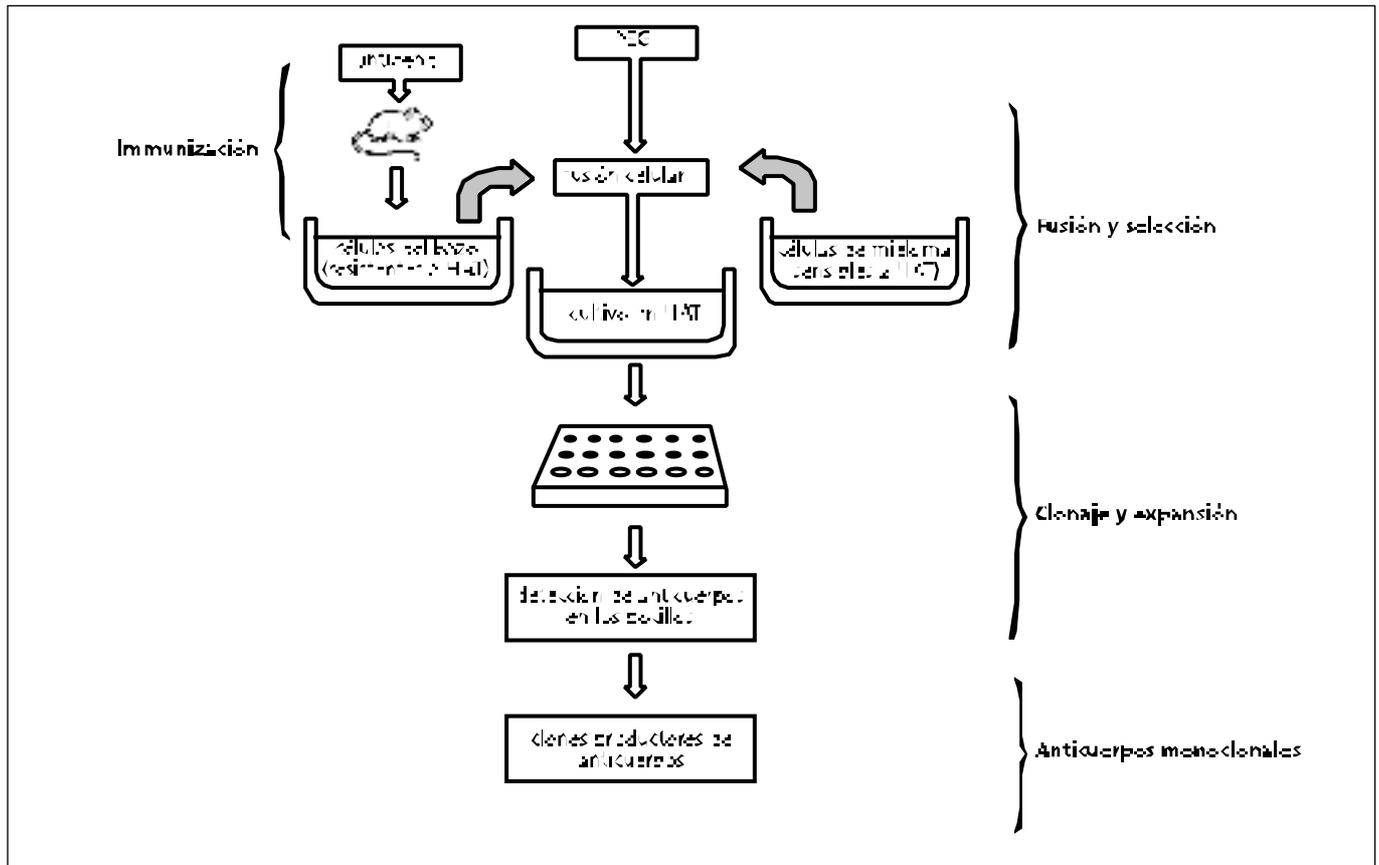


Fig. 2.- Obtención de AcMs mediante la técnica de hibridomas.

ra como el principal impedimento en el éxito de la terapia con AcMs. Se producen dos tipos de respuestas HAMA: anti-isotipo y anti-idiotipo. La presencia de HAMA se puede traducir en alergia y anafilaxis en tratamientos posteriores o en una disminución de su eficacia. Estos problemas se han resuelto combinando, mediante técnicas de ingeniería genética, la región variable de un Ac de ratón con la región constante de un Ac humano (AcMs quiméricos) o mediante la producción de AcMs humanizados (sólo las CDRs son de origen murino), así como mediante la utilización de terapia inmunosupresora. Los AcMs humanizados son menos inmunogénicos, más eficaces y tienen mayor semivida (Fig. 3) (6). La propia nomenclatura de los AcMs nos permite saber su origen: la terminación -momab indica origen murino; la terminación -ximab implica que es un AcM quimérico y, finalmente, -zumab designa a los AcMs humanizados (7).

AcMs COMO AGENTES ANTITUMORALES

El gran potencial terapéutico que representaban los AcMs se vio mermado por ciertas dificultades "técnicas", explicando así el largo periodo transcurrido desde la

obtención de AcMs en cantidades suficientes (1975) y su aplicación clínica (1997) en el campo de la onco-hematología, con el registro del rituximab por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Comparándolos con los agentes quimioterápicos convencionales, los AcMs son proteínas de elevado peso molecular, que tienen una cinética de distribución lenta y una capacidad de penetración tisular limitada. La capacidad de los AcMs para penetrar en los tumores o acceder a sitios de inflamación es baja (5,8). Particularmente en el caso de la terapia antitumoral, la expresión antigénica y la irrigación sanguínea son los factores limitantes de la efectividad de los AcMs. Así pues, para optimizarla, el Ag diana ha de ser específico del tumor (expresión limitada a las células tumorales), debe expresarse intensamente, no debe desprenderse de la superficie celular o estar inaccesible y no debe ser susceptible a una disminución de su expresión. Los requisitos a cumplir por los AcMs para conseguir una respuesta máxima son: mínima antigenicidad y máxima efectividad citotóxica (9). Si bien aún quedan incógnitas por resolver en cuanto a los mecanismos que confieren actividad terapéutica a los AcMs, cabe citar principalmente: la participación en los procesos de opsonización, la capacidad de fijación del

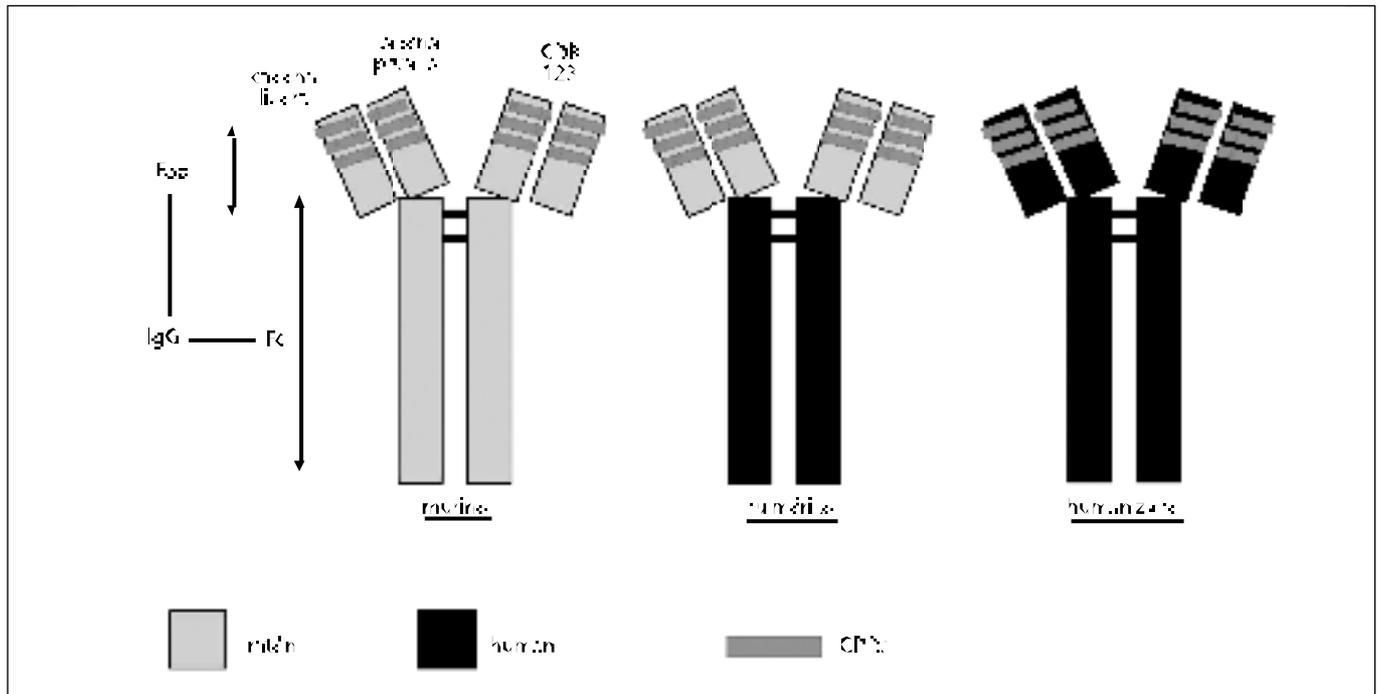


Fig. 3.- Tipos de AcM según su origen (6).

sistema complemento, la citotoxicidad celular dependiente de Ac, el bloqueo o impedimento estérico de la función del Ag diana y la modulación de la función celular mediante la unión a un Ag diana capaz de transducir señales intracelulares (6,10-12).

Actualmente, en la terapia antitumoral no sólo encontramos los AcMs no conjugados, cuyas características hemos descrito, sino que se han desarrollado los AcMs conjugados. En este caso, se aprovecha la especificidad de los AcMs para transportar toxinas, fármacos o radio-

nucleótidos hasta las células tumorales, e intentar aumentar la eficacia del tratamiento. Las características y propiedades de los diferentes tipos de inmunocombinados se resumen en la tabla I (5).

A continuación vamos a revisar los principales AcMs utilizados en el campo de la onco-hematología.

Rituximab (Mabthera®)

El rituximab es un AcM quimérico dirigido contra el Ag de superficie CD-20 de las células B.

El Ag CD-20 es una fosfoproteína no glicosada de membrana, de 4 dominios, de peso molecular 35.000 kD y con ambos extremos (carboxi y amino) en el citoplasma. Está implicado en la regulación del desarrollo y diferenciación de las células B y probablemente actúa como un canal de calcio (13). El Ag CD-20 se expresa en la mayoría de los linfocitos B maduros, apareciendo inicialmente en el estadio de desarrollo de célula pre-B (no se encuentra en células progenitoras). El Ag CD-20 desaparece de la superficie celular de las células B durante su diferenciación final a células plasmáticas. Cabe destacar que el Ag CD-20 se expresa en más del 95% de todos los linfomas de células B, que el Ag no se internaliza después de la unión al AcM y su expresión es estable. Estas características hacen de este Ag una diana ideal para la terapia con AcMs en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) (14).

—*Ensayos clínicos:* el rituximab fue inicialmente evaluado como agente único administrando una dosis única de

Tabla I. Características y propiedades de los AcMs conjugados

Inmunotoxinas: AcMs ligados a toxinas líticas vegetales o bacterianas

- Muy potentes
- Acción catalítica que permite amplificación *in situ* de los efectos
- Requieren proceso de internalización celular
- Química y biología bien definidas

Fármacos inmunocombinados: AcMs ligados a fármacos anti-tumorales

- Eficacia antitumoral del fármaco probada
- Eficacia y toxicidad bien definidas
- No requieren internalización celular

Radioinmunocombinados: AcMs ligados a isótopos

- Gran variedad de isótopos utilizados
- Amplio radio de acción (afectación de las células vecinas)
- Habitualmente no requieren internalización
- Toxicidad predecible mediante dosimetría

10 a 500 mg/m² (15). Se incluyeron 15 pacientes con LNH en recaída, 6 de los cuales respondieron al tratamiento. Dos respuestas fueron parciales (RP, reducción >50% de la enfermedad durante más de 30 días) y 4 fueron mínimas (reducción de la enfermedad entre el 25-50%). Las dosis fueron bien toleradas y no se observó toxicidad limitante de dosis, si bien los pacientes que recibieron las dosis más elevadas, requirieron tiempos de infusión intravenosa más prolongados debido a los efectos secundarios relacionados con la infusión. En un segundo ensayo clínico de fase I realizado con 20 pacientes que presentaban linfoma de células B CD-20 positivo en recaída, se administraron dosis múltiples de rituximab, que oscilaban entre 125, 250 y 375 mg/m² semanalmente, durante 4 semanas. Se observaron respuestas tumorales a las diferentes dosis y no hubo dosis limitante de toxicidad (16). Ambos estudios demostraron buena tolerancia del rituximab a dosis semanales de 125 a 375 mg/m² (durante 4 semanas) y su actividad en pacientes afectados de LNH en recaída.

Al observar que el índice de respuesta era mayor en pacientes con LNH de bajo grado o folicular en recaída (clases A-D de la clasificación *International Working Formulation* (IWF)) (Tabla II), Maloney y cols. (17) llevaron a cabo un ensayo clínico de fase II con este tipo de pacientes. Se incluyeron 37 pacientes que habían recibido una media de 2 tratamientos previos de quimioterapia, fijando como pauta estándar de administración 375 mg/m² de rituximab semanales, durante 4 semanas. Se observaron remisiones clínicas en 17 pacientes (3 RC y 14 RP (Tabla III)), siendo el índice global de respuesta del 6%. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en los pacientes que respondieron al tratamiento fue de 10,2 meses.

Se han efectuado otros estudios en fase II para evaluar el efecto de prolongar el tratamiento (8 ciclos), el tratamiento de la enfermedad voluminosa o el re-tratamiento. Aunque los resultados son aún prematuros, un régimen de 8 ciclos parece aumentar el número de respuestas así como su duración; también se ha visto que el tratamiento previo con rituximab no induce resistencia ni disminuye su eficacia en el re-tratamiento (18-20).

McLaughlin y cols. (21) publicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico de fase III en el que 166 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular, refractario al tratamiento (clases A-D de la IWF), fueron tratados con 375 mg/m² semanales de rituximab durante 4 semanas. El total de la respuesta fue del 48% según el análisis por intención de tratar (IDT), el 6% completa y el 42% parcial. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en los pacientes que respondieron fue de 13,2 meses y la mediana de la duración de la respuesta fue de 11,6 meses. En base a los resultados obtenidos en este estudio, rituximab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes afectados de LNH de células B de bajo grado/folicular, CD-20 positivo en recaída, o refractario a quimioterapia convencional.

—*Indicaciones:* el rituximab está indicado en el trata-

Tabla II. Clases principales de leucemias y linfomas de células B según la clasificación *International Working Formulation* (IWF).

Curso	Grado	IWF	
Indolente	Grado bajo	A	Linfocítica de células pequeñas, compatible con LLC
		B	Linfocítica de células pequeñas, plasmocitoide
		C	Folicular, predominantemente de células pequeñas hendidas
		D	Folicular mixto, de células pequeñas y células grandes
Agresivo	Grado intermedio	D	Folicular, predominantemente de células grandes
		E	Difuso, de células pequeñas hendidas
	Grado alto	F	Difuso, mixto
		G	Difuso, de células grandes
		H	Inmunoblástico, de células grandes
		I	Linfoblástico
J	Linfoblástico, de células pequeñas no hendidas		

Tabla III. Criterios de respuesta para el LNH

Respuesta completa

- No evidencia de enfermedad o áreas de enfermedad residuales > 1 cm²
- Ausencia de nuevas lesiones
- Situación confirmada al cabo de ≥28 días
- Paciente asintomático
- No empeoramiento del estado general
- Negativización de la medula ósea (si inicialmente era positiva)

Respuesta parcial

- Disminución de la suma de productos de los diámetros perpendiculares (SPD) ≥ al 50% del valor inicial
- Ausencia de nuevas lesiones
- Situación confirmada al cabo de ≥28 días

Enfermedad estable

- Disminución <50% de la SPD inicial
- Aumento <50% del estado inicial o nadir
- Ausencia de nuevas lesiones

Enfermedad en progresión

- Aumento ≥50% de la SPD inicial
- Nuevas lesiones

miento de pacientes con LNH de células B de bajo grado/folicular, CD-20 positivo, quimiorresistente o en segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia. La posología habitual es de 375 mg/m² semanal, 4 dosis en total (días 1,8,15 y 22).

—*Farmacocinética:* los estudios cinéticos hechos en 166 pacientes que recibieron la dosis de 375 mg/m², durante 4 semanas, constataron un aumento constante de

los niveles plasmáticos pre- y post-infusión de cada dosis de rituximab. Asimismo, los niveles de anticuerpo eran detectables al cabo de 1, 3 y 6 meses de finalizar el tratamiento (22). La vida media del rituximab aumentaba desde aproximadamente 76,3 h después de la primera infusión, hasta 205,8 h al final de la cuarta infusión, siendo los valores del aclaramiento plasmático del fármaco de 38,2 ml/h y 9,2 ml/h, respectivamente. El aumento de la semivida plasmática del rituximab puede ser debido a la ausencia de células B CD-20 positivas circulantes, a las cuales se liga el Ac durante las primeras infusiones (23).

—*Efectos adversos*: en general, los efectos adversos más frecuentes asociados con el tratamiento con rituximab están relacionados con la infusión, y se manifiestan principalmente durante los 30-120 min siguientes a la primera administración en un 10% de los pacientes, disminuyendo sustancialmente en las perfusiones posteriores. Estas reacciones son generalmente fiebre, escalofríos y rigidez, así como, rubor, angioedema, náuseas, urticaria, exantema, fatiga, cefalea, etc. Su origen se relaciona con una liberación de citoquinas, que puede ser especialmente grave en pacientes con un elevado número de células malignas circulantes ($>50.000/\text{mm}^3$) o gran masa tumoral, asociándose a signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral que provocan insuficiencia multiorgánica, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal.

Las reacciones adversas hematológicas (neutropenia (8,8%), trombocitopenia (9,6%), anemia (6,5%)) y cardíacas (hipotensión (10%), arritmias) también se han observado con frecuencia, siendo recomendable realizar controles hematológicos así como monitorizar la función cardíaca de los pacientes tratados.

No se ha descrito un aumento del riesgo de infección a pesar de la disminución del número de células B y la incidencia de la producción de Acs frente al Ac quimérico (*Human Anti-Chimeric Antibodies*, HACA) es inferior al 1%.

Se incluye en la categoría C de la FDA durante el embarazo (23-25).

Usos potenciales:

Combinación con quimioterapia

Actualmente, uno de los tratamientos estándar para el LNH de grado bajo es la quimioterapia de combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP).

Los ensayos clínicos planteados en este campo se basan en: a) eficacia demostrada por ambas opciones terapéuticas; b) mecanismos de acción completamente diferentes; c) ausencia de resistencias cruzadas; d) toxicidades no superpuestas; y e) sinergia *in vitro* de ambos tratamientos.

—*Enfermedad indolente*: se diseñó un ensayo clínico de fase II con 40 pacientes que presentaban LNH de bajo

grado/folicular (clases A-D de la IWF), CD-20 positivo, 31 de los cuales no habían recibido tratamiento previo para su enfermedad. El tratamiento de los pacientes se programó de manera que recibiesen 6 ciclos de CHOP, un ciclo administrado cada 3 semanas y 6 dosis de 375 mg/m^2 de rituximab, durante un periodo de 21 semanas. El índice de respuesta global (análisis IDT) fue del 95%, con 22 RC (55%) y 16 RP (40%); resultados superiores a los índices de respuesta alcanzados con cualquiera de los regímenes por separado (26).

—*Enfermedad agresiva*: en un ensayo clínico de fase II, 33 pacientes afectados de linfoma agresivo de células B (clases D-H de la IWF), no tratado previamente, recibieron seis infusiones de rituximab (375 mg/m^2) el primer día del ciclo, en combinación con 6 dosis de CHOP administradas el tercer día del ciclo. Se obtuvo un índice de respuesta global del 94% (31/33), con 20 RC (61%), 11 RP (33%) y 2 pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento (27).

Así pues, los resultados obtenidos hasta la actualidad indican que la combinación de rituximab y CHOP es notablemente más eficaz que cualquiera de ambos tratamientos por separado, aunque aspectos tales como si la administración de CHOP debe ser simultánea o secuencial, o el número de ciclos de terapia a recibir, quedan todavía por resolver.

Tratamiento de primera línea del LNH de bajo grado/folicular

El rituximab, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, está demostrando poseer eficacia como tratamiento de primera línea.

En un estudio de fase II (28) se incluyeron 49 pacientes con linfoma folicular (clases B-D de la IWF), CD-20 positivo, no tratado previamente. Tras administrar el régimen estándar de rituximab de 375 mg/m^2 semanal, durante 4 semanas, se obtuvo una respuesta del 69%, con un índice de RC del 20%. Posteriormente se llevó a cabo un estudio similar con pacientes no tratados afectados de cualquier linfoma de grado bajo o folicular (clases A-D de la IWF) (29).

En relación al uso del rituximab como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia, cabe citar el estudio realizado por Czuczman y cols., al que nos hemos referido anteriormente.

Tratamiento del LNH de grado intermedio y alto

En un estudio multicéntrico, Coiffier y cols. (30) evaluaron la eficacia del rituximab para el tratamiento de pacientes afectados de LNH CD-20 positivo, de grado intermedio o alto (clases D-H de la IWF). Se aleatorizaron 54 pacientes (9 no tratados previamente y 45 refractarios al tratamiento previo) para recibir 8 dosis semanales de 375 mg/m^2 (grupo A, n=28) o bien una dosis inicial de 375

mg/m² seguida de 7 dosis semanales de 500 mg/m² (grupo B, n=26). Los pacientes fueron evaluados a los 2 meses de finalizar el tratamiento con rituximab, observándose 5 RC y 12 RP, no habiendo diferencias entre ambas ramas del ensayo. El índice de respuesta global (según análisis IDT) fue del 31%, un 9% de RC y un 22% de RP. La mediana del tiempo hasta la progresión en los 17 pacientes que respondieron fue superior a los 246 días.

La eficacia del rituximab en monoterapia también se ha examinado en 87 pacientes con linfoma de células del manto (anteriormente incluido en la clase E de la clasificación IWF, en la actualidad se reconoce como una entidad distinta en la clasificación REAL) tratado o sin tratar previamente (31). La mayoría de pacientes recibieron cuatro dosis de 375 mg/m² de rituximab una vez a la semana, cuatro pacientes recibieron ocho dosis y nueve recibieron 8 dosis de 500 mg/m² cada una. El índice de respuesta global fue del 34% (30/87) o del 37% (14% de RC), teniendo en cuenta que sólo fueron evaluables 81 pacientes.

Vose y cols. (27), en el estudio ya indicado anteriormente, evaluaron la eficacia del rituximab en combinación con CHOP en este tipo de pacientes.

En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos con el rituximab como tratamiento de otras patologías también caracterizadas por la expresión del antígeno CD20, como son: leucemia linfocítica crónica, trastornos linfoproliferativos después del trasplante, enfermedad mínima residual o "purgin in vivo". Los resultados parecen ser alentadores.

Trastuzumab (Herceptin®)

El trastuzumab es un AcM humanizado específico para el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). El receptor HER-2 es una quinasa de tirosina transmembrana de 185 kD implicada en el control del crecimiento y división celular.

La sobreexpresión del receptor HER-2 puede inducir resistencia de las células tumorales a la acción inhibitoria de la proliferación tumoral de los macrófagos, lo que ocurre aproximadamente en un 30% de los cánceres de mama invasivos, así como en otras enfermedades malignas, tales como los adenocarcinomas ováricos, pulmonares, gástricos y salivares. El trastuzumab se une al receptor HER-2, inhibiendo el crecimiento tumoral, así como mediando respuestas de citotoxicidad dependientes de Acs (32-36).

—*Ensayos clínicos*: previamente a la exposición de los ensayos clínicos llevados a cabo para evaluar la eficacia de trastuzumab, cabe definir los tipos de respuesta clínica frente a la terapia del cáncer de mama (37).

- *Respuesta completa*: desaparición de todos los tumores aparentes radiográfica o visualmente.

- *Respuesta parcial*: reducción igual o superior al 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.

- *Respuesta mínima*: reducción del 25-50% en los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.

- *Enfermedad estable*: cambios no superiores al 25% en el tamaño de todas las lesiones mensurables.

- *Progresión de la enfermedad*: aumento igual o superior a un 25% en alguna de las lesiones mensurables o aparición de nuevas lesiones.

Trastuzumab en monoterapia

Se realizaron dos ensayos clínicos abiertos, de fase II, para evaluar la eficacia y seguridad del trastuzumab en pacientes afectas de carcinoma de mama metastásico extenso y con sobreexpresión de HER-2. El primer ensayo clínico incluyó a 46 mujeres con carcinoma de mama metastásico extenso y con sobreexpresión de HER-2, de las cuales todas excepto una, habían recibido tratamiento quimioterápico previo. Las pacientes fueron tratadas con una dosis inicial de trastuzumab de 250 mg, seguida de 10 dosis semanales de 100 mg. Las pacientes sin progresión de la enfermedad a la undécima semana, se incorporaron a la fase de mantenimiento con 100 mg de trastuzumab semanales hasta la progresión de la enfermedad. La respuesta global (respuestas completas más respuestas parciales) al finalizar el tratamiento (semana 11) fue del 11,6%. Se observó una respuesta mínima en un 4,6% de las pacientes, así como una estabilización de la enfermedad en un 32,6%. La enfermedad progresó en un 51,2% de las pacientes en las 10 primeras semanas. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en aquellas pacientes que habían entrado en la fase de mantenimiento fue de 5,1 meses (37).

Cobleigh y cols. (38) trataron a 222 pacientes con carcinoma de mama metastásico y sobreexpresión de HER-2 en el intervalo 2+ o 3+ determinado por inmunohistoquímica, cuya enfermedad había progresado después de uno o dos regímenes previos de quimioterapia. Las pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab, seguida de una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg semanal, hasta la progresión de la enfermedad. La respuesta objetiva del tumor frente al tratamiento fue determinada por un Comité independiente y ciego de Evaluación de la Respuesta (CER). El índice de respuesta global (según análisis IDT) determinado por el CER fue del 15%, identificándose 8 RC (4%) y 26 RP (11%). Un 6% adicional de las pacientes presentaron una respuesta mínima, y la enfermedad fue estable en un 29%. La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,1 meses y la mediana de la duración de la supervivencia fue de 13 meses.

Trastuzumab combinado

Los resultados de los estudios preclínicos llevados a cabo apuntaron que el trastuzumab combinado con cisplatino, doxorubicina o paclitaxel producía una acción lítica sinérgica de las células tumorales en líneas celulares de cáncer de mama (39,40); lo que motivó la realización de estudios en humanos.

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con trastuzumab y cisplatino se evaluó en un ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico, llevado a cabo con 39 mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2, mayoritariamente refractario a dos o más regímenes de tratamiento previos (41). El tratamiento consistía en una dosis inicial de trastuzumab de 250 mg, seguida de una dosis de 100 mg semanal durante 8 semanas, conjuntamente con 75 mg/m² de cisplatino los días 1, 29 y 57. Posteriormente, las pacientes que respondieron al tratamiento y aquéllas cuya enfermedad era estable recibieron terapia de mantenimiento (100 mg de trastuzumab semanales y 75 mg/m² de cisplatino cada 4 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La respuesta global fue del 24,3% (9 respuestas parciales respecto a 37 pacientes evaluables). Tres pacientes (8%) alcanzaron una respuesta mínima y la enfermedad fue estable en 6 pacientes (16%). La mediana de la duración de la respuesta en las 19 pacientes que se incluyeron en la fase de mantenimiento fue de 5,3 meses. La toxicidad fue similar a la descrita con cisplatino como agente único.

Slamon y cols. (42) realizaron un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado, de trastuzumab solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Se incluyeron 469 mujeres afectas de cáncer de mama metastásico y con sobreexpresión de HER2 en el intervalo 2+ o 3+ determinado por inmunohistoquímica, cuya enferme-

dad metastásica no había sido previamente tratada. Las pacientes se aleatorizaron para recibir quimioterapia sola o en combinación con trastuzumab (dosis inicial de 4 mg/kg seguida de una dosis semanal de 2 mg/kg hasta progresión de la enfermedad). Las pacientes que habían recibido previamente regímenes con antraciclinas fueron tratadas con paclitaxel, mientras que las otras pacientes recibieron un régimen quimioterápico que incluía una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) en combinación con ciclofosfamida (Tabla IV). Los resultados indican que los regímenes que incluían trastuzumab se asociaron a un aumento significativo de la mediana del tiempo hasta progresión de la enfermedad (8,6 vs 5,5 meses), así como a un mayor índice global de respuesta (62 vs 36,2%) que los tratamientos quimioterápicos solos.

—*Indicaciones:* el trastuzumab está indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresen HER-2:

- En monoterapia en pacientes que hayan recibido un mínimo de dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos estén contraindicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que éste no esté indicado.

- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

El trastuzumab debe ser empleado solamente en pacientes cuyos tumores tengan una sobreexpresión de HER2 en el intervalo 3+ determinado por inmunohistoquímica.

La dosis inicial de trastuzumab es de 4 mg/kg (infu-

Tabla IV. Resumen de las características y los resultados del ensayo clínico multicéntrico de fase III (42)

Número de pacientes	Régimen terapéutico	Mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (meses)	% de respuesta global
145	DOXO 60 mg/m ² o EPI 75 mg/m ² más CICLO 600 mg/m ² cada 3 semanas, durante 6 ciclos (AC)	6,5	42,1
146	Régimen AC más TRAST 4 mg/kg como dosis de inicio seguida de 2mg/kg semanales (AC+T)	9,0	64,9
89	PACLI 175 mg/m ² cada 3 semanas, durante 6 ciclos (P)	4,2	25
89	Régimen P más TRAST 4 mg/kg como dosis de inicio seguida de 2mg/kg semanales (P+T)	7,1	57

DOXO= doxorubicina; EPI= epirubicina; TRAST= trastuzumab; PACLI= paclitaxel.

sión de 90 min), seguida de una dosis semanal de 2 mg/kg (infusión 30 min), comenzando una semana después de la dosis inicial y hasta progresión de la enfermedad (43).

—*Farmacocinética*: los datos farmacocinéticos de que se dispone son limitados. Las concentraciones de trastuzumab en equilibrio determinadas en los ensayos clínicos fueron de 53 mg/ml y las concentraciones máximas medias tras 8 semanas de tratamiento se estiman en aproximadamente 100 mg/ml, alcanzándose a las 20-32 semanas. El volumen de distribución del fármaco es aproximadamente el volumen sérico 44 ml/kg. En los ensayos clínicos en los que se emplearon dosis de inicio de 4 mg/kg, seguidas de dosis semanales de 2 mg/kg, se determinó una media de semivida de 5,8 días (rango 1 a 32). El aclaramiento medio del trastuzumab fue de 5,15 mg/kg/día, disminuyendo al aumentar la dosis. Su metabolismo y excreción no están bien definidos (43,44).

—*Efectos adversos*: en general, la terapia con trastuzumab es bien tolerada. Los efectos adversos más comunes son los relacionados con la infusión (principalmente fiebre y escalofríos) apareciendo en un 40% de los pacientes durante la primera infusión. Otras reacciones relacionadas con la infusión son: náuseas, vómitos, dolor en la localización tumoral, dolor de cabeza, vértigos, disnea, hipotensión, exantema y astenia. Los primeros datos de seguridad publicados una vez comercializado el fármaco, describieron una incidencia del 0,002% (62 pacientes de un total de 25.000) de efectos adversos graves, incluyendo reacciones de hipersensibilidad, reacciones relacionadas con la infusión y eventos pulmonares (síndrome disneico agudo del adulto, anafilaxis, y muerte al cabo de 24 horas de la infusión). La mayoría de casos fatales fueron asociados a una disfunción pulmonar preexistente, por lo que se recomienda extremar las precauciones al administrar el fármaco en este tipo de pacientes. Cabe destacar que el efecto adverso más importante del trastuzumab es la cardiotoxicidad, la cual se ve potenciada cuando se administra en combinación con quimioterapia (antraciclinas o ciclofosfamida). Aunque el mecanismo de la cardiotoxicidad asociada al trastuzumab es desconocido, se ha postulado que la presencia de receptores HER-4 en el miocardio (45), así como la baja expresión del gen HER-2 en los miocitos cardiacos (46), son factores que contribuyen a dicha toxicidad. Se estudiaron 1.024 pacientes que habían recibido trastuzumab en ensayos clínicos para caracterizar la disfunción cardiaca asociada al fármaco. En esta evaluación se definió como disfunción cardiaca la presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 10% sin síntomas o del 5% con síntomas. Se observó disfunción cardiaca en un 9,5% de los pacientes, siendo la incidencia del 28% en aquellos pacientes que recibieron el fármaco en combinación con antraciclinas o ciclofosfamida. Así pues, se recomienda realizar un examen cardiaco basal

antes de iniciar la terapia con trastuzumab, así como controlar la función cardiaca durante todo el tratamiento (32,43).

Se incluye en la categoría B de la FDA durante el embarazo (47).

—*Usos potenciales*:

Monoterapia de primera línea

Ciento catorce pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, no tratadas previamente con quimioterapia por su enfermedad avanzada (estadio IV) fueron incluidas en un estudio de fase II de dosis-respuesta con el trastuzumab como agente único, para el tratamiento de primera línea de dicha enfermedad (48). Las pacientes se aleatorizaron para recibir un régimen semanal de dosis altas (dosis inicial 8 mg/kg, seguida de 4 mg/kg) o estándar (dosis inicial 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg) de trastuzumab, hasta la progresión de la enfermedad. Después de una mediana de seguimiento de 19 meses, 111 pacientes eran evaluables para la respuesta. El índice de respuesta global fue del 26%, incluyendo 7 RC y 20 RP en la población de pacientes IDT, no habiendo diferencias notables entre ambos grupos. Otras 13 pacientes manifestaron enfermedad estable durante >6 meses. La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 18,8 meses en todas las pacientes evaluables que respondieron al tratamiento. La mediana de duración de la supervivencia estimada en todas las pacientes incluidas en el estudio fue de 24 meses. Así pues, cabe considerar el trastuzumab como una buena y nueva opción para el tratamiento de primera línea de las mujeres con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo.

Combinación con quimioterapia

—*Trastuzumab más paclitaxel semanal*: en un estudio de fase II en 95 pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo y negativo, se evaluó la eficacia y la seguridad de trastuzumab más paclitaxel, administrados semanalmente (49). El trastuzumab fue administrado a dosis estándar y el paclitaxel a una dosis de 90 mg/m². El índice de respuesta obtenido fue del 83% en las pacientes HER-2 positivo, frente al 45% en las pacientes HER-2 negativo. El perfil de toxicidad fue similar al del paclitaxel cuando se administra como agente único, siendo la neuropatía el efecto adverso principal.

Cabe mencionar un segundo ensayo clínico, donde también se evaluó un régimen semanal de trastuzumab a dosis estándar más 80 mg/m² de paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico (50). Los resultados indican un índice de RC del 16%, y de RP del 11%, para las 14 pacientes evaluables.

Estos primeros ensayos permiten concluir que la asociación del trastuzumab y el paclitaxel, administrados

semanalmente, demuestra una actividad significativa en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo.

—*Trastuzumab más docetaxel*: en la actualidad se están llevando a cabo estudios en fase II para investigar la eficacia y seguridad del trastuzumab en combinación con el docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo (51-53). Los resultados preliminares parecen indicar una buena respuesta y una buena tolerancia a este régimen.

—*Trastuzumab más vinorelbina*: Burstein y cols. (54) han llevado a cabo un estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de estos fármacos en terapia de primera/tercera línea, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo. El trastuzumab fue administrado según la pauta estándar, mientras que la dosis de vinorelbina administrada fue de 25 mg/m² semanal, a partir de la segunda semana de tratamiento, ajustándola según mielosupresión. El índice de respuesta global fue del 75%, siendo del 84% en las pacientes tratadas en primera línea y del 80% en las pacientes con sobreexpresión de HER2 en el intervalo 3+ determinado por inmunohistoquímica. La terapia fue bien tolerada, siendo la mielosupresión el acontecimiento adverso principal. Los resultados positivos de este estudio están en concordancia con el sinergismo de ambos fármacos demostrado *in vitro* en estudios preclínicos.

El trastuzumab también está siendo estudiado para el tratamiento de otras enfermedades caracterizadas por una sobreexpresión de HER-2, como por ejemplo el carcinoma ovárico.

Alemtuzumab = Campath-1 H (Campath®)

El campath-1H es un AcM humanizado dirigido frente al Ag CD-52. El Ag CD-52, cuyas funciones no están todavía esclarecidas, está compuesto por 12 aminoácidos glicosilfosfatidil inositol unidos a una glucoproteína y se expresa abundantemente (hasta 5x10⁵ moléculas por célula) en todos los linfocitos (B y T) y monocitos humanos, pero no en las células hematopoyéticas pluripotenciales (55). Cabe destacar que previamente a la existencia del AcM humanizado (más eficaz y menos tóxico), se sintetizaron el campath-1G y el campath-1M, cuyo origen es la rata, y con los que se llevaron a cabo los primeros estudios. En la actualidad el nombre de campath-1 designa a esta familia de AcMs, aunque el único que se utiliza en clínica y que ha sido recientemente aprobado por la FDA es el campath-1H (56).

—*Ensayos clínicos*: los estudios iniciales utilizaron un amplio intervalo de dosis de campath-1G y campath-1M para tratar a 20 pacientes afectados de enfermedades malignas de células B, incluyendo LNH, leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia linfocítica aguda (LLA) (57). Se

observó que los AcMs hacían disminuir el número de células sanguíneas malignas de la médula ósea y del bazo, pero su efecto no era apreciable a nivel de los ganglios linfáticos o sitios extraganglionares de la enfermedad.

El campath-1H ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las LLC. En un ensayo clínico de fase II, 29 pacientes con LLC previamente tratados con quimioterapia (8 pacientes en recaída y 21 pacientes refractarios al tratamiento), fueron tratados con 30 mg de campath-1H, tres veces por semana, durante un periodo máximo de 12 semanas. El índice de respuesta global fue del 42% (38 RP y 4% RC). Las células tumorales de sangre periférica desaparecieron en 28 de los 29 pacientes tratados (97%), el 36% obtuvieron RC en médula ósea, en un 32% se resolvió completamente la esplenomegalia pero, sólo en dos pacientes (7%) se resolvió la linfadenopatía (58).

Ferrajoli y cols. (59) realizaron un ensayo clínico de fase II en 48 pacientes con diversas enfermedades hematológicas, los cuales (excepto uno) no habían respondido al tratamiento previo. Las dosis de campath-1H administradas por vía intravenosa fueron de 3 mg el día 1, 10 mg el día 2 y 30 mg el día 3; posteriormente los pacientes recibieron la dosis de 30 mg, tres veces por semana, durante 14 semanas. El índice de respuesta total fue del 33% (Tabla V).

En un estudio piloto ya completado, llevado a cabo en 93 pacientes afectados de LLC refractaria al tratamiento inicial con fludarabina, el campath-1H alcanzó una respuesta objetiva del 33% (31 de 93 pacientes), considerando las respuestas completas y parciales, basándose en los criterios establecidos en 1996 por el National Cancer Institute Working Group. La mediana de la duración de la respuesta fue de 7 meses (60).

—*Indicaciones*: el campath-1H está indicado, y recientemente aprobado por la FDA, para el tratamiento de pacientes con LLC de células B, refractaria al tratamiento con agentes alquilantes y fludarabina (fármaco de tercera línea). El campath-1H se administra a una dosis de mantenimiento de 30 mg por vía intravenosa, tres veces por semana, durante 12-14 semanas; siendo indispensable hacer un escalado de dosis inicial (3 mg y 10 mg) para minimizar los efectos adversos relacionados con la primera dosis. Hay estudios que demuestran que la administración subcutánea del fármaco en este tipo de pacientes es igual de eficaz y mejor tolerada (61).

—*Farmacocinética*: no se dispone de información suficiente.

—*Efectos adversos*: los efectos adversos más comunes descritos son los relacionados con la infusión (fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, disnea y broncoespasmos), especialmente tras la primera dosis, disminuyendo sustancialmente la incidencia a lo largo del tratamiento. Se han descrito anemia, neutropenia y trombocitopenia como toxicidad hematológica. Existe un importante riesgo de infección, generalmente por microorganismos oportunistas, en los pacientes tratados con campath-1H (aproximadamente un 50% de la población

Tabla V. Índices de respuesta al tratamiento con Campath-1H (59)

Enfermedad hematológica	Número de pacientes	Régimen terapéutico	RC	RP	% de respuesta global
LLC de células B (refractaria al tratamiento)	29		1	5	16
Leucemia prolinfocítica de células B	4	Campath-1h 3 mg el día 1, 10 mg el día 2, 30 mg el día 3;	0	2	50
Linfoma de zona marginal	2	posteriormente 30 mg,	0	2	100
Linfoma de células del manto	2	tres veces por semana,	0	0	0
Micosis fungoide	5	durante 14 semanas	0	1	20
Leucemia prolinfocítica de células T	3		2	0	67
Linfoma linfogranular	2		0	0	0
Linfoma de células T periférico	1		0	0	0

tratada) (62). Por esta razón, en algunos de los ensayos realizados (60,61), se administraron cotrimoxazol y famciclovir como agentes profilácticos.

Edrecolomab

El edrecolomab es un AcM murino que reconoce el Ag CO17-1A que se expresa en grandes concentraciones en tumores gastrointestinales, en el tracto gastrointestinal fetal, y en menor proporción en la mucosa gastrointestinal normal; así pues, es un Ag asociado a tumores (63). Los datos preclínicos y de estudios *in vitro* constatan que el edrecolomab desencadena una respuesta de citotoxicidad celular dependiente de Ac, como principal mecanismo de acción antitumoral.

—*Ensayos clínicos:* en un estudio aleatorizado llevado a cabo con 189 pacientes afectados de cáncer colorrectal en estadio C de Dukes, la administración de edrecolomab como terapia adyuvante alargó la supervivencia así como el tiempo de remisión de la enfermedad. Todos los pacientes tenían menos de 70 años, tenían una puntuación de Karnofsky superior al 50% y habían sido sometidos a intervención quirúrgica dos semanas antes de incluirse en el ensayo. Noventa y nueve pacientes se asignaron aleatoriamente al tratamiento con edrecolomab, mientras que los 90 restantes constituyeron el grupo control (sin tratamiento posterior a la intervención quirúrgica). Al cabo de 7 años de seguimiento, el edrecolomab había reducido el riesgo relativo de mortalidad en un 32%, así como el índice de recurrencias en un 23% (según análisis IDT) (64,65).

Se han llevado a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III para evaluar la eficacia y seguridad del edrecolomab como tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). En ambos se administró edrecolomab en combinación con quimioterapia (5- fluorouracilo/ácido folínico) vs quimioterapia sola, añadiendo, en uno de ellos, un tercer brazo tratado sólo con edrecolomab. El edrecolomab en monoterapia también está siendo estudiado para el tratamiento adyuvante

post-resección del cáncer de colon estadio II, y en combinación con quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes afectados de cáncer rectal estadio II o III (66-68). Si bien, hasta el momento, los resultados de los ensayos realizados sugieren una eficacia limitada del edrecolomab (tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia) en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, su papel aún está por definir.

El edrecolomab no ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento del cáncer pancreático, pero parece ser que los resultados de un pequeño ensayo clínico de fase I en pacientes con cáncer de mama avanzados son más alentadores (63).

—*Indicaciones:* el edrecolomab está indicado, aunque no aprobado por la FDA, como terapia adyuvante post-operatoria en el carcinoma colorrectal estadio C de la clasificación de Dukes. Se administra una dosis inicial de 500 mg, a las 2-6 semanas después de la cirugía, y posteriormente 4 dosis de mantenimiento de 100 mg al mes.

—*Farmacocinética:* los datos farmacocinéticos de que se dispone son limitados. El edrecolomab tiene un perfil farmacocinético monocompartmental, una semivida de eliminación que oscila entre 15-25 h y un volumen de distribución de 5 L (69).

—*Efectos adversos:* se han descrito reacciones adversas en aproximadamente un 37% de los pacientes incluidos en los diversos ensayos. Éstas han sido de leves a moderadas y generalmente relacionadas con la velocidad de infusión. Los síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) han sido los más frecuentes, seguidos de fiebre, escalofríos, exantema, prurito, hipotensión, broncoespasmos y taquicardia. En general, el edrecolomab es un fármaco bien tolerado.

Cetuximab

El cetuximab es un AcM quimérico cuyo antígeno diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermic Growth Factor*, EGF). Este receptor es una glucoproteína transmembrana de 170 kD, con actividad

tirosinquinasa, cuya activación mediante la unión del EGF está relacionada con la transducción de señales mitogénicas celulares (70). Se ha descrito una elevada expresión de estos receptores en muchos tumores epiteliales (71), así como se ha correlacionado su sobreexpresión con un peor pronóstico de dichas enfermedades malignas (72). Se ha demostrado que el cetuximab actúa inhibiendo el crecimiento de las células tumorales que sobreexpresan este tipo de receptores (73).

—*Ensayos clínicos:* el perfil de seguridad y tolerabilidad del cetuximab combinado con radioterapia se estudió en dos ensayos clínicos de fase I (74,75). El primer ensayo se realizó con 12 pacientes, previamente no tratados, afectados de cáncer avanzado escamoso de cabeza y cuello (estadios III y IV). Los pacientes recibieron una dosis inicial de cetuximab de 100, 200, 400 o 500 mg/m², seguida de una dosis semanal de mantenimiento de 100, 200 o 250 mg/m². Paralelamente recibieron tratamiento radioterápico convencional. Los cuatro pacientes que finalizaron la terapia respondieron (1 RC y 3 RP). En el segundo ensayo se incluyeron a 16 pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (no resecable) (13 pacientes en estadio IV y 3 en estadio III). Los pacientes fueron tratados concomitantemente con cetuximab (dosis inicial de 100-500 mg/m², dosis de mantenimiento semanales de 100-250 mg/m²) y radioterapia (una o dos veces al día). De los 15 pacientes evaluables, 14 presentaron una RC (93%).

Baselga y cols. (73) evaluaron (en tres ensayos clínicos sucesivos), la farmacocinética y la toxicidad del cetuximab en 52 pacientes con tumores epiteliales primarios o recurrentes, en estadio III o IV, y con sobreexpresión del receptor del EGF. Los pacientes fueron tratados con cetuximab a dosis comprendidas entre 5-400 mg/m² (13 pacientes en dosis única, 17 pacientes con dosis semanales múltiples y 22 pacientes con dosis semanales múltiples en combinación con 60 mg/m² de cisplatino mensuales). En todos los pacientes se observó una estabilización de la enfermedad. En el grupo tratado con cetuximab y cisplatino, 2 de los 13 pacientes que recibieron una dosis de cetuximab >50 mg/m² y que completaron el tratamiento presentaron una RP. Paralelamente, se realizó un ensayo clínico de fase I de escada de dosis de cetuximab en combinación con cisplatino. Once pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente fueron tratados con cetuximab (dosis inicial de 100-500 mg/m², dosis de mantenimiento semanales de 100-250 mg/m²) en combinación con 100 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas. Se observaron 3 RP y 1 RC entre los 7 pacientes evaluables (76). Todos los ensayos descritos destacan el buen perfil de seguridad y tolerancia del fármaco, tanto solo, como combinado con radioterapia o cisplatino. En la actualidad están en curso ensayos clínicos de fase II/III en este tipo de pacientes.

El tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas

avanzado con cetuximab en combinación con gemcitabina ha sido estudiado en un ensayo clínico de fase II. Se incluyeron 41 pacientes afectados de cáncer de páncreas avanzado previamente no tratado, y se trataron con cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m², seguida de dosis semanales de mantenimiento de 250 mg/m²) y gemcitabina (dosis semanales de 1.000 mg/m², durante 7 semanas). Después de dos ciclos de terapia, 5 pacientes (12%) presentaron una RP, y en 16 pacientes (39%) la enfermedad permaneció estable o hubo una respuesta mínima. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 16 semanas (77). Asimismo, Saltz y cols. (78) realizaron un ensayo clínico de fase II, en el que 121 pacientes afectados de cáncer colorrectal, con sobreexpresión del receptor de EGF y refractario al tratamiento a 5-fluorouracilo e irinotecan, fueron tratados con cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m², seguida de dosis semanales de mantenimiento de 250 mg/m²) en combinación con irinotecan (a la misma dosis que el tratamiento que había fracasado). Veintiún pacientes (17%) respondieron parcialmente al tratamiento, siendo la mediana del tiempo de su duración de 84 días. En 37 (31%) de los pacientes restantes se obtuvo una respuesta mínima o la estabilización de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos efectuados con más de 500 pacientes, indican una gran efectividad del cetuximab, especialmente en combinación con quimioterapia o radioterapia.

—*Indicaciones:* el cetuximab, en monoterapia o combinado, estaría indicado para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de recto y cáncer pancreático (en general, tumores humanos que sobreexpresen el receptor del EGF).

—*Farmacocinética:* se ha realizado un estudio farmacocinético en 33 pacientes que recibieron infusiones de 5 a 400 mg/m² de cetuximab en 10 a 120 min. El análisis no compartimental demostró que el aclaramiento total del fármaco disminuye al aumentar la dosis. No se observaron cambios significativos en el aclaramiento a las dosis de 200 y 400 mg/m², y la eliminación era de orden cero durante las primeras 96 h después de la administración de 400 mg/m² de cetuximab. Los parámetros poblacionales estimados fueron: Vmax= 0,053 mg/kg/h, Vd= 57,2 mL/kg, Km= 410 nM. De estos datos se desprende que con la administración de una dosis inicial de 500 mg/m², seguida de dosis semanales de 250 mg/m², se consigue una saturación continua del aclaramiento del fármaco en la mayoría de los pacientes tratados (79).

—*Efectos adversos:* el cetuximab presenta un aceptable perfil de seguridad, siendo las reacciones adversas más frecuentes las siguientes: fiebre, exantema, astenia, elevación de las transaminasas, toxicidad dérmica (acné, dermatitis seborreica). No se ha encontrado toxicidad dependiente de la dosis ni relacionada con la readministración del fármaco.

Tositumomab

El AcM anti-B1 es un AcM murino frente al Ag CD-20 cuyo desarrollo ha sido paralelo al del rituximab. Se ha descrito que, al igual que el rituximab, el anti-B1 actúa induciendo respuestas de citotoxicidad dependientes de Ac y apoptosis (80). El tositumomab, nombre que recibe el AcM anti-B-1 marcado con I-131, se ha estudiado extensamente como fármaco radioinmunoterápico selectivo en linfomas de células B.

—*Ensayos clínicos:* Kaminski y cols. (81) han publicado recientemente los resultados actualizados de un ensayo clínico de fase I/II llevado a cabo en 59 pacientes afectados de LNH en recaída o refractario a quimioterapia que fueron tratados con tositumomab. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento del fármaco, se administró inicialmente una dosis dosimétrica de 10 mg de anti-B1 marcado con aproximadamente 5 mCi de I-131, para calcular su cinética de eliminación según métodos ya validados. En los primeros 25 pacientes se evaluó si la administración de una dosis de AcM no marcado, previa a la dosis dosimétrica, optimizaba la biodistribución y la acción del fármaco. Los resultados fueron positivos, de manera que los 34 pacientes restantes recibieron una dosis de 475 mg de anti-B1 antes de la dosis dosimétrica. La dosis terapéutica, dosis calculada para administrar 75 cGy de irradiación corporal total (dosis máxima tolerada), se administró de 7 a 14 días después de la dosis dosimétrica. Cuarenta y dos (71%) de los 59 pacientes respondieron; 20 (34%) fueron RC. Treinta y cinco (83%) de los 42 pacientes que respondieron presentaron un LNH de bajo grado o transformado vs una respuesta del 41% (7 pacientes de 17) en LNH de novo de grado intermedio. La mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad de los 42 pacientes que respondieron fue de 12 meses, siendo de 20,3 meses en aquellos que presentaron RC. Siete pacientes se mantienen en RC después de 3 a 5,7 años. De los dieciséis pacientes que recibieron una segunda dosis debido a la progresión de la enfermedad, 9 respondieron dándose 5 RC.

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico de fase II para evaluar la eficacia, la metodología dosimétrica y la seguridad del tositumomab en 47 pacientes afectados de LNH de bajo grado o transformado, en recaída o refractario al tratamiento. Se administró una dosis dosimétrica de 450 mg del anti-B1, seguida de una dosis de 35 mg (5 mCi) de tositumomab. La dosis terapéutica de 75 cGy de irradiación corporal total (atenuada a 65 cGy en casos de plaquetopenia) se administró de 7 a 14 días después de la dosis dosimétrica. El índice de respuesta global fue del 57% en pacientes con LNH de bajo grado (15 pacientes (32%) en RC), y del 60% (5 pacientes (50%) en RC) en LNH transformado de bajo grado. La mediana del tiempo de duración de la respuesta fue de 9,9 meses (82).

En un ensayo piloto multicéntrico, de fase III, se administró tositumomab a 60 pacientes afectados de LNH de bajo grado (58%) o de LNH transformado (40%), en recaída o refractario al tratamiento. Los pacientes fueron tratados según el esquema descrito anteriormente. El índice de respuesta global fue del 67% (un 17% de RC y un 50% de RP) (7,83).

—*Indicaciones:* el tostitumomab ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con LNH en recaída, o refractarios al tratamiento quimioterápico convencional. En la actualidad todavía no está aprobado su uso por la FDA.

—*Farmacocinética:* en la mayoría de pacientes el fármaco presenta una buena distribución; siendo absorbida por el tumor el 0,01% (aproximadamente) de la dosis inyectada por gramo de tejido tumoral. El tiempo de semivida oscila entre 36 y 48 h (84).

—*Efectos adversos:* los efectos adversos que limitan la dosis del tostitumomab son los hematológicos. En la mayoría de pacientes se produce mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia) después de la infusión, así como un aumento de la incidencia de infecciones secundarias a la mielosupresión. Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes, probablemente relacionadas con la infusión, incluyen fatiga, náuseas, vómitos, prurito, exantema y elevación de la TSH. Se observaron respuestas HAMA en un 14%-17% aproximadamente de los pacientes tratados (81,84).

Ibritumomab Tiuxetan

El ibritumomab tiuxetan Y-90 (IDEC-Y2B8) es un fármaco compuesto por un AcM IgG1 kappa murino que se une covalentemente al tiuxetan (MX-DTPA), molécula responsable de la quelación del radioisótopo itrio-90. El Ac tiene especificidad por el mismo epítipo del Ag CD-20 que el rituximab, su AcM quimérico no marcado (85).

—*Ensayos clínicos:* en un ensayo clínico de escalada de dosis de fase I/II se administró una dosis única (entre 13,5 y 50 mCi) de ibritumomab tiuxetan a 18 pacientes afectados de LNH en recaída. Los pacientes recibieron una dosis de AcM no marcado previa a la infusión del fármaco, constatándose una mejora de su biodisponibilidad. El índice de respuesta global después de la administración de una única dosis del fármaco fue del 72% (6 RC y 7 RP) y la mediana del tiempo de duración de la respuesta fue de 6 meses (86). En un segundo ensayo clínico de escalada de dosis de fase I/III, se trataron 51 pacientes afectados de LNH de grado bajo/intermedio, en recaída, o refractario al tratamiento y pacientes afectados de LNH de células del manto, para determinar la dosis máxima tolerada de ibritumomab tiuxetan. Se administró rituximab como AcM no marcado previamente a la infusión del fár-

maco. La dosis máxima tolerada fue de 0,4 mCi/kg (0,3 mCi/kg en pacientes con trombocitopenia preexistente). El índice global de respuesta obtenido fue del 67% (26% RC, 41% RP), siendo mayor (82%) en el grupo de pacientes afectos de LNH de bajo grado. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad y de la duración de la respuesta fueron de 12,9 meses y 11,7, respectivamente, en los pacientes que respondieron al tratamiento (87). En la actualidad se está llevando un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de fase III, para comparar la eficacia y seguridad de ibritumomab tiuxetan vs rituximab en 143 pacientes afectos de LNH en recaída o refractario al tratamiento. Aunque los resultados todavía no están disponibles, Witzig y cols. (88) en un primer análisis realizado con 90 pacientes, describen una respuesta del 80% en los pacientes tratados con ibritumomab tiuxetan vs una respuesta del 44% en los pacientes tratados con rituximab.

—*Indicaciones:* el ibritumomab tiuxetan está siendo investigado para el tratamiento de LNH de células B de bajo grado, folicular o transformado, refractario o en recaída, así como en LNH folicular refractario al tratamiento con rituximab (83).

—*Farmacocinética:* no se dispone de suficiente información sobre el comportamiento farmacocinético del ibritumomab tiuxetan.

—*Efectos adversos:* los principales efectos adversos del fármaco son hematológicos (50%), siendo la trombocitopenia el más común. En general, la toxicidad hematológica se presenta transitoriamente, es reversible y se correlaciona con el grado de infiltración tumoral a nivel medular y con el recuento inicial de plaquetas. Se han descrito infecciones oportunistas secundarias al tratamiento con el fármaco. Al igual que en la mayoría de los tratamientos con AcMs pueden darse reacciones adversas relacionadas con la infusión (escalofríos, fiebre, etc.). Se han observado respuestas HAMA/HACA en un 2-4% de los pacientes tratados.

Gemtuzumab Ozogamicina (Mylotarg®)

El gemtuzumab ozogamicina es un AcM humanizado anti CD-33 que ha sido conjugado con la calicheamicina, un potente antibiótico citotóxico. En más del 80% de los pacientes afectos de leucemia mieloide aguda (LAM), las células blásticas leucémicas expresan el Ag CD-33, siendo su expresión nula en las células madre hematopoyéticas. El gemtuzumab ozogamicina se une al Ag CD-33 de la superficie de las células CD-33 positivas y es internalizado. Una vez dentro de la célula, y con un aumento del pH, la calicheamicina se desprende del Ac convirtiéndose en una molécula reactiva que daña el ADN, causando la muerte celular.

—*Ensayos clínicos:* se han llevado a cabo tres ensa-

yos clínicos abiertos de fase II para demostrar la eficacia del gemtuzumab ozogamicina en el tratamiento de pacientes con LAM en primera recaída. Voliotis y cols. (89) resumen los resultados obtenidos en los ensayos anteriormente citados. Se incluyeron un total de 142 pacientes que recibieron 2 dosis del fármaco de 9 mg/m² por vía intravenosa (en infusión de 2 h), administradas con 2 semanas de diferencia. El índice de RC en el grupo de pacientes menores de 60 años fue del 34% (21/62) y del 26% (21/80) en el grupo de pacientes mayores de 60 años, siendo la respuesta global del 30% (42/142). La mediana del tiempo de supervivencia fue de 5,9 meses a partir del inicio del tratamiento. De los 42 pacientes que respondieron, 19 recibieron tratamiento (trasplante de médula ósea o quimioterapia) post-remisión. Seis de los 23 pacientes restantes (26%) se mantienen todavía libres de enfermedad.

—*Indicaciones:* el gemtuzumab ozogamicina ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la LAM en pacientes en primera recaída, mayores de 60 años y que no puedan tolerar la quimioterapia convencional. El tratamiento consiste en 2 dosis de 9 mg/m² por vía intravenosa (en infusión de 2 h), administradas con 2 semanas de diferencia.

—*Farmacocinética:* los datos farmacocinéticos de que se dispone son limitados. Se ha descrito una semivida de eliminación de 45 a 60 h administrando dosis de 9 mg/m².

—*Efectos adversos:* los principales efectos adversos son la trombocitopenia y la neutropenia (a menudo de grado IV). Frecuentemente se describe un síndrome post-infusión caracterizado por fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y ocasionalmente hipotensión o disnea. El gemtuzumab ozogamicina también se ha asociado a alteraciones de las enzimas hepáticas, síndrome de lisis tumoral y elevaciones de la creatinina (90,91).

CONCLUSIONES

El futuro del tratamiento del cáncer con AcMs parece esperanzador. El rituximab y el trastuzumab han adquirido un papel importante en el tratamiento del linfoma y del cáncer de mama, respectivamente. Paralelamente, los resultados de los ensayos clínicos con fármacos radioinmunoconjugados apuntan hacia una inminente aprobación de su uso, ampliando así el arsenal terapéutico para el tratamiento de los linfomas.

Si bien estos fármacos han demostrado su eficacia, son necesarios estudios de seguridad a largo plazo, así como evaluaciones de la relación coste-efectividad, comparando con opciones terapéuticas equivalentes, para acabar de definir su papel en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Monoclonal antibody-directed cytotoxic therapy provides hope for the future. *Drug & Ther Perspect* 2000; 9 (2): 91-90. <http://www.medscape.com/adis/DTP/2000/v16.n02/dtp1602/dtp1602.02-01.html>.
2. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science* 2000; 287: 1969-73.
3. Erlich P. On immunity with specific reference to cell life. *Proc R Soc Lond* 1900; 66: 424.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 236: 495.
5. Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Seminars in Oncology* 1999; 26(5): 43-51.
6. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet* 2000; 355(9205): 735-40.
7. Mocharnuk R, Horning SJ. Oncology treatment updates—Monoclonal antibodies for hematologic malignancies: current options, future directions. <http://www.medscape.com/Medscape/oncology/TreatmentUpdate/2000/tu06/public/toc-tu06.html>.
8. Jain RK. Transport of molecules across tumour vasculature. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 6: 559-93.
9. García-Conde J, Benet I. Tratamiento de los linfomas con anticuerpos monoclonales. *Revisión en Cáncer* 1999; 4: 153-65.
10. Rowe PM. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Lancet* 1994; 344(8932): 1288.
11. Nossal GJV. Minimal residual disease as the target for immunotherapy of cancer. *Lancet* 1994; 343: 1172-3.
12. Vitetta ES, Uhr JW. Monoclonal antibodies as agonists: an expanded role for their use in cancer therapy. *Cancer Research* 1994; 54: 5301-9.
13. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15: 450-4.
14. Gopal AK, Press OW. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 445-50.
15. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-66.
16. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3266-74.
17. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CAA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-95.
18. Piro L, White CA, Grillo-López AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 655-61.
19. Davis T, White CA, Grillo-López AJ, et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1851-7.
20. Davis T, Levy R, White CA, et al. Rituximab: phase II (PII) retreatment (ReRx) study in patients (pts) with low-grade or follicular (LG/F) NHL. *Blood* 1998; 92: Abstract 414a.
21. McLaughlin P, Hagemeister FB, Grillo-López AJ. Rituximab in indolent lymphomas: the single-agent pivotal trial. *Semin Oncol* 1999; 26(5): 79-87.
22. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, et al. Association of serum rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 995-1001.
23. Wood AM. Rituximab: an innovative therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58(3): 215-32.
24. Mabthera (rituximab). Monografía de producto. Roche Farma.
25. Rituximab (Drug Evaluations). Drugdex® Information System, vol.106. Micromedex Healthcare Series; 2000.
26. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 268-76.
27. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 389-97.
28. Solal-Celigny P, Brousse M, Eftekhari P, et al. Rituximab as first-line treatment of follicular lymphoma (FL) patients with a low-tumor burden-. Preliminary results of a phase II trial (M39006). *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl3): 130.
29. Gutheil JC, Rodríguez R, Saleh F, et al. Phase II of rituximab (rituxan) in patients with previously untreated low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 3): 460.
30. Coiffier B, Haioun C, Ketterer M, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927-32.
31. Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 1): 117-21.
32. Treish I, Schwartz R, Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 2063-76.
33. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
34. Pastorino U, Sozzi G, Miozzo M, et al. Genetic changes in lung cancer. *J Cell Biochem* 1993; 17F (suppl): 237-48.
35. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1034-8.
36. Press MF, Pike MC, Hung G, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994; 54: 5675-82.
37. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of week intravenous recombinant humanized anti-p185HER-2 monoclonal antibody in patients with HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-44.
38. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2639-48.
39. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for the treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241-51.
40. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58: 2825-31.
41. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER-2 monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2659-71.
42. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomised, multinational controlled Phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 98a. Abstract.
43. Herceptin (trastuzumab). Monografía de producto. Roche Farma.
44. Tokuda Y, Watanabe T, Omura Y, et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 1419-25.
45. Anon. Herceptin metastatic breast cancer effect rivals Taxol- ASCO discussant. *The Pink Sheet*, May 25, 1998a; 60(21): 23.
46. Pegram M. Trastuzumab. *BioDrugs* 1999; 12(2):136-8. Editorial.
47. Trastuzumab (Drug Evaluations). Drugdex® Information System, vol.106. Micromedex Healthcare Series; 2000.
48. Vogel CL, Cobleigh M, Tripathy D, et al. First-line, non-hormonal treatment of women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin (trastuzumab, humanized anti-HER2 antibody). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: abstract 275.
49. Seidman AD, Fornier M, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and

- paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by her2 immunophenotype (IHC) and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2587-95.
50. Yeung K, Gupta R, Haidak D, et al. Weekly (W) Herceptin (H, trastuzumab) and one hour taxol (T, paclitaxel) infusion (WHT) regimen for human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) overexpressed (+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:142a (abstract 559).
 51. Kuzur ME, Albain KS, Huntington MO, et al. A phase II trial of docetaxel and herceptin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER-2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 131a (abstract 512).
 52. Nicholson BP, Thor AD, Goldstein LJ, et al. Weekly docetaxel (D) and rhumabher2 (H) combination therapy as first- or second-line treatment for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 139a (abstract 549).
 53. Burris HA. 3rd. Docetaxel (taxotere) plus trastuzumab (herceptin) in breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(1 Suppl 4): 38-44.
 54. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine for her2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(19): 272-30.
 55. Hale G, Xia M, Thige HP, et al. The CAMPATH antigen (CD52). *Tissue Antigens* 1990; 35: 1-10.
 56. Thompson AC. Monoclonal Antibody Licensed for Third-Line Treatment of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. To appear in the July 1 issue of *AJHP*. <http://www.ashp.org/public/news/breaking/ShowArticle.cfm?i d=2357>
 57. Dyer MJ, Hale G, Hayhoe FG, et al. Effects of CAMPATH-1 antibodies patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood* 1989; 73: 1431-39.
 58. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1567-74.
 59. Ferrajoli A, O'Brian S, Kurzrock F, et al. Phase II clinical trial of Campath-1H in refractory haematological malignancies expressing the surface antigen CD52. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstract 22.
 60. Keating M, Rai K, Flinn I, et al. Multicenter study of CAMPATH-1H in patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) refractory to fludarabine. *Haematologica* 1999; 84: 259.
 61. Bowen AL, Zomas A, Emmet E, et al. Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytic and B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 96(3-1): 617-19.
 62. Campath-1 (Drug Evaluations). Drugdex® Information System, vol.106. Micromedex Healthcare Series; 2000.
 63. Adkins JC, Spencer CM. Edrecolomab (monoclonal antibody 17-1^a). *Drugs* 1998; 56(4): 619-26.
 64. Riethmüller G, Schneider-Gädick E, Schlimok G, et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994; 343: 1177-83.
 65. Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1788-94.
 66. Fields Anthony L, Nagy A, Schwartzberg L, et al. Edrecolomab alone or in combination with 5-FU based chemotherapy in adjuvant treatment of stage III colon cancer: a safety review. (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A1676.
 67. Haller DG. Update of clinical trials with edrecolomab: a monoclonal antibody therapy for colorectal cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(suppl 1): 25-30.
 68. Punt CJA, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab (17-1A Antibody) alone or in combination with 5-fluorouracil based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a phase III study. ASCO OnLine Shortcuts. 2001 Abstracts. <http://www.asco.org/prof/me/html/01abstracts/0018/487.htm>.
 69. Edrecolomab (Drug Evaluations). Drugdex® Information System, vol.106. Micromedex Healthcare Series; 2000.
 70. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 7709-12.
 71. Sporn MB, Todaro GJ. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985; 313: 747-51.
 72. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-32.
 73. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 28(4): 904-14.
 74. Ezekiel MP, Robert F, Meredith RF, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody C225 in combination with irradiation in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). ASCO OnLine Shortcuts. 1998 Abstracts. http://www.asco.org/prof/me/html/98abstracts/hnc/m_1522.htm.
 75. Ezekiel MP, Bonner JA, Robert F, et al. Phase I trial of chimerized anti-epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) antibody in combination with either once-daily or twice-daily irradiation for locally advanced head and neck malignancies. ASCO OnLine Shortcuts. 1999 Abstracts. http://www.asco.org/prof/me/html/99abstracts/hnc/m_1501.htm.
 76. Mendelsohn J, Shin DM, Donato N. A phase I study of chimerized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody, C225, in combination with cisplatin (CDDP) in patients (PTS) with recurrent head and neck squamous cell carcinoma (SCC). ASCO OnLine Shortcuts. 1999 Abstracts. http://www.asco.org/prof/me/html/99abstracts/hnc/m_1502.htm.
 77. Abbruzzese JL, Rosenberg A, Xiong Q, et al. Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. ASCO OnLine Shortcuts. 2001 Abstracts. <http://www.asco.org/prof/me/html/01abstracts/0019/518.htm>.
 78. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). ASCO OnLine Shortcuts. 2001 Abstracts. <http://www.asco.org/prof/me/html/01abstracts/0019/7.htm>.
 79. Cooper MR, Cohen R, Anderson V, et al. Pharmacokinetics of a chimerized monoclonal antibody (C225) against the epidermal growth factor receptor (EGFR). ASCO OnLine Shortcuts. 1998 Abstracts. http://www.asco.org/prof/me/html/98abstracts/cp/m_834.htm.
 80. Levine AM, Mocharnuk RS. Low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a year 2000 perspective. <http://www.medscape.com/Medscape/Oncology/ClinicalMgmt/CM.v03/pnt-CM.v03.html>.
 81. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine 131I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 2000; 96: 1259-66.
 82. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1316-23.
 83. White CA, Weaver RL, Grillo-López AJ. Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy. *Annu Rev Med* 2001; 52: 125-45.
 84. Iodine I-131 tositumomab (Drug Evaluations). Drugdex® Information System, vol.106. Micromedex Healthcare Series; 2000.
 85. Wiseman GA, White CA, Witzig TE, et al. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with zevalin, a 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Cancer Res* 1999; 5(suppl): 3281-86.
 86. Knox SJ, Goris ML, Trisler K, et al. Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 457-70.
 87. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3793-803.
 88. Witzig TE, White C, Gordon L, et al. Prospective randomised controlled study of zevalin™ (IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy compared to rituximab immunotherapy for B-cell NHL: report of interim results. *Blood* 1999; 94: 631a.
 89. Voliotis D, Mineur P, Dombret H, et al. The efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) in patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 4): 95. Abstract 4240.
 90. Levine AM. What's "Hot" in Hematologic Malignancy. http://www.medscape.com/medscape/cno/2000/ESMO/Story.cfm?story_id=1798.
 91. Gemtuzumab ozogamicin (Drug Evaluations). Drugdex® Information System, vol.106. Micromedex Healthcare Series; 2000.