

## Radioinmunoterapia en los linfomas no Hodgkin: desarrollo histórico y estado actual

C. EMMANOULIDES

Associated Professor Division Haematology-Oncology UCLA. Los Angeles (EE.UU.)

**Resumen.**—La radioinmunoterapia (RIT) es un nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento de los linfomas. En febrero de 2002, tras varios años de desarrollo de diversos compuestos radioinmunoterápicos se aprobó, primero en Estados Unidos y posteriormente en Europa, el <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®, Y2B8) para el tratamiento de los linfomas de bajo grado o linfomas B transformados, en recaída o refractarios. El <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan utiliza el anticuerpo monoclonal antiCD20 y la emisión β del <sup>90</sup>Y frente a las células B malignas. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia, observándose respuesta clínica en un rango del 80 %. Este producto se encuentra disponible en Europa, con una administración simplificada, para el tratamiento de la recaída en el linfoma folicular. En EE.UU. se ha aprobado posteriormente un antiCD20 similar con efecto radioterápico, el <sup>131</sup>I tositumomab. Se están realizando estudios prometedores para ampliar las indicaciones de la RIT, como son en la consolidación, como parte del trasplante o en otros tipos histológicos, encontrándose algunos ya finalizados y otros en curso. La RIT se ha mostrado como una terapia complementaria efectiva y clínicamente relevante en los pacientes con linfoma, introduciendo a la Medicina Nuclear en el tratamiento de los linfomas.

**PALABRAS CLAVE:** radioinmunoterapia, linfoma no Hodgkin, anticuerpos monoclonales.

### RADIOIMMUNOTHERAPY IN NON-HODGKIN LYMPHOMAS: HISTORIC DEVELOPMENT AND PRESENT STATUS

**Abstract.**—Radioimmunotherapy treatment for lymphoma is a novel targeted therapeutic approach. Several years of development of radioimmunotherapeutic compounds came to fruition in February of 2002 when <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin™, Y2B8) was approved in the USA and later in Europe, for the treatment of relapsed or refractory, low grade or transformed B-cell lymphoma in the USA. <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan utilizes a monoclonal anti-CD20 antibody to deliver β-emitting yttrium-90 to the malignant B-cells. Clinical trials have demonstrated its efficacy, with observed clinical responses in the 80 % range. This product has become available in Europe, with simplified administration, for the treatment of relapsed follicular lymphoma. A similar anti-CD20 radiotherapeutic compound, <sup>131</sup>I-tositumomab, was subsequently approved in the USA.

#### Correspondencia:

C. Emmanoulides  
Interbalkan Hospital  
10, Asklepiou st  
57001 Pylaia. Thessaloniki. Greece.

Promising studies exploring expanded applications of radioimmunotherapy as consolidation, as part of transplant, or in other histologic types have been recently completed or are under way. Radioimmunotherapy has been shown to be an effective and clinically relevant complementary therapeutic approach for patients with lymphoma, bringing the Nuclear Medicine into lymphoma therapeutics.

**KEY WORDS:** radioimmunotherapy, non-Hodgkin lymphoma, monoclonal antibodies.

### INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia dirigida a órganos diana ha revolucionado el campo del tratamiento del cáncer. En particular, el uso de los anticuerpos monoclonales ha alcanzado un éxito considerable, primero en el tratamiento de los linfomas, pero también en ciertos tumores sólidos. Además de su valor terapéutico, los anticuerpos constituyen un excelente sistema diana, marcando células seleccionadas por la interacción con un mecanismo inmune efector innato o por la conjugación con drogas o isótopos que son localmente liberados. En contraste con los resultados variables obtenidos con inmunotoxinas, la radioinmunoterapia (RIT) ha demostrado ser suficientemente efectiva, de manera que en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en febrero de 2002 el primer radioinmunoconjugado (RIC) para el tratamiento de enfermedades malignas. De esta forma, el ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) fue autorizado para el tratamiento de los linfomas de célula B indolentes, transformados o en recaída<sup>1</sup>. Así, la RIT basada en el CD20 para el linfoma no Hodgkin (LNH), siguió el camino de la aplicación exitosa del rituximab (Mabthera), un anticuerpo monoclonal antiCD20 ampliamente utilizado en contra de las células B malignas. La RIT había sido previamente utilizada en una gran variedad de tumores sin éxito. Sus resultados satisfactorios en el tratamiento de los linfomas se explican por la relativa radiosensi-

bilidad de la enfermedad y posiblemente por el valor terapéutico del enlace directo del CD20 con el anticuerpo.

La RIT comparada con la radioterapia externa ofrece varias ventajas. El tejido sano que se encuentra sobre la masa tumoral queda preservado de una exposición significativa a la radiación. Dado que el RIC se administra de forma endovenosa, proporciona un tratamiento radioterápico sistémico tanto frente las células tumorales conocidas como a las no sospechadas. Hay que tener en cuenta que ni el rituximab, ni los RIC disponibles o en desarrollo, son específicos de tumor, ya que se unen a los marcadores presentes en los linfocitos normales. Sin embargo la experiencia acumulada, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, sugiere que la depleción prolongada de células B normales no se asocia a secuelas significativas, por lo que el uso de anticuerpos clase-específicos es posible y razonablemente seguro. Otra ventaja de la RIT es el efecto de “fuego cruzado”. La radiación emitida por el radioisótopo unido al RIC se deposita en un área que cubre varios diámetros de la célula, por lo que células poco profundas o que no expresen el antígeno dentro de la masa tumoral también sufren el efecto citotóxico de la radiación. El “lanzamiento” de la RIT es el primer paso para el desarrollo de modalidades terapéuticas que complementen los actuales tratamientos de los LNH y se desarrollen estrategias bien definidas en el manejo de esta enfermedad.

## SELECCIÓN DEL BLANCO PARA LA RADIOINMUNOTERAPIA

### Desarrollo histórico

El blanco óptimo para la RIT debe cumplir una serie de criterios. Debe expresarse en abundancia en la superficie de la célula diana, debe ser razonablemente selectivo y no debe ser liberado a la circulación. A diferencia de las inmunotoxinas, no es necesaria la internalización del blanco después de unirse con el anticuerpo. Históricamente se ha dedicado mucho esfuerzo a la investigación del Lym-1, y del anticuerpo murino IgG2, generado después de la inmunización del ratón con células de linfoma de Burkitt<sup>2,3</sup>. El Lym-1 reconoce la variante polimórfica HLA DR presente principalmente en células-B malignas. En los estudios iniciales con Lym-1 se utilizó el 131-I, obteniéndose respuestas superiores al 50 % en pa-

cientes con diversos tipos histológicos incluyendo los LNH agresivos, definiendo una radiactividad máxima tolerada de 100 mCi/m<sup>2-7</sup>. También fueron publicados resultados alentadores en ensayos que utilizaban RIT fraccionada, o en conjugación con otros radioisótopos como el cobre-67 y el ytrio-90<sup>8,9</sup>, aunque su verdadera utilidad aún no ha sido confirmada en grandes estudios multicéntricos. Sin embargo, los extensos datos de dosimetría y biodistribución obtenidos en el análisis de la RIT con Lym-1 han sido de extraordinario valor para el avance de la RIT en el campo del tratamiento de los linfomas LNH<sup>10-14</sup>. Entre otros hallazgos, se observó que la cinética de los anticuerpos radiomarcados con indio era similar y que se podría predecir la distribución de los anticuerpos marcados con ytrio, lo que sirvió de base para el desarrollo clínico del <sup>90</sup>Y-ibritumomab-tiuxetan (Zevalin)<sup>15</sup>. Además, en estos importantes estudios de la Universidad de California en Davis<sup>16-18</sup> se describieron otras consideraciones teóricas y prácticas de la RIT fraccionada.

Otros estudios utilizando yodo-131<sup>19,20</sup> unido al anticuerpo investigaron el CD37 como diana; aunque se observó respuesta en un pequeño número de pacientes, la diana no era específica de las células B y se encontró una considerable toxicidad. El CD22 fue unido al anticuerpo monoclonal LL2 conjugado con <sup>90</sup>Y, el cual estaba también disponible en su forma humanizada (hLL2)<sup>21</sup>. También se han probado en el ratón con resultados variables<sup>22,23</sup> anti CD19, anti CD40 o anticuerpos anti-idiotipo como base de RIC. Se ha documentado que un RIC para el linfoma de Hodgkin con especificidad para el CD30 tenía actividad suficiente en pacientes refractarios, hecho que justifica más investigación en este campo<sup>24</sup>.

Sin embargo, la aplicación con más éxito y clínicamente más avanzada en la RIT es mediante el anticuerpo anti-CD20, en un inicio con <sup>131</sup>I y posteriormente con <sup>90</sup>Y<sup>25,26</sup>. Ambos agentes han sido probados en diversas situaciones clínicas. El <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Y2B8, Zevalin<sup>®</sup>) está basado en un anticuerpo murino anti-CD20, familia del rituximab, que comparte con él la misma región variable y se encuentra en la actualidad comercialmente disponible tanto en EE.UU. como en Europa. El <sup>131</sup>I-tositomomab (Bexxar<sup>®</sup>) utiliza el anticuerpo B1 anti-CD20 desarrollado en primer lugar por Nadler et al<sup>27</sup> y está disponible en la actualidad en EE.UU. Ambos compuestos serán discutidos en detalle posteriormente.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4249389>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4249389>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)