

Anticuerpos monoclonales en neoplasias hematológicas

Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Garza-Acosta AC, Cantú-Rodríguez OG

Resumen

Los anticuerpos monoclonales constituyen una exitosa opción terapéutica con gran auge en el tratamiento de las enfermedades hematológicas. Su administración en combinación con otros fármacos o como monoterapia representa una importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes con eventos adversos significativamente menores. En la actualidad está aprobada una gran cantidad de anticuerpos monoclonales para su administración en hematología y un extenso número de moléculas están en estudio. En esta revisión se expone su aplicación en las enfermedades hematológicas.

PALABRAS CLAVE: anticuerpos monoclonales, enfermedades hematológicas.

Rev Hematol Mex. 2017 Jan;18(1):16-25.

Monoclonal antibodies in hematological malignancies.

Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Garza-Acosta AC, Cantú-Rodríguez OG

Abstract

Monoclonal antibodies are a successful therapeutic choice for a wide range of diseases, including hematological malignancies. Targeted therapy has been used in combination with other drugs or as monotherapy, proffering an important improvement in quality of life of patients and demonstrating a tolerable profile of adverse effects due to limited toxicity. Currently have been approved a large amount of monoclonal antibodies and several number of molecules are undergoing clinical evaluation. The present review sets out their application in hematological diseases.

KEYWORDS: monoclonal antibodies; hematological diseases

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Recibido: noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dra. Perla R Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Garza-Acosta AC, Cantú-Rodríguez OG. Anticuerpos monoclonales en neoplasias hematológicas. Rev Hematol Mex. 2017 enero;18(1):16-25.

ANTECEDENTES

En los 10 últimos años, los anticuerpos monoclonales revolucionaron el tratamiento del cáncer, de manera particular en las enfermedades hematológicas. Tanto como agentes únicos o en combinación con agentes citotóxicos han conseguido un mayor tiempo libre de progresión, mejores supervivencias y calidad de vida.¹ Desde principios del siglo XX, Paul Ehrlich postuló la potencial actividad de los anticuerpos frente al cáncer, denominándolos “*magic bullets*”. Posteriormente, Köhler y Milstein desarrollaron la técnica de los hibridomas, lo que permitió la obtención de anticuerpos monoclonales frente a un antígeno determinado por lo que se les concedió el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1984.²

La administración de anticuerpos monoclonales en hematología surgió en 1980, cuando un anticuerpo contra antígeno de linfoma se administró a un paciente con linfoma en recaída.³

Los anticuerpos monoclonales han evolucionado desde aquéllos de origen murino, los quiméricos y finalmente los totalmente humanos. Son varios los mecanismos mediante los cuales se consigue la muerte de las células neoplásicas que incluyen inducción de la apoptosis, inhibición del crecimiento celular, citotoxicidad mediada por complemento, citotoxicidad celular e, incluso, algunos que aumentan la sensibilidad a quimioterapia.⁴

Más de 10 anticuerpos monoclonales se han aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) desde 1997 y un gran número de moléculas nuevas con otros blancos terapéuticos están actualmente en ensayos clínicos.³ El tratamiento dirigido contra la célula maligna, aunado a un perfil de toxicidad menor que el de los fármacos quimioterapéuticos estándar, convierten a los anticuerpos mono-

clonales en fármacos atractivos de prescripción cada vez más común.

Son muchos los fármacos que han surgido con la ventaja de obtener terapias dirigidas con más eficacia y menos toxicidad. El objetivo de esta revisión es describir desde una perspectiva global el mecanismo de acción y las diferentes propiedades terapéuticas de los anticuerpos monoclonales prescritos en hematología clínica.

Linfoma no Hodgkin

El tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) permaneció sin cambios durante muchos años hasta la introducción del rituximab (anti CD20) en 1997. Desde entonces se ha convertido en el patrón de referencia de tratamiento como parte integral de regímenes terapéuticos o en monoterapia. Otras blancos terapéuticos han surgido en el tratamiento del linfoma no Hodgkin además del CD20, como CD52, CD22, CD37, CD79.⁵

Rituximab (Mabthera®)

Sin duda, es el más conocido de los anticuerpos monoclonales. Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 del linfocito B. Causa la depleción de subpoblaciones de células B normales y malignas. El mecanismo de acción más importante es la depleción de la célula B a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y la dependiente de complemento. Además, puede inducir apoptosis, inhibir la proliferación de la célula B y aumentar la citotoxicidad de otros agentes quimioterapéuticos. Fue aprobado por la FDA en 1997 como monoterapia para el tratamiento del linfoma no Hodgkin folicular o de bajo grado, resistente o en recaída.⁶ En la actualidad sus indicaciones incluyen el linfoma no Hodgkin folicular o de bajo grado en combinación con quimioterapia o como monoterapia además del linfoma no Hodgkin difuso en combinación con

quimioterapia CHOP y en esquemas de rescate para pacientes en recaída y resistentes. Posteriormente se aprobó para el mantenimiento del linfoma folicular.⁷

Los efectos adversos más comunes incluyen escalofríos, fiebre, cefalea, rinitis, prurito, vasodilatación, astenia y angioedema. En 95% de los casos se reportan como leves y de breve duración. Las reacciones más severas son el síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas, arritmias cardíacas, angina de pecho e insuficiencia renal. La reducción de las cuentas de células B puede durar alrededor de seis meses.⁸

Alemtuzumab (Campath®)

Es un anticuerpo monoclonal anti-CD52. Está aprobado como segunda línea en la LLC, en el linfoma de células T cutáneo y en el tratamiento de esclerosis múltiple.

Sus efectos adversos incluyen hipotensión, fiebre, disnea, broncoespasmo, escalofríos y exantema. Además, se ha reportado síncope, infiltrados pulmonares, SIRA, arritmias cardíacas e infarto de miocardio. Se administra en forma intravenosa en infusión a dosis escaladas hasta presentar reacción a la infusión. La dosis inicial recomendada es de 3 mg diarios, hasta un máximo de 30 mg tres veces por semana, se recomienda el incremento gradual de la dosis hasta un mantenimiento con 30 mg, siempre que sea tolerado, por un total de 12 semanas.⁵

Epratuzumab

El antígeno CD22 es una proteína transmembrana, exclusivo de linfocitos B. Epratuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado IgG1. Se ha evaluado junto con rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin indolentes

en recaída o resistentes, con respuesta de 54%. Además, se ha prescrito en combinación con R-CHOP en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B con 87% de respuestas. En la actualidad está en ensayos clínicos fase III para su administración en enfermedades autoinmunitarias.

Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

Es un anticuerpo murino anti-CD20 IgG1 unido de forma covalente a tiuxetan el cual quela la partícula radioactiva ytrio-90.⁵ El anticuerpo lleva radiación directa a las células del linfoma. Se prescribe en linfomas indolentes y agresivos. Su respuesta se ha comparado con la de rituximab y se ha encontrado superioridad; sin embargo, uno de los efectos adversos más temidos es la aparición de leucemia mieloblástica o síndrome mielodisplásico secundario.⁹ Sus indicaciones actualmente son linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20+ en recaída o resistente a rituximab, y tratamiento de consolidación posterior a la inducción a la remisión en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo. En un estudio retrospectivo se documentó una tasa de respuesta global de 76% y 19% mostró progresión de la enfermedad.¹⁰

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin tiene una biología única por lo que nuevos tratamientos dirigidos son atractivos en enfermedad resistente o en recaída. Entre los principales objetivos de interés en el linfoma de Hodgkin está el CD30 y el ligando de la muerte celular programada (PD1). Una de las potenciales explicaciones de la ineffectividad del tratamiento contra el linfoma de Hodgkin es una respuesta de señalización inadecuada a través de la vía de muerte celular programada. El CD30 se expresa en las células de Reed Sternberg y de forma normal no se expresa en tejidos sanos.

Brentuximab (Adcetris®)

Es un anticuerpo anti-CD30 que fue añadido a un agente sintético dirigido contra el microtúbulo, el MMAE (monometil auristatin E), resultando en una inmunotoxina nueva conjugada llamada brentuximab vedotin (SGN-35).

Se aprobó por la FDA en agosto de 2011 y está autorizado en el tratamiento de linfoma de Hodgkin (LH) clásico en recaída después de un trasplante autólogo, en pacientes con linfoma de Hodgkin resistentes a dos líneas de tratamiento, así como en aquellos con alto riesgo de recaída después de un trasplante autólogo. También ha mostrado beneficio en linfoma no Hodgkin anaplásico resistente con respuesta global de 86% con duración mediana de 12.6 meses.

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg intravenoso para 30 minutos cada tres semanas.

Entre sus efectos adversos se encuentran toxicidad pulmonar y leucoencefalopatía multifocal progresiva.¹¹

Leucemia linfocítica crónica

En la actualidad se sabe que la leucemia linfocítica crónica tiene un curso clínico variable, la comprensión actual de la enfermedad y la existencia de alteraciones cromosómicas pueden influir en el pronóstico, lo que conlleva a la necesidad de buscar nuevas terapias dirigidas que podrían ser útiles para mejorar la supervivencia en estos pacientes reduciendo la toxicidad.¹²

Obinutuzumab (Gazyva®)

Es un anti-CD20 humanizado que reduce la fucosilación y optimiza la afinidad por FcγRIIIa. Su efecto produce mayor actividad apoptótica en células de leucemia linfocítica crónica, además de incrementar los efectos citotóxicos del

clorambucil y fludarabina cuando se compara con rituximab.^{13,14}

Fue aprobado por la FDA en 2013 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en combinación con quimioterapia en pacientes con diagnóstico reciente y para segunda línea en el linfoma folicular en 2016. La dosis recomendada es 100 mg en el día 1, 900 mg en el día 2 del ciclo 1, 1,000 mg en los días 8 y 15 del ciclo 1, 1,000 mg en el día 1 del ciclo 2-6. En total se recomiendan seis ciclos de 28 días.¹⁵

Entre sus efectos adversos más temidos está la reactivación de hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva, además de riesgo de trombocitopenia y hemorragia.¹⁵

Ofatumumab (Arzerra®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra las asas extracelulares del CD20, lo que le confiere mejor afinidad de unión al antígeno que el rituximab. Fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica en combinación con clorambucil y para los pacientes que no son aptos para la administración de fludarabina.¹⁶

La dosis recomendada en el primer ciclo es de 300 mg en el día 1, 1,000 mg en el día 8, con ciclos subsecuentes de 1,000 mg en el día 1 cada 28 días. Los efectos adversos más frecuentes (en al menos 5% de los casos) son: reacción a la infusión, neutropenia, astenia, cefalea, leucopenia, infección por herpes simple, infección de vías respiratorias bajas, artralgias y dolor abdominal.¹⁷

Leucemia linfoblástica aguda

Los protocolos de tratamiento actuales en leucemia linfoblástica aguda han permitido aumentar

de manera notable la supervivencia global de este grupo de pacientes, especialmente en la edad pediátrica, alcanzando tasas de incluso 90% a cinco años.^{18,19}

El progreso en el entendimiento de las bases moleculares de la leucemia linfoblástica aguda y el desarrollo de los tratamientos dirigidos con anticuerpos moleculares han dado origen a nuevas opciones de tratamiento, reduciendo la toxicidad. En los pacientes con enfermedad resistente a múltiples líneas de tratamiento o en recaída la administración de anticuerpos moleculares representa una opción para lograr respuestas moleculares.

En la actualidad existen estudios fase II y fase III que usan estos anticuerpos, ya sea como terapia de primera línea o en pacientes resistentes, que ayudarán a determinar la utilidad de los mismos, así como la toxicidad a corto y largo plazos.

A continuación describiremos brevemente algunos de los más prescritos.

Rituximab (Mabthera®)

Aunque ya mencionamos su utilidad en linfomas, recientemente se prescribió con efectividad en leucemia linfoblástica aguda. Se estima que 30 a 40% de las leucemias linfoblásticas B expresan el antígeno CD20. El rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal en administrarse en leucemia linfoblástica aguda con base en protocolos utilizados en linfomas y actualmente representa una opción terapéutica atractiva, con poca toxicidad como tratamiento de primera línea en pacientes CD20+.²⁰

En 2006 se publicó uno de los primeros estudios al respecto, en el que un grupo de pacientes recibió un esquema Hiper-CVAD + rituximab demostrando mejores tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a tres

años, que fueron de 91 y 83% *versus* 66 y 55% en el mismo esquema sin rituximab.²¹

Blinatumomab (Blinicyto®)

El antígeno CD19 está presente en la mayor parte de las neoplasias hematológicas de la estirpe B.

Blinatumomab es un anticuerpo captador biespecífico de linfocitos T CD3+ y linfocitos B CD19+. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda ha demostrado ser capaz de negativizar la enfermedad mínima residual (EMR) hasta en 80% de los pacientes en primera o segunda recaída, por lo que se considera un excelente tratamiento puente previo al trasplante.²²

Los efectos adversos reportados en su mayoría son reversibles; se han reportado crisis convulsivas y encefalopatía reversible en tres pacientes. Debido a los resultados obtenidos en adultos, en la actualidad se efectúa un estudio fase II en pacientes pediátricos en recaída, resistentes a dos líneas de tratamiento o recaída posterior a TPH (NCT01471782).

Una consideración importante en la administración de blinatumomab radica en su vida media corta, por lo que debe administrarse en infusión continua para 24 horas, en ciclos de 28 días.²³

En la actualidad se evalúa su aplicación en conjunto con quimioterapia vs quimioterapia únicamente (E1910).

Alemtuzumab (Campath®)

Alrededor de 70% de los blastos linfoides expresan el antígeno CD52. La evidencia de su utilidad en la leucemia linfoblástica aguda aún es controvertida. Los primeros estudios evaluaron su efectividad como monoterapia con resultados no satisfactorios; sin embargo, posteriormente se evaluó en combinación con quimioterapia con

resultados alentadores. Se sugiere que al igual que en los linfomas su administración en combinación con rituximab disminuye la resistencia al mismo y mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad.²⁴

Inotuzumab ozogamicina

Inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD22 conjugado con la toxina caliqueamicina. Ha demostrado resultados eficaces en ensayos fases I y II. Se ha descrito como tratamiento en pacientes resistentes y además en primera línea para adultos mayores de 60 años en combinación con mini HyperCVAD.²⁴ Los efectos adversos más comunes reportados incluyen elevación de las transaminasas generalmente reversible, fiebre e hipotensión.²⁵ En la actualidad está activo un ensayo clínico fase III que compara FLAG *versus* inotuzumab en pacientes resistentes (NCT: B1931002).

Leucemia mieloblástica

Aunque existen muchos posibles blancos en la leucemia mieloblástica aguda (LMA) pocos se han explotado como blancos terapéuticos de manera clínicamente significativa. Hasta el momento, ningún anticuerpo monoclonal se ha aprobado como tratamiento efectivo.

Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®)

Es un anti-CD33 que en el año 2000 fue aprobado por la FDA en adultos mayores con leucemia mieloblástica aguda; sin embargo, poco tiempo después se retiró del mercado por efectos tóxicos adversos.

Mieloma múltiple

Los anticuerpos monoclonales en mieloma múltiple (MM) dirigidos hacia los antígenos de superficie que se expresan en las células plasmá-

ticas han despertado altas expectativas debido a una mejor tolerancia y menor toxicidad.²⁶

Entre los puntos blanco que han despertado interés en el tratamiento del mieloma múltiple son el CD38, CS1/SLAMF7, VEGF-A, EGFR, IL-6, IL-6R, CD20, CD74, CD40, IGFR1, BAFF y PD-1.²⁶ El CD38 es una molécula de superficie que se expresa en linfocitos B de centros germinales que finalmente se diferencian en células plasmáticas. El CS1/SLAMF7 es miembro de la familia de activación de moléculas de señalización de linfocitos que se expresa en la superficie de células plasmáticas. La interleucina 6 (IL-6) constituye un importante factor de proliferación en mieloma múltiple.^{27,28}

Daratumumab (Darsalex™)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD38, ocasiona muerte celular por activación de complemento, activación de fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Se ha estudiado como monoterapia en pacientes resistentes o en recaída de mieloma múltiple, demostrando efectividad dosis respuesta. Está aprobado por la FDA como monoterapia en dosis intravenosa de 16 mg/kg, administrado semanalmente desde la semana 1 a la 8, cada dos semanas de la semana 9 a la 24, y cada cuatro semanas a partir de la semana 25. Entre los efectos adversos reportados, los más comunes son fatiga y rinitis alérgica, además de neumonía y trombocitopenia. En la actualidad está en estudios fase III la combinación de daratumumab con dexametasona y lenalidomida (como primera línea) o con dexametasona y bortezomib (recaída o resistentes).^{26,29,30}

Isatuximab (SAR650984)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti CD38 que interrumpe la señalización intracelular; tiene actividad apoptótica por medio

de activación de complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis dependiente de anticuerpos.

Se han realizado estudios de fase 1 y 2 que muestran un buen perfil de tolerancia; sin embargo, continua aún en evaluación.^{26,28,31}

Elotuzumab (Empliciti™)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido hacia la molécula CS1, el primero de la familia SLAMF7 en ser aprobado por la FDA para tratamiento en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple resistente o en recaída. Este fármaco activa células NK y produce la muerte de las células tumorales por citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Se administra una dosis intravenosa de 10 mg/kg cada semana por los primeros dos ciclos y posteriormente cada dos semanas. No ha demostrado efectividad como monoterapia, por lo que está aprobada como tratamiento combinado con otras terapias. Entre los efectos adversos más comunes se reporta fatiga, fiebre, diarrea y como reacciones adversas graves neumonía, insuficiencia renal y embolismo pulmonar.³²

Siltuximab (Sylvant®)

Es un anticuerpo monoclonal anti IL-6 que ha demostrado mínimo beneficio clínico en mieloma múltiple resistente, está aprobado por la FDA para tratar la enfermedad de Castleman.

Los estudios de fase III para su administración en mieloma en combinación con bortezomib y dexametasona fueron suspendidos.²⁸

Milatuzumab

Es un anticuerpo humanizado anti CD74, en modelos preclínicos ha demostrado actividad antiproliferativa de células de mieloma múlti-

ple; con base en estos resultados actualmente está en fase II para evaluación como opción terapéutica.²⁶

Otros anticuerpos monoclonales

Mogamulizumab (Poteligeo®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra CCR4. Se aprobó recientemente en Japón para el tratamiento del linfoma periférico de células T resistente o en recaída. Ha demostrado conseguir incluso 34% de respuesta en ensayos clínicos de fase II.³³

Ipilimumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa dirigido contra CTLA-4 (linfocito T citotóxico ligado a proteína 4) presente en células tumorales; su utilidad se ha estudiado en pacientes en recaída después de trasplante alogénico. En un estudio fase 1/1b se reportó una respuesta de supervivencia a un año de 49%, en este estudio se sugiere mejor respuesta a mayor dosis, presentando mayor prevalencia de enfermedad injerto contra huésped los sujetos que mostraron respuesta completa. En la actualidad parece ser una opción factible; sin embargo, se necesitan más estudios.³⁴

Inhibidores de checkpoint inmunes (inhibidores del ligando de muerte celular programada PD)

Representan una de las estrategias más recientes como blanco terapéutico. Su utilidad se basa en la inhibición de *checkpoints* inmunes para potenciar la vigilancia inmunológica frente a las células neoplásicas. Nuestro sistema inmunitario dispone de puntos de control inmune (*checkpoints*) con el fin de evitar respuestas exacerbadas y así mantener la tolerancia a antígenos propios. Las células neoplásicas utilizan este mecanismo para escapar del propio sistema

Cuadro 1. Descripción de los anticuerpos monoclonales de utilidad en Hematología y su mecanismo de acción

Anticuerpo	Antígeno	Mecanismo de acción	Enfermedad
Rituximab	CD20	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo	Linfoma no Hodgkin, <i>leucemia linfoblástica aguda</i> CD20+
Ofatumomab	CD20	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo	Leucemia linfocítica crónica, <i>leucemia linfoblástica aguda</i> CD 20+
Obinotuzumab	CD20	Apoptosis por reducción de fucosilación y afinidad por FcγRIIIa	<i>Leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular</i>
Gemtuzumab ozogamicina	CD33	Toxicidad por caliqueamicina	Leucemia mieloblástica
Alemtuzumab	CD52	Apoptosis y citotoxicidad mediada por complemento	Leucemia linfocítica crónica, <i>leucemia linfoblástica aguda</i>
Brentuximab vedotin	CD30	Unión covalente con análogo de antitubulínico	Linfoma de Hodgkin, <i>linfoma no Hodgkin</i> CD30+
Blinatumomab	CD19	Anticuerpo biespecífico citotoxicidad de linfocitos CD3+ contra linfocitos CD19+	Leucemia linfoblástica, <i>linfoma no Hodgkin</i>
Daratumomab	CD38	Activación del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Mieloma múltiple
Elotuzumab	SLAMF7	Activa células NK	Mieloma múltiple
Inotuzumab ozogamicina	CD22	Formación de endosomas y toxicidad por caliqueamicina	<i>Leucemia linfoblástica aguda</i>

inmunitario, por ello las terapias dirigidas que bloquean estos puntos representan una estrategia efectiva para la destrucción de éstas.

Se han prescrito en el tratamiento de linfoma de Hodgkin resistente, mieloma múltiple y algunos linfomas de células T.^{32,35}

DISCUSIÓN

Una gran cantidad de nuevos anticuerpos monoclonales se han probado en los últimos 10 años y muchos de ellos están aún en ensayos clínicos. La introducción de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de neoplasias oncológicas y hematológicas ha cambiado la historia natural

de algunas enfermedades mejorando la calidad de vida y las tasas de respuesta y supervivencia.

El rituximab, el primer anticuerpo aprobado para su administración en Hematología, ha servido como modelo para el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos.

La administración y aprobación de anticuerpos monoclonales en enfermedades hematológicas han extendido su uso cada vez más, incluyendo linfomas, leucemias agudas y mieloma múltiple.

Sin duda, nos enfrentamos a una nueva era en la farmacoterapia de las enfermedades hematológicas y aunque los tratamientos aún no son

perfectos, nos acercamos cada vez más a terapias mejor dirigidas, con mayor tolerabilidad y más efectivas, acercando al clínico a una posibilidad cada vez mayor de lograr la curación en muchos de sus pacientes.

REFERENCIAS

1. Tazi I, Nafil H, Mahmal L. Monoclonal antibodies in hematological malignancies: past, present and future. *J Cancer Res Ther* 2011;7(4):399-407.
2. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1274-81.
3. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12:278-87.
4. Capietto AH, et al. Emerging concepts for the treatment of hematological malignancies with therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Drug Targets* 2010;11(7):790-800.
5. Teo EC, Chew Y, Phipps C. A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:72-84.
6. McLaughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825-33.
7. Barr PM. Rituximab maintenance in follicular lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015;13(3):158-61.
8. Byrd JC, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 1999;17(3):791-5.
9. Witzig TE, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-63.
10. Martinez A, et al. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma; positioning, safety, and efficacy of 90Y-ibritumomab. 10 years of experience and follow-up. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016.
11. Bhatt G, Maddocks K, Christian B. CD30 and CD30-targeted therapies in Hodgkin lymphoma and other B cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2016;11(6):480-491.
12. Koffman B, Schorr A. The 21st century revolution in CLL: Why this matters to patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29(1):122-132.
13. Salles GA, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2920-6.
14. Alduaij W, et al. Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies. *Blood* 2011;117(17):4519-29.
15. Bagacean C, et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia: from uncertainties to promises. *Immunotherapy* 2016;8(5):569-81.
16. Teeling JL, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004;104(6):1793-800.
17. Coiffier B, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111(3):1094-100.
18. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354(2):166-78.
19. Rowe JM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12):3760-7.
20. Dworzak MN, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008;112(10):3982-8.
21. Thomas DA, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569-80.
22. Topp MS, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012;120(26):5185-7.
23. Zugmaier G, et al. Clinical overview of anti-CD19 BiTE((R)) and ex vivo data from anti-CD33 BiTE((R)) as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies. *Mol Immunol* 2015;67(2 Pt A):58-66.
24. Ai J, Advani A. Current status of antibody therapy in ALL. *Br J Haematol* 2015;168(4):471-80.
25. Jabbour E, et al. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):4010-6.
26. Lonial S, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia* 2016;30(3):526-35.
27. Chillemi A, et al. Anti-CD38 antibody therapy: windows of opportunity yielded by the functional characteristics of the target molecule. *Mol Med* 2013;19:99-108.
28. Zagouri F, et al. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016;21:225-37.
29. de Weers M, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186(3):1840-8.
30. McKeage K. Daratumumab: First Global Approval. *Drugs* 2016;76(2):275-81.

31. Rajan AM, Kumar S. New investigational drugs with single-agent activity in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e451.
32. Raedler LA. Empliciti (Elotuzumab): First SLAMF7 antibody therapy approved for the treatment of patients with previously treated multiple myeloma. *Am Health Drug Benefits* 2016;9(Spec Feature):74-7.
33. Zinzani PL, et al. European phase II study of mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2016;101:p. e407-e410.
34. Davids MS, et al. Ipilimumab for Patients with relapse after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* 2016;375(2):143-53.
35. Tsigotis P, Savani BN, Nagler A. Programmed death-1 immune checkpoint blockade in the treatment of hematological malignancies. *Ann Med* 2016;48(6):428-439.