

Linfomas no Hodgkin indolentes y terapia anti-CD20: una revisión de la literatura

Indolent non-Hodgkin's lymphomas and anti-CD20 therapy: a literature review

José Miguel Calderín Miranda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0310-6949>

Niurys de Castro Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6762-2328>

Gledys Reynaldo Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-1108-3679>

¹Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: jm.calderin5@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los linfomas no Hodgkin indolentes se destacan por el reto que suponen desde el punto de vista terapéutico. La introducción de la terapia con rituximab, un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 de la membrana de los linfocitos B, revolucionó los tratamientos hasta ese momento y abrió el camino para el desarrollo de otros anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Objetivo: Describir las características generales de los linfomas no Hodgkin indolentes y de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, así como el rol de la terapia anti-CD20 en dichas enfermedades.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura publicada en los últimos 20 años, disponible en los repositorios: *Scielo*, *Scopus*, *Pubmed/Medline*, *ScienceDirect* y *Mediagraphic*. Se emplearon para elaborar este manuscrito 35 documentos, de ellos 80 % correspondieron a los últimos 5 años.

Conclusiones: La sólida evidencia científica, acumulada durante las últimas dos décadas, respalda el uso clínico de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin indolentes. El uso efectivo de estos fármacos como agentes únicos o combinados con quimioterapia demuestran su versatilidad terapéutica.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin indolente; CD20; anticuerpo monoclonal; rituximab; biosimilar; farmacocinética; farmacodinámica.

ABSTRACT

Introduction: Indolent non-Hodgkin's lymphomas are notable for the challenge they pose from a therapeutic point of view. The introduction of rituximab, a monoclonal antibody that binds to the CD20 antigen of the B-lymphocyte membrane, revolutionized treatments up to that time and opened the way for the development of other anti-CD20 monoclonal antibodies.

Objective: To describe the general characteristics of indolent non-Hodgkin's lymphomas and anti-CD20 monoclonal antibodies, as well as the role of anti-CD20 therapy in these diseases.

Methods: A review of the literature published in the last 20 years, available in the repositories: Scielo, Scopus, Pubmed/Medline, Science Direct and Mediagraphic, was performed. Thirty-five papers were used to prepare this manuscript, 80% of which corresponded to the last 5 years.

Conclusions: Strong scientific evidence, accumulated over the last two decades, supports the clinical use of anti-CD20 monoclonal antibodies in the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphomas. The effective use of these drugs as single agents or in combination with chemotherapy demonstrates their therapeutic versatility.

Keywords: indolent non-Hodgkin's lymphoma; CD20; monoclonal antibody; rituximab; biosimilar; pharmacokinetics; pharmacodynamic

Recibido: 24/09/2021

Aceptado: 06/01/2022

Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfoides que se originan en diversos progenitores de células B, células T o células T asesinas naturales (NK; del inglés, *natural killer*).⁽¹⁾ Con el tiempo estas células malignas desplazan las células sanas y crean tumores, los cuales causan un agrandamiento de los ganglios linfáticos y crecen en otros lugares que forman parte del sistema inmunitario; por ejemplo, la piel.⁽²⁾ Dentro de este grupo, los linfomas no Hodgkin (LNH) son las neoplasias hematológicas de mayor prevalencia cada año a escala global.⁽³⁾

A pesar de que desde el punto de vista clínico, los LNH se subdividen en dos tipos: linfomas de bajo grado de malignidad (indolentes) y los agresivos con grados intermedios y altos de malignidad; alrededor del 85 – 90 % de todos los casos se derivan de células B.^(3,4)

Los linfomas indolentes constituyen un reto desde el punto de vista terapéutico. Estos subtipos histológicos se caracterizan por un comportamiento clínico que en sus inicios es poco agresivo, una buena respuesta a los tratamientos oncológicos y, por el contrario, unas curvas de supervivencia que tienden a ser decadentes, sin mejorías definitivas a largo plazo, salvo en pocos casos donde la enfermedad se encuentra localizada.⁽²⁾ El lento desarrollo, característico de estos subtipos de LNH, trae consigo que en la mayoría de los pacientes no se observen síntomas de la enfermedad hasta que no se encuentra en un estadio avanzado, lo cual provoca que no sea curable de forma definitiva.⁽²⁾

Múltiples agentes quimioterapéuticos son empleados para el tratamiento de estos subtipos de LNH, solos o en combinación, dependiendo del estadio del tumor, la histología, los síntomas, la edad y la presencia de comorbilidades. Sin embargo, aunque en muchos pacientes los tratamientos consiguen buenas respuestas, es habitual la aparición de recidivas o reactivaciones de la enfermedad.⁽⁵⁾ Además, las desventajas propias de la quimioterapia hacen que continúe la búsqueda de fármacos específicos contra una diana tumoral, con el mínimo de toxicidad posible para la célula sana.

El inmunofenotipo celular varía entre los diferentes tipos de LNH, sin embargo, más del 90 % de los LNH de células B (LNH-B) son CD20+; razón por la cual el antígeno de membrana CD20 se considera un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de dichas enfermedades.⁽⁶⁾

La aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA; del inglés, *Food and Drug Administration*) del rituximab, un anticuerpo monoclonal (AcM) quimérico diseñado para unirse al antígeno CD20 de la superficie de los linfocitos B, revolucionó el tratamiento de las neoplasias linfoproliferativas de células B y de las enfermedades autoinmunes empleado hasta ese momento, y abrió el camino para el desarrollo e introducción de otros productos terapéuticos dirigidos al antígeno CD20. La combinación de este AcM con el esquema quimioterapéutico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) se ha convertido en la alternativa terapéutica estándar para el tratamiento de estas enfermedades.⁽⁷⁾

En base a lo expuesto, el presente trabajo tuvo como objetivo describir las características generales de los LNH indolentes y de los AcM anti-CD20, así como el rol de la terapia anti-CD20 en dichas enfermedades.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura publicada en los últimos 20 años, disponible en los idiomas inglés y español, en los repositorios: *SciELO*, *Scopus*, *Pubmed/Medline*, *ScienceDirect* y *Mediagraphic*. En la búsqueda se emplearon descriptores como: linfoma no Hodgkin indolente, CD20, anticuerpo monoclonal anti-CD20, y sus equivalentes en inglés (*indolent non-Hodgkin lymphoma*, *CD20*, *anti-CD20 monoclonal antibody*). Se obtuvo un total de 144 artículos científicos dispuestos en resúmenes y textos completos.

Los criterios de selección incluyeron documentos de procedencia nacional e internacional; con fecha de publicación en los últimos 20 años, fundamentalmente en el presente quinquenio; con temáticas compatibles con los descriptores de búsqueda utilizados. Se emplearon para elaborar este manuscrito 35 documentos, de ellos el 80 % correspondieron a los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información

Linfoma no Hodgkin indolente de células B

Los LNH-B indolentes son un grupo de enfermedades que se originan a partir de progenitores de linfocitos B y se caracterizan por un lento crecimiento y expansión. Dentro de este grupo, el linfoma folicular (LF), el linfoma linfocítico pequeño y los linfomas de zona marginal (LZM) destacan por su frecuencia.⁽⁸⁾

Fisiopatología y genética

Los perfiles de expresión génica de casi todos los LNH, son un reflejo de la célula sana a partir de la cual se deriva el linfoma. Sin embargo, también reflejan cambios que resultan de alteraciones genéticas, epigenéticas y otras modificaciones moleculares recurrentes, tales cambios afectan el transcriptoma y el proteoma.⁽⁹⁾ El LNH-B es un paradigma de los cánceres que basan su fisiopatología en la translocación; en los cuales, la expresión de genes desregulados se produce como resultado de translocaciones que colocan genes clave bajo la influencia de promotores o potenciadores específicos del linaje activo.⁽¹⁰⁾ Por ejemplo, el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) en el cromosoma 14q32 se transcribe de forma activa en las células B porque estas células requieren la expresión de un receptor de células B en la superficie celular para su supervivencia. El LF resulta en su mayoría de la translocación t(14;18) (q32;q21); esta translocación coloca al gen BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*), que codifica también para la leucemia linfocítica crónica (LLC), bajo el control del elemento potenciador de IGH, lo que

conduce a la expresión constitutiva de BCL-2. Esta es una proteína antiapoptótica, y la translocación t(14;18)(q32;q21), da como resultado niveles elevados de su expresión, lo que provoca un bloqueo del programa predeterminado de muerte celular apoptótica del centro germinal sano y representa una definición patogénica característica del LF.^(8, 11)

Linfoma linfocítico pequeño

El linfoma linfocítico pequeño o linfoma linfocítico bien diferenciado es un tipo indolente de LNH-B, similar desde el punto de vista clínico y molecular a la LLC, que se localiza principalmente en los ganglios linfáticos, mientras que la LLC tiende a localizarse en la médula ósea y en la sangre circulante.⁽⁸⁾ Por lo general, esta enfermedad se presenta en personas mayores de 50 años. Los pacientes con estados avanzados al momento del diagnóstico tienden a experimentar recaídas después de la línea inicial de tratamiento.⁽⁵⁾

Linfoma de zona marginal (LZM)

El término LZM hace referencia a un grupo de neoplasias de células B indolentes que se originan en la zona marginal de los folículos linfoides. Según la Organización Mundial de la Salud en esta clasificación se agrupan tres entidades patológicas distintas: el LZM extraganglionar (también conocido como linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa gástrica), el LZM nodal y el LZM esplénico.^(12, 13) De ellos, el linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa gástrica es el subtipo más frecuente. Puede aparecer en casi cualquier localización extraganglionar y suele estar asociado a una estimulación antigénica crónica, ya sea como resultado de infecciones crónicas (como la infección gástrica por *Helicobacter pylori*) o enfermedades autoinmunes. Por otra parte, el LZM nodal primario es raro y es la entidad menos conocida en este grupo.⁽¹²⁾

Aunque estos subtipos comparten algunos rasgos morfológicos e inmunofenotípicos, sus distintas características biológicas han llevado a su separación en tres entidades individuales para facilitar el tratamiento.⁽⁶⁾

Linfoma folicular (LF)

El LF es una neoplasia de linfocitos B maduros cuyo origen radica en las células del centro germinal del ganglio linfático. Es considerado el linfoma indolente derivado de células B más común, y el segundo más frecuente de todos los LNH. Representa el 20 de todos los linfomas a nivel mundial. La edad promedio de presentación es alrededor de los 60 años y se reporta con una prevalencia superior en el sexo femenino.⁽²⁾ La forma de presentación clínica más frecuente

es la de linfadenopatía diseminada. Incluso la mayoría de los pacientes que sufren una enfermedad de curso indolente, presentan compromiso de múltiples sitios ganglionares e infiltración de médula ósea. Los LF se caracterizan por una elevada respuesta al tratamiento inicial, pero después por lo general recaen y la enfermedad progresa.⁽⁸⁾

Terapias anti-CD20

CD20 como diana para terapias antitumorales

Varios factores hacen del antígeno CD20 una diana prometedora para la terapia antitumoral. Es una proteína transmembrana restringida al linaje de linfocitos B, que se expresa en la mayoría de las neoplasias malignas de células B, pero no en las células madre pro-B, plasmáticas o hematopoyéticas, esto permite una buena especificidad tumoral, el mantenimiento de los niveles de inmunoglobulina G (IgG) en el suero y la recuperación postratamiento de las células a partir de las reservas de células madre pro-B.⁽⁷⁾ Además, no circula en el plasma como antígeno libre.⁽¹⁴⁾ Es una molécula que está altamente expresada en la mayoría de las líneas celulares B (aproximadamente 100 - 200 mil copias), y se sobreexpresa en alrededor del 90 % de los LNH-B.^(7,15) No tiene ligando conocido, los ratones con desactivación génica (KO; del inglés, *knock-out*) para el antígeno CD20 muestran un fenotipo casi normal; por lo que gran parte del conocimiento actual sobre esta molécula proviene de predicciones basadas en la estructura del gen y la proteína.⁽¹⁴⁾

El antígeno CD20 no se desprende de la superficie celular después de la unión del AcM y en la mayoría de los estudios no está modulado, lo que lo convierte en un objetivo inmunoterapéutico atractivo para los mecanismos de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA).⁽¹⁴⁾

Por estas razones, múltiples productos terapéuticos desarrollados en las últimas décadas emplean esta molécula como diana farmacológica.⁽⁷⁾

Anticuerpos monoclonales anti-CD20

Nuevos métodos terapéuticos para el tratamiento de los linfomas se han desarrollado en las últimas décadas, entre los que se encuentran las proteínas terapéuticas como los AcMs anti-CD20; los cuales pueden emplearse como monoterapia o combinados con quimioterapia.⁽⁷⁾ Estos fármacos han transformado la práctica moderna en hematología y oncología, y se han convertido en una piedra angular esencial en el manejo de muchos tipos de cáncer. Se distinguen tres

generaciones de AcMs anti-CD20, donde el rituximab, el ofatumumab y el obinutuzumab son los ejemplares principales (Fig. 1).^(1,7)

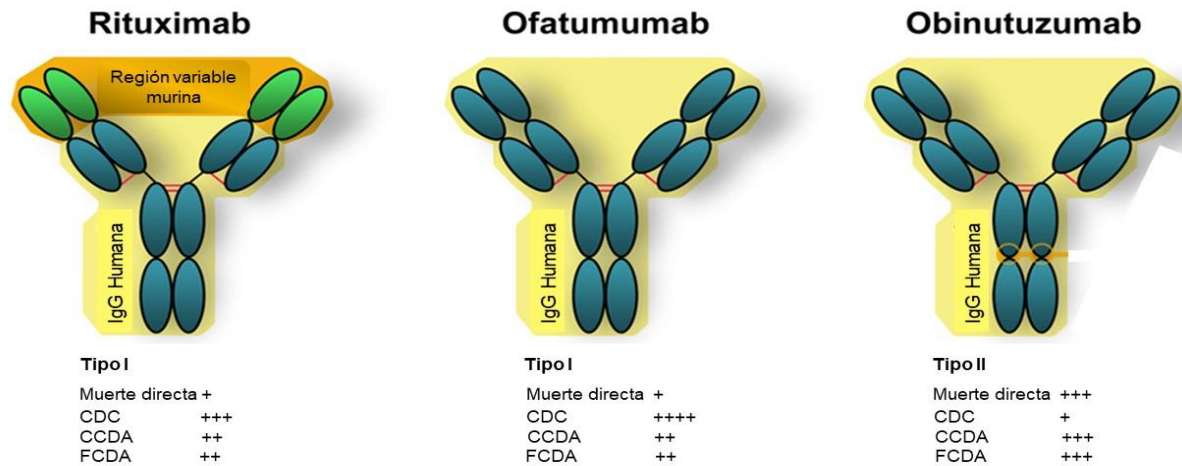


Fig. 1 - Diferencias entre los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CD20: rituximab, ofatumumab y obinutuzumab. La región variable del rituximab es murina mientras que el ofatumumab y el obinutuzumab son AcM completamente humanos. El fragmento cristalizante (Fc) del obinutuzumab presenta una glicosilación no fucosilada, lo cual permite una mejor unión con las células efectoras inmunitarias. CDC: citotoxicidad dependiente del complemento; CCDA: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; FCDA: fagocitosis celular dependiente de anticuerpo.

Fuente: Tomado y modificado de Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163. DOI: <https://10.3389/fonc.2018.00163>⁽¹⁾

Los AcMs anti-CD20 están diseñados para destruir células B, fundamentalmente a través de mecanismos de acción que involucran componentes propios del sistema inmune. En términos generales, estos AcMs pueden ser subclasificados en dos categorías principales: tipo 1 y tipo 2, determinadas por su capacidad relativa para inducir la redistribución del antígeno CD20 dentro de la membrana plasmática.⁽¹⁶⁾

Rituximab

El rituximab fue el primer AcM aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer, con el cual se inició una nueva era de terapias biológicas.⁽¹⁷⁾ Es un AcM quimérico tipo 1, obtenido por ingeniería genética, que se une de forma específica a la molécula CD20 humana. Constituye una inmunoglobulina compuesta por las regiones constantes de la IgG subtipo 1 (IgG1) humana y las

secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas. Tiene un peso molecular aproximado de 145 kDa y una afinidad de unión con el antígeno CD20 de 8,0 nmol/L.⁽¹⁷⁾

El fragmento de unión al antígeno (Fab) del rituximab se une al CD20 y establece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B mediante vías que involucran al fragmento cristalizante (Fc). Los posibles mecanismos de lisis celular incluyen la CDC como resultado de la unión de C1, lo cual desencadena la activación de la vía clásica del complemento y la formación del complejo de ataque a la membrana; y la CCDA mediada por uno o más receptores Fc gamma (Fc γ) de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK.⁽⁷⁾ También el reconocimiento de la región Fc por parte de los receptores Fc γ de los macrófagos desencadena la fagocitosis celular dependiente de anticuerpo (FCDA) de la célula marcada con el AcM. Otra de las vías reportadas a través de la cual este AcM actúa es la desregulación de la proteína antiapoptótica BCL-2 presente en más del 70 % de los pacientes con LF, mediante la inhibición de la producción de interleucina 10 y potenciando así el efecto combinado cuando es administrado con quimioterapia.⁽¹⁶⁾ Este AcM también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, mediante la regulación del ciclo celular y la inducción de la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente la *lyk* y *fyn*, y la activación de la caspasa 3.⁽¹⁶⁾

El primer esquema de dosis aprobado para la terapia de inducción en LNH-B fue de 375 mg/m², dado por 4 ciclos por vía intravenosa. Actualmente, el rituximab se administra una vez por semana como agente único, y cada 21-28 días cuando se combina con quimioterapia.⁽¹⁷⁾

Hainsworth y otros⁽¹⁸⁾ evaluaron la eficacia y la toxicidad del tratamiento con rituximab como monoterapia en pacientes con linfoma linfocito pequeño no tratados con anterioridad. Los pacientes recibieron ciclos de 375 mg/m² de rituximab una vez por semana durante un mes. Posteriormente los pacientes con respuesta objetiva (RO) o enfermedad estable, continuaron recibiendo iguales ciclos a intervalos de 6 meses, hasta completar 4 ciclos. La tasa de RO luego del primer ciclo del AcM fue de 51 %. Después de 20 meses de seguimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 18,6 meses, y las tasas de SLP a 1 y 2 años fueron del 62 % y el 49 %, respectivamente. El tratamiento de manera general fue bien tolerado.

El rituximab también prolongó de manera considerable la SLP en pacientes con LF que recibieron el AcM como tratamiento de mantenimiento. En este caso, la SLP a los 3 años fue del 89 % en el grupo tratado con rituximab y del 69 % en el grupo de pacientes no tratados; esto evidenció la eficacia del tratamiento de mantenimiento con este AcM.⁽¹⁹⁾

En un estudio realizado por Kalpadakis y otros,⁽²⁰⁾ se evaluó la eficacia del rituximab en pacientes con LZM esplénico que recibieron 375 mg/m² semanales del AcM durante 6 semanas. Finalizado este ciclo de tratamiento, la tasa de respuesta global (RG) fue del 92 % incluyendo un 44 % de respuesta completa (RC). Los pacientes con RO continuaron recibiendo una infusión de rituximab cada 2 meses. Al final del estudio el 70 % de los pacientes tenían RC.

Estos estudios demuestran la eficacia del rituximab en el tratamiento de LNH-B indolentes y destacan el beneficio desde el punto de vista clínico del tratamiento de mantenimiento con este AcM como monoterapia.

El modelo farmacocinético poblacional de dos compartimentos con eliminación de primer orden es el más empleado para describir la disposición del rituximab, incluso con diferentes esquemas de administración de fármacos.⁽⁷⁾ El rituximab ha demostrado disposición mediada por el antígeno CD20, donde la unión antígeno-anticuerpo influye en la velocidad y el alcance de la distribución y eliminación del AcM, que es la causa fundamental de su comportamiento cinético no lineal en los humanos.⁽⁷⁾ Varios estudios han reportado que los pacientes con elevado conteo de células CD19+ o con lesiones tumorales grandes antes del tratamiento exhiben un mayor aclaramiento del AcM dado por una mayor expresión del antígeno CD20. También, coinciden en administrar el rituximab a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, independientemente de la concentración sanguínea.^(18,19,29,21) Estudios clínicos han demostrado, además, que el rituximab tiene una baja inmunogenicidad y provoca una rápida depleción de los linfocitos B.^(2,18,19)

Ofatumumab

El ofatumumab es un AcM IgG1 tipo 1 completamente humano, con un peso molecular aproximado de 149 kDa; se une de forma selectiva a un epítipo del antígeno CD20 situado más cerca de la membrana celular que el sitio de unión del rituximab. Dicho epítipo incorpora el bucle extracelular pequeño y la región amino-terminal del bucle extracelular grande del antígeno CD20.⁽²²⁾

Al igual que otros anticuerpos anti-CD20, el ofatumumab actúa a través de tres mecanismos principales: la CDC, la CCDA y la inducción directa de la muerte celular.⁽²²⁾ La principal diferencia observada en los estudios preclínicos entre el ofatumumab y el rituximab, desde el punto de vista de sus mecanismos de acción, es una mayor capacidad del ofatumumab para activar el complemento. Esto aumenta su actividad CDC en comparación con el rituximab, incluso contra las células que son resistentes al rituximab en modelos *in vitro* y contra las células

con baja expresión de CD20. El ofatumumab también puede inducir niveles altos de actividad CCDA e inducción directa de la muerte celular en modelos *in vitro*, al tiempo que muestra una actividad preclínica superior cuando se combina con agentes quimioterapéuticos seleccionados.⁽²³⁾

Czuczman y otros⁽²⁴⁾ evaluaron la seguridad y eficacia del ofatumumab en pacientes con LF refractario al rituximab. Los pacientes recibieron una infusión semanal del AcM durante dos meses. Se comenzó con una dosis de 300 mg en la primera administración y luego se aleatorizaron en dos grupos para recibir 500 o 1000 mg. La tasa de RG fue del 13 % y del 10 % para los grupos de 500 mg y 1000 mg, respectivamente. La mediana de SLP fue de 5,8 meses. El 46 % de los pacientes mostraron una reducción del tumor 3 meses después del inicio de la terapia, y la mediana de SLP para estos pacientes fue de 9,1 meses. Tres pacientes experimentaron EA relacionados con la infusión, ninguno de las cuales se consideró grave. De manera general, el ofatumumab fue bien tolerado y eficaz en la población estudiada.

El ofatumumab se evaluó en pacientes con FL en estadio avanzado, de riesgo bajo/intermedio, según el índice pronóstico internacional del linfoma folicular (FLIPI), para determinar su eficacia como monoterapia. Los pacientes recibieron una dosis semanal de 1000 mg del AcM durante 4 semanas en la etapa de inducción y posteriormente una dosis cada 8 semanas hasta llegar a 9 meses. La RG fue del 84 %, la mediana de SLP fue de 1,9 años y la mediana de duración de la respuesta fue de 23,7 meses. Los EA de grado 3 asociados a la infusión fueron observados únicamente para la primera administración. El tratamiento con ofatumumab como agente único en estos pacientes se consideró tolerable y eficaz para el manejo de la enfermedad.⁽²⁵⁾

Kiesewetter y otros⁽²⁶⁾ emplearon el mismo esquema de administración para estudiar la seguridad del ofatumumab y la capacidad para inducir RO en pacientes con LZM extraganglionar refractario a la erradicación de *Helicobacter pylori* o extragástrico. La tasa de RG al tratamiento con ofatumumab fue del 81 %. El 50 % de los pacientes alcanzó la remisión completa, 31 % la remisión parcial, y 19 % la estabilización de la enfermedad como mejor respuesta. El AcM fue bien tolerado, a pesar de que se observaron reacciones de bajo grado asociadas a la infusión en el 86 % de los casos. En una mediana de seguimiento de 25 meses, solo un paciente experimentó recaída, lo que sugiere respuestas duraderas en la mayoría de los pacientes ensayados. Este estudio demuestra que el ofatumumab es seguro y eficaz para el tratamiento de este subtipo de LNH-B.

El modelo farmacocinético poblacional de dos compartimentos con aclaramiento paralelo: lineal y mediado por el receptor, fue el que mejor describió los datos provenientes de un total de 477 pacientes con neoplasias de células B y artritis reumatoide a los que se administró el ofatumumab

por infusión intravenosa en varios niveles de dosis: desde 100 a 2000 mg.⁽²⁷⁾ La baja inmunogenicidad de este AcM, observada en los estudios clínicos, se debe fundamentalmente a que es un AcM completamente humano.⁽²³⁾

Obinutuzumab

Obinutuzumab es un AcM IgG1 tipo 2, completamente humano, con un peso molecular de 146,1 kDa.⁽²⁸⁾ A diferencia de los AcMs tipo 1, esta proteína tiene una secuencia de aminoácidos modificada en la articulación del codo, esto produce alteraciones espaciales del complejo de ensamblaje de AcM-CD20.⁽²⁸⁾ La región Fc de este anticuerpo aumenta su afinidad de unión al receptor FcγIII expresado en las células NK, en monocitos y macrófagos, en comparación con los AcMs no glicosilados, lo cual conduce a un aumento de la inducción de muerte celular directa y de los mecanismos de CCDA y de FCDA.⁽²⁹⁾

Salles y otros.⁽³⁰⁾ realizaron un estudio donde se evaluó la eficacia y la seguridad del obinutuzumab en pacientes con LNH-B indolente refractario o en recaída. Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno grupo recibió 400 mg del AcM durante todo el tratamiento; el otro, 1600 mg como dosis inicial y luego 800 mg como dosis de mantenimiento. De los 40 pacientes incluidos en el estudio, 38 presentaban LF. La tasa de RG al final del tratamiento fue 55 % en el grupo tratado con las dosis 1 600/ 800 mg (9 % de RC) y 17 % en el grupo 400 /400 mg. La media de SLP fue 11,9 meses en el grupo 1 600/ 800 mg y 6 meses en el tratado con la dosis de 400 mg. De manera global, el tratamiento con el AcM se consideró seguro.

Grigg y otros.⁽²⁸⁾ evaluaron la eficacia del obinutuzumab en pacientes con LF no tratados con anterioridad. En este caso, el AcM se administró en la dosis de 1000 mg y combinado con quimioterapia CHOP en uno de los grupos experimentales. La tasa de SLP a los 36 meses en dicho grupo fue del 84 %. En este estudio, todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso (EA) durante la etapa de inducción, sobre todo reacciones relacionadas con la infusión, la mayoría fueron de grado 1/2. El estudio concluyó en que el obinutuzumab es tolerable.

El modelo farmacocinético poblacional de dos compartimentos con aclaramiento lineal y aclaramiento tiempo dependiente fue el que mejor describió los datos provenientes de un total de 678 pacientes con neoplasias linfoproliferativas de células B de cuatro ensayos clínicos en los que se administró obinutuzumab. Las características histológicas de cada enfermedad tuvieron influencia sobre ambos aclaramientos y se demostró la influencia del tamaño del tumor sobre los aclaramientos.⁽³¹⁾ Estudios realizados en animales y en voluntarios sanos demostraron que este

AcM induce una potente depleción contra las células B en sangre periférica y en el tejido linfóide, superior a la que provoca el rituximab.⁽²⁹⁾

1B8: un anticuerpo monoclonal anti-CD20 cubano

Los AcM anti-CD20 se han convertido en una importante alternativa terapéutica para el tratamiento de múltiples enfermedades. Sin embargo, el elevado costo de estos fármacos limita, de forma considerable, el alcance de muchos pacientes a estas terapias, a pesar de su importancia clínica.⁽²¹⁾ Por esta razón, en los últimos años, a partir del vencimiento de las patentes de varios productos biológicos originales, muchas empresas farmacéuticas han dirigido su trabajo al desarrollo de productos biosimilares. Este empeño, entre otros objetivos, persigue posibilitar el acceso de los pacientes a los productos terapéuticos, fundamentalmente en países subdesarrollados.^(21,32)

Un biosimilar es un producto con grandes semejanzas a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado, el cual es conocido como referencia. Posee una alta similitud en términos de propiedades físicas, químicas y biológicas con el medicamento de referencia, las cuales son avaladas por evidencia científica; por lo tanto, no difiere de forma significativa con el producto original en cuanto a eficacia y seguridad.^(21,32)

El AcM 1B8 (registrado como CIMABior[®]) es un biosimilar del rituximab desarrollado por el Centro de Inmunología Molecular, Cuba. La capacidad del AcM1B8 para reconocer al antígeno CD20 se ha demostrado de forma experimental tanto en líneas celulares tumorales de humanos como, en células mononucleadas sanguíneas de humanos y primates. Este AcM induce CDC, CCDA y apoptosis en líneas celulares humanas con alta expresión de CD20.⁽³³⁾

En el 2017, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), autoridad reguladora cubana, aprobó el uso del AcM1B8 para el tratamiento del LNH-B. Fue aprobada su administración como monoterapia en pacientes con LNH indolente y también como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con LNH de bajo grado de malignidad que hayan respondido al tratamiento de inducción. Además, fue aprobado su uso en combinación con quimioterapia en pacientes con LF en estadios III-IV que no hayan sido tratados con anterioridad.⁽³⁴⁾

En un estudio de la seguridad y el efecto del uso compasivo del 1B8 en pacientes con LNH-B, se constató que el tratamiento con el AcM indujo RO en el 75% de los pacientes con linfomas indolentes que recibieron el AcM como monoterapia y en el 57,1% de los que recibieron el AcM en combinación con quimioterapia. Solo en el 6,3 % de los pacientes se registraron EA

relacionados con el AcM. En el estudio se determinó que el beneficio de recibir el tratamiento fue 3,4 veces mayor que el riesgo de desarrollar algún EA grave, lo cual evidencia la seguridad de este AcM.⁽³³⁾ Se ha observado que el 1B8 provoca una disminución significativa del recuento absoluto de linfocitos CD19+, tal como se ha reportado para el rituximab, y posee una baja inmunogenicidad.⁽³⁵⁾

La sólida evidencia científica acumulada durante las últimas dos décadas respalda el uso clínico de la terapia anti-CD20 en los LNH indolentes. La seguridad y la eficacia demostrada de estos fármacos los han convertido en una alternativa de elección para el tratamiento de enfermedades con una alta incidencia anual a escala global como son las neoplasias linfoproliferativas de células B.

El uso efectivo de los AcM anti-CD20 como agentes únicos o combinados con quimioterapia en el tratamiento de primera línea y como monoterapia durante el tratamiento de mantenimiento demuestran su versatilidad terapéutica. La gran repercusión de los fármacos biotecnológicos en la terapéutica moderna justifica el esfuerzo de muchos países, como es el caso de Cuba, para la producción de este tipo de productos a pesar de los elevados costos de fabricación.

Referencias bibliográficas

1. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163. DOI: <https://10.3389/fonc.2018.00163>
2. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab Maintenance Therapy After First-Line Induction Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma. *JAMA Oncol.* 2018;4(6):859-60. DOI: <https://10.1001/jamaoncol.2018.0111>
3. Malcolm TI, Hodson DJ, Macintyre EA, Turner SD. Challenging perspectives on the cellular origins of lymphoma. *Open Biol.* 2016;6(9):160232. DOI: <https://10.1098/rsob.160232>
4. Ribeiro JS, Dos Santos UR, Jardim IS, Dos Santos JL, Silva JF. Expression profile of immunological and vascular mediators in an unusual case of paravertebral primary cutaneous non-Hodgkin lymphoma. *Int J Dermatol Clin Res.* 2020;6(1):19-21. DOI: <https://10.17352/2455-8605.000039>
5. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2017;390(10091):298-310. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](https://10.1016/S0140-6736(16)32407-2)

6. Sheikhpour R, Pourhosseini F, Neamatzadeh H, Karimi R. Immunophenotype evaluation of Non-Hodgkin's lymphomas. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31:121. DOI: <https://10.14196/mjiri.31.121>
7. Casan JML, Wong J, Northcott MJ, Opat S. Anti-CD20 monoclonal antibodies: reviewing a revolution. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(12):2820-41. DOI: <https://10.1080/21645515.2018.1508624>
8. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, *et al*. Generalidades sobre linfomas. *Rev Hematol Mex*. 2018[acceso 22/05/2021];19(4):174-88. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/descarga/1853/>
9. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, *et al*. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378:1396-407. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1801445>
10. Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, Li J, Young KH. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(10):634-52. DOI: <https://10.1038/s41571-019-0225-1>
11. Salam DSDA, Thit EE, Teoh SH, Tan SY, Peh SC, Cheah SC. C-MYC, BCL2 and BCL6 Translocation in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Cases. *J Cancer*. 2020;11(1):190-8. DOI: <https://10.7150/jca.36954>
12. Cogliatti S, Bargetzi M, Bertoni F, Hitz F, Lohri A, Mey U. Diagnosis and treatment of marginal zone lymphoma. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14324. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14324>
13. Quintanilla-Martinez, L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol*. 2017;35(S1): 37-45. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2399>
14. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica* 2020;105(6):1494-506. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243543>.
15. Rougé L, Chiang N, Steffek M, Kugel C, Croll TI, Tam C, *et al*. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*. 2020;367(6483):1224-30. DOI: <https://10.1126/science.aaz9356>
16. Conner KP, Devanaboyina SC, Thomas VA, Rock DA. The biodistribution of therapeutic proteins: Mechanism, implications for pharmacokinetics, and methods of evaluation. *Pharmacol Ther*. 2020;212:107574. DOI: <https://10.1016/j.pharmthera.2020.107574>
17. Fogueri U, Cheungapaitporn W, Bourne D, Ferverza FC, Joy MS. Rituximab Exhibits Altered Pharmacokinetics in Patients With Membranous Nephropathy. *Ann Pharmacother*. 2019;53(4):357-63. DOI: <https://10.1177/1060028018803587>

18. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE, *et al.* Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1746-51. DOI: <https://10.1200/JCO.2003.09.027>
19. Hirt C, Hoster E, Unterhalt M, Hänel M, Prange-Krex G, Forstpointner R, *et al.* Rituximab Maintenance Versus Observation After Immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, and R-FCM) in Untreated Follicular Lymphoma Patients: A Randomized Trial of the OstdeutscheStudiengruppeHämatologie und Onkologie and the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Hemasphere.* 2021;5(7):e600. DOI: <https://10.1097/HS9.0000000000000600>
20. Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, Tsirkinidis P, Kontopidou FN, Moschogiannis M, *et al.* Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood.* 2018;132(6):666-70. DOI: <https://10.1182/blood-2018-02-833608>
21. Jiang B, Ke X, Zhang Q, Xu W, Su H, Huang J, *et al.* Pharmacokinetics and safety of IBI301 versus rituximab in patients with CD20+ B-cell lymphoma: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled study. *Sci Rep.* 2020; 10:11676. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68360-0>
22. AlDallal SM. Ofatumumab - a valid treatment option for chronic lymphocytic leukemia patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:905-7. DOI: <https://10.2147/TCRM.S140023>
23. Barth MJ, Czuczman MS. Ofatumumab: a novel, fully human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol.* 2013;9(12):1829-39. DOI: <https://10.2217/fon.13.219>
24. Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczowski K, *et al.* Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood.* 2012;119(16):3698-704. DOI: <https://10.1182/blood-2011-09-378323>
25. Rosenbaum CA, Jung SH, Pitcher B, Bartlett NL, Smith SM, Hsi E, *et al.* Phase 2 multicentre study of single-agent ofatumumab in previously untreated follicular lymphoma: CALGB 50901 (Alliance). *Br J Haematol.* 2019;185(1):53-64. DOI: <https://10.1111/bjh.15768>
26. Kiesewetter B, Neuper O, Mayerhoefer ME, Dolak W, Lukas J, Simonitsch-Klupp I, *et al.* A pilot phase II study of ofatumumab monotherapy for extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):49-55. DOI: <https://10.1002/hon.2454>
27. Struemper H, Sale M, Patel BR, Østergaard M, Österborg A, Wierda WG, *et al.* Population pharmacokinetics of ofatumumab in patients with chronic lymphocytic leukemia, follicular

- lymphoma, and rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(7):818-27. DOI: <https://10.1002/jcph.268>
28. Grigg A, Dyer MJ, Díaz MG, Dreyling M, Rule S, Lei G, *et al.* Safety and efficacy of obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma. *Haematologica.* 2017;102(4):765-772. DOI: <https://10.3324/haematol.2016.152272>
29. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-Cell Malignancies. *AdvTher.* 2017;34(2):324-56. DOI: <https://10.1007/s12325-016-0451-1>
30. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, *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. DOI: <https://10.1200/JCO.2012.46.9718>
31. Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, Jamois C, Buchheit V, Frey N. Population Pharmacokinetics of Obinutuzumab (GA101) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma and Exposure-Response in CLL. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(10):e144. DOI: <https://10.1038/psp.2014.42>
32. Greenwald M, Tesser J, Sewell L. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis.* 2018; 2018: 3762864. DOI: <https://10.1155/2018/3762864>
33. Fernández Águila JD, García Vega Yd, Hernández Casaña P, Hernández Cruz C, Medina Rodríguez BA, Viada González CE. Seguridad y efecto del uso compasivo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2017 [acceso 20/05/2021];33(4): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/604>
34. Hernández C, Saumell Y, Fernández JD, Cepero K, Marín D, de la Torre AV. Safety and Preliminary Effect of the Anti-CD20 Monoclonal Antibody 1B8 in B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of An Expanded Access Program. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2019 [acceso 25/05/2021];14(4):1-17. Disponible en: <http://ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2019/04/1.Hern%C3%A1ndez-C-Saumell-Y-Fern%C3%A1ndez-JD-Cepero-K-Mar%C3%ADn-D-de-la-Torre-AV-Alcalde-M-%C3%81lvarez-NP-Lorenzo-Luaces-P-Garc%C3%ADa-MA.pdf>
35. García-Vega Y, Hernández-Castañeda P, Fernández-Águila JD, Hernández-Padrón C, Hernández-Cruz C, Medina-Rodríguez BA, *et al.* Efecto y seguridad del AcM anti-CD20 (CIMABIORr®) en pacientes con LNH indolente refractario o recaída. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2017 [acceso 24/05/2021];33(S1): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/671>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Contribuciones de los autores

José Miguel Calderín Miranda: *concepción y diseño del trabajo, obtención, análisis e interpretación de datos, redacción y corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.*

Niurys de Castro Suárez: *diseño del trabajo, redacción y corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.*

Gledys Reynaldo Fernández: *redacción y corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.*