

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER. TERAPIA DIRIGIDA PARA TUMORES SÓLIDOS

JAHELI FUENMAYOR, RICARDO GAMEZ HOYOS, RAMÓN F MONTAÑO

LABORATORIO DE PATOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR, CENTRO DE MEDICINA EXPERIMENTAL, INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (IVIC) VENEZUELA

RESUMEN

Los anticuerpos terapéuticos representan uno de los grupos más importantes de nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer. Gracias a los resultados alentadores observados en la clínica y a su relativa baja toxicidad, los anticuerpos se han convertido en el segmento de mayor crecimiento de las grandes empresas farmacéuticas. Sus propiedades terapéuticas, así como también sus limitaciones, son permanentemente evaluadas en ensayos clínicos alrededor del mundo. Esta dinámica acelerada de desarrollo y evaluación va en paralelo con los elevados costos de estos reactivos tanto para el paciente como para los sistemas de salud pública. Esta revisión tiene por finalidad organizar y actualizar la información generada en el ámbito de la terapia de tumores sólidos con anticuerpos terapéuticos y servir como herramienta crítica de consulta y documentación para clínicos e investigadores en ejercicio y en formación.

PALABRAS CLAVE: Oncología, medicina, personalizada, anticuerpos, recombinantes, monoclonales.

SUMMARY

The therapeutic antibodies are amongst and represented most important members of the newly developed weapons against the tumors and for his treatment. For his favorable results observed in the clinical and for his less toxicity, they have become the fastest growing segment of the big pharmaceutical companies partly due to their encouraging clinical outcomes and their relatively low toxicity. Their therapeutic properties, as well as their limitations, are constantly being evaluated in the clinical trials of the worldwide. This accelerated pace of development and evaluation translates into the elevated costs for patients and for the health system. The purpose of this review is to organize and update some of the information recently generated in this dynamic field and to serve as a critical consultation tool for the active and the training clinicians and the researchers.

KEY WORDS: Oncology, personalized, medicine, recombinant, antibodies

INTRODUCCIÓN

E

l conocimiento acumulado tras años de estudio en el área de la biología de tumores ha conducido, entre otras cosas, a la identificación de un grupo diverso de moléculas cuyas funciones son de singular importancia para el desarrollo y progresión tumoral. Como es natural, estas moléculas han sido objeto de evaluación para utilizarlas en procedimientos diagnósticos y en la clasificación

Recibido: 19/06/2013 Revisado: 23/07/2013

Aceptado para publicación: 22/08/2013

Correspondencia: Dra. Jaheli Fuenmayor. Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Carretera Panamericana Km. 11, Caracas, 1020-A, Venezuela. Teléfono: 58-212-5041158 Fax: 58-212-5041086. E-mail: jfuenmay@ivic.gob.ve; rmontano@ivic.gob.ve

tumoral, como marcadores con valor pronóstico y, por supuesto, como blancos para el tratamiento de la enfermedad. Esto último ha dado lugar a lo que hoy se conoce con el nombre de terapia dirigida. La terapia dirigida no es otra cosa que la utilización de inhibidores farmacológicos específicos para un grupo hasta ahora reducido de estas moléculas con el objetivo primordial de aumentar los efectos antiproliferativos y citotóxicos sobre las células tumorales y a la vez disminuir los efectos colaterales negativos sobre los tejidos sanos. Las terapias dirigidas representan uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer.

BLANCOS TERAPÉUTICOS

Entre los principales blancos de la terapia dirigida a tumores sólidos se encuentran algunos

miembros de una familia de proteínas que sirven como receptores de membrana con actividad de fosforilación del aminoácido tirosina. Uno de ellos es el receptor para el factor de desarrollo epidérmico, EGFR (acrónimo derivado del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*), el cual fue el primer miembro de esta familia en ser descrito⁽¹⁾. EGFR es también conocido como HER1 (acrónimo derivado del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor type 1*) y, en condiciones normales, su actividad es crucial para el desarrollo epitelial y la proliferación celular durante la organogénesis. EGFR posee la capacidad de formar homo y hetero-dímeros con los otros miembros de la familia de los receptores para factores de desarrollo epidérmico, HER2, HER3 y HER4, lo que dispara cascadas de señalización intracelular relacionadas con los procesos de supervivencia y división celular (Figura 1).

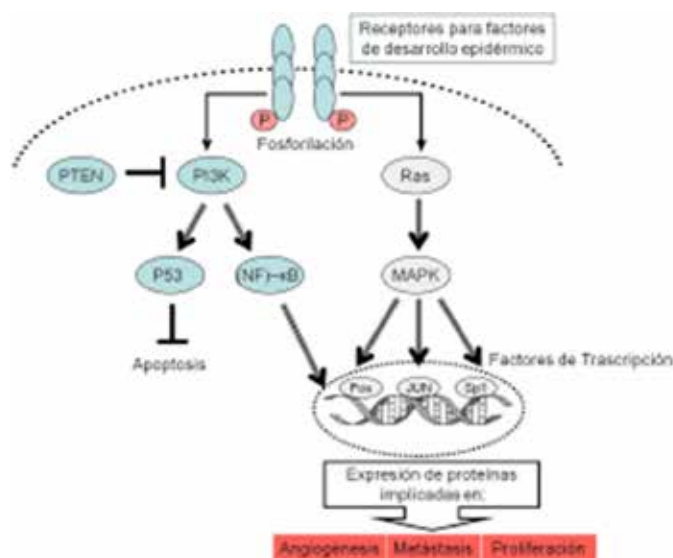


Figura 1. Los receptores del factor de desarrollo epidérmico son capaces de participar en señales intracelulares mediante la fosforilación de sus residuos de tirosina, esto resulta en una activación aumentada de vías de señalización tales como la vía de proteínas quinasas activadas por mitógeno o MAPK (del inglés *Mitogen-Activated Protein Kinases*) y las vías de la fosfoinositol 3-quinasa o PI3K (del inglés *Phosphatidylinositide 3-Kinase*). Estas vías pueden conllevar a la proliferación celular, prevención de la apoptosis e incremento de la angiogénesis del tumor y su metástasis, a través de la inducción de la transcripción de los genes implicados. Los anticuerpos dirigidos contra receptores de desarrollo epidérmico interfieren en la activación de estas cascadas de señalización.

La sobre-expresión de EGFR, observada hasta en un 80 % de diferentes tumores humanos (entre ellos cáncer de colon y recto, gástrico, esofágico, de próstata, pulmonar, etc.), y su capacidad de inducir proliferación celular, es lo que lo convierten en un excelente blanco para la terapia del cáncer, porque ambas propiedades han sido asociadas con un mal pronóstico y con el desarrollo de malignidad ^(1,2).

HER2, el receptor tipo 2 para el factor de desarrollo epidérmico, constituye otro blanco terapéutico importante. HER2 es una proteína de membrana que se expresa abundantemente en el tejido tumoral de aproximadamente 25 % de los pacientes con cáncer de mama. Esta sobre-expresión viene dada por la amplificación del número de copias del gen que lo codifica y/o por el aumento de la cantidad de receptor producido por la célula tumoral ⁽³⁾. En cualquiera de los dos casos, este evento está asociado a un pronóstico adverso y a tiempos más cortos de supervivencia del paciente y de desarrollo de la enfermedad ⁽⁴⁾. Al igual que HER1, HER2 forma homo- y hetero-dímeros con otros miembros de la familia para iniciar cascadas de señalización intracelular necesarias para la proliferación y la supervivencia.

Adicionalmente, otro blanco terapéutico importante es el factor de desarrollo vascular-endotelial, VEGF (acrónimo derivado del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*). VEGF es un potente factor de estimulación angiogénica que se enlaza a su receptor, la molécula VEGFR, sobre la superficie de las células endoteliales. Tanto su producción como la expresión de su receptor se estimulan por mecanismos de hipoxia celular, muy comunes en los tumores en desarrollo.

La determinación del grado de “positividad” del paciente para HER1 y HER2 resulta de vital importancia en el éxito de la terapia. Este tipo de estudio debe ser realizado en un laboratorio especializado y por un patólogo familiarizado con procedimientos de inmunohistoquímica (IHQ) y

la técnica FISH (acrónimo derivado del inglés *Fluorescent in situ hybridization*, hibridación fluorescente *in situ*). La IHQ documenta el grado de expresión del receptor sobre la célula tumoral, mientras que la técnica FISH informa sobre la amplificación del gen correspondiente. La presencia de otros marcadores moleculares tales como polimorfismos genéticos de los blancos terapéuticos, mutaciones en genes relacionados con las vías de señalización involucradas, la presencia de ciertas proteínas en el suero, etc., también están siendo evaluados como posibles marcadores predictivos de la respuesta a las terapias. De hecho, ya existen varios perfiles genéticos característicos de ciertos tumores que ayudan a los clínicos a tomar decisiones sobre la mejor terapia personalizada a aplicar según el caso.

CTLA-4, por su parte, es una proteína de membrana, expresada de manera constitutiva en la superficie de una población de linfocitos T CD4+ denominados reguladores (Treg) ^(2,5), que se expresa “*de novo*” en la membrana de los linfocitos T efectores de la inmunidad, una vez que estos son activados. A través de CTLA-4, los linfocitos T activados reciben una señal de regulación negativa de la activación y proliferación linfocitaria, “apagándolos” una vez que su función ya no es necesaria ^(3,6). En el caso de las células Treg, CTLA-4 es utilizado para inducir cambios en las células presentadoras de antígeno (APC; del inglés *Antigen-Presenting Cells*) que las hacen menos eficaces en su función de presentación antigénica a los precursores de las poblaciones de linfocitos T efectores de la inmunidad ^(2,4,5,7). De este modo, CTLA-4 actúa eficazmente como un mecanismo molecular de control del sistema inmunitario para evitar el reconocimiento de lo propio (lo que la mayoría de los autores hoy denomina “autoinmunidad”) y así ayuda al mantenimiento de un estado fisiológico de tolerancia. CTLA-4 no representa un marcador de la célula tumoral, por lo que su expresión no se utiliza como condicionante para la aplicación de este tipo de terapia dirigida.

ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

Los anticuerpos son proteínas séricas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) y poseen la capacidad natural de enlazarse de manera específica a una gran diversidad de moléculas. Esta propiedad ha sido explotada desde su descubrimiento, a finales del siglo XIX. En épocas pasadas se utilizaban bajo la forma de antisueros o anticuerpos “policlonales”; esto es, mezclas de distintos anticuerpos, derivadas del suero o plasma sanguíneo, en las que se encontraba enriquecida la especificidad deseada. En décadas recientes, gracias a los avances en las técnicas de biología molecular y a los conocimientos generados en el área de la inmunología, se fabrican anticuerpos monoclonales que han reemplazado en muchas aplicaciones, no en todas, a los policlonales de antaño. Los anticuerpos monoclonales, según su origen y estructura, pueden clasificarse en murinos (provenientes de ratón), quiméricos (en los que una porción de la proteína es humana y la otra de una especie diferente), humanizados (en los que casi toda la molécula es humana y solo pequeños fragmentos de la secuencia de aminoácidos proviene de otra especie) o enteramente humanos. Este proceso progresivo de humanización de los anticuerpos monoclonales responde a la necesidad de reducir su inmunogenicidad, y así poder usarlos como herramientas en procedimientos diagnósticos “*in vivo*”, en profilaxia y en terapia en humanos. Según su procedencia y el uso para el cual fueron diseñados, los anticuerpos terapéuticos siguen una nomenclatura particular establecida por la USAN (*United States adopted name*). Así, el nombre de todos ellos termina con el sufijo “mab”, para referirse a que se trata de un “anticuerpo monoclonal” (del inglés *monoclonal antibody*). Si el origen del anticuerpo es el ratón (la vasta mayoría de los anticuerpos monoclonales de primera generación son hechos en esta especie), se le antepone la letra “o” (por ejemplo, tositumomab). Si es quimérico, se le antepone la sílaba “xi” (por ejemplo, rituximab).

Si es humanizado, se le antepone la sílaba “zu” (por ejemplo, alemtuzumab). Finalmente, si el anticuerpo proviene de secuencias de ADN enteramente humanas se le antepone la letra “u” (por ejemplo, ipilimumab). Asimismo, si el anticuerpo fue diseñado contra un blanco tumoral, a los dos sufijos anteriores se antepone la sílaba “tu” (por ejemplo, tositumomab, rituximab, alemtuzumab).

En la actualidad, se comercializan al menos 7 anticuerpos como medicamentos anti-tumorales para el tratamiento de tumores sólidos (Cuadro 1) y otros tantos aguardan a ser aprobados por los organismos regulatorios. Todos ellos deben pasar por rigurosos procesos de control de calidad, bioseguridad y eficacia terapéutica antes de ser autorizados para su utilización a gran escala en pacientes. Estos procesos involucran tanto ensayos pre-clínicos de actividad como ensayos clínicos de toxicidad tolerable, caracterización de la población elegible para el tratamiento y efectividad. Incluso, cada nueva aplicación o combinación con otros medicamentos ya aprobados para uso en humanos ha requerido de una nueva ronda de estudios clínicos que demuestren la efectividad y seguridad. Aun así, algunos de estos anticuerpos han sido retirados del mercado o vetado su uso en casos determinados debido a reacciones adversas que solo fueron evidentes luego de su aplicación a gran escala. Es por ello, que resulta tan importante el conocimiento y divulgación de las bondades y limitaciones de estas nuevas terapias para que puedan ser utilizadas de manera idónea como alternativas menos tóxicas y más eficaces en el difícil manejo de las neoplasias.

ANTICUERPOS CONTRA EGFR CETUXIMAB

Cetuximab es un anticuerpo quimérico del tipo IgG1 que se enlaza al dominio extracelular III de EGFR e inhibe la proliferación celular, la metástasis y la angiogénesis⁽¹⁵⁾. Posee una alta especificidad y su afinidad por EGFR ha sido

Cuadro 1. Anticuerpos terapéuticos aprobados para su uso en el tratamiento de tumores sólidos.

Blanco Terapéutico	Nombre	Indicación	Referencias
EGFR	Cetuximab	Colon, cabeza y cuello, pulmón.	(1)
	Panitumumab	Colon	(8)
	Nimotuzumab	Cabeza y cuello, glioma, nasofaríngeo	(9)
HER2	Trastuzumab	Mama, gástrico, unión gastroesofágica	(4)
	Pertuzumab	Mama	(10)
	Trastuzumab-DM1*	Mama	(11)
VEGF	Bevacizumab	Colon, ovario, pulmón	(12)
CTLA-4	Ipilimumab	Melanoma	(13)
	Tremelimumab*	Melanoma, colon y recto, hepatocelular, riñón	(14)

* En espera de aprobación.

estimada en 10 veces superior a la de los ligandos naturales de este receptor (EGF y TGF- α). Cetuximab además, dirige a las células efectoras citotóxicas del sistema inmunitario hacia las células tumorales que sobre-expresan EGFR favoreciendo así la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (CCDA) ^(2,16). La versión totalmente humana de este anticuerpo se encuentra en ensayos clínicos de fase III y lleva por nombre Necitumumab ⁽¹⁷⁾.

Niveles altos de expresión de EGFR, evaluados mediante FISH o IHQ, sirven como un biomarcador tumoral que puede predecir la supervivencia de pacientes con la adición de cetuximab al tratamiento de quimioterapia ⁽¹⁸⁾. Este anticuerpo ya cuenta con la aprobación del organismo regulatorio de los EE.UU, la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) para su uso conjunto con irinotecan en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que expresa EGFR, quienes son refractarios a la quimioterapia basada en irinotecan. También, para el uso como agente único en el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresa EGFR y que son intolerantes a la quimioterapia basada

en irinotecan. En años recientes, cetuximab ha probado ser efectivo solo y en combinación con otros compuestos químicos, como oxaliplatino y capecitabina, en tratamientos de CCR (Cuadro 2) ⁽¹⁹⁾.

A pesar de su conocida especificidad por EGFR, cetuximab ha mostrado resultados positivos en pacientes con CCR que no expresan EGFR. En estos pacientes se determinaron diferencias en los niveles de VEGF, al ser tratados semanalmente con cetuximab e irinotecan y esas diferencias se relacionaron con la respuesta clínica del tumor. En los pacientes con reducción sustancial de VEGF, se obtuvo un tiempo promedio para la progresión de la enfermedad de 6,5 meses comparado con 3 meses en pacientes sin reducción significativa de VEGF. Del mismo modo ocurrió con la supervivencia, siendo mayor en los pacientes con reducción de VEGF (14 meses) que en aquellos que no la presentaron (6,5 meses). Esto sugiere que cetuximab puede inducir cambios en los niveles de VEGF en pacientes con CCR EGFR-negativo y que estos cambios pueden ser parcialmente responsables de la eficacia clínica del anticuerpo en dicho grupo ⁽¹⁶⁾.

Cuadro 2. Ensayos clínicos que involucran el uso de cetuximab con otros agentes terapéuticos.

Cáncer	Diseño experimental	SM en meses (valor P)	% TR (valor de P)	SMLE en meses (valor de P)	Ref.	
CCRm	Irinotecan vs. Irinotecan + CTX	10,0 vs. 10,7 (0,71 n.s.)	4,2 vs. 16,4 (<0,001**)	2,6 vs. 4,0 (<0,001**)	(20)	
	FOLFOX vs. FOLFOX + CTX	NR	36 vs. 46 (NR)	7,2 vs. 7,2 (NR)	(21)	
	CAPOX vs. CAPOX + CTX	16,5 vs. 20,5 (NR)	14 vs. 41 (NR)	5,8 vs. 7,2 (NR)	(22)	
	FOLFIRI vs. FOLFIRI + CTX	18,6 vs. 19,9 (0,31 n.s.)	38,7 vs. 46,9 (0,004*)	8,0 vs. 8,9 (0,048*)	(23)	
	CCECC	RT vs. RT + CTX	29,4 vs. 49,0 (0,03 *)	64 vs. 74 (0,02*)	12,4 vs. 17,1 (0,006*)	(24)
		Platinum CT + FU vs. Platinum CT+FU+CTX	7,4 vs. 10,1 (0,04 *)	20 vs. 36 (<0,001**)	3,3 vs. 5,6 (<0,001**)	(25)
		CPCNP	Taxano+carboplatino vs. Taxano+carboplatino+ CTX	8,4 vs. 9,7 (0,17 n.s.)	17,2 vs. 25,7 (0,0066**)	4,2 vs. 4,4 (0,24 n.s.)
Cisplatino+vinorelbina vs. Cisplatino+vinorelbina+ CTX	10,1 vs. 11,3 (NR)		29 vs. 36 (0,01**)	4,8 vs. 4,8 (NR)	(27)	

Abreviaturas: CCRm, cáncer colorrectal metastásico; CCECC, Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; CPCNP, carcinoma pulmonar de células no pequeñas. RT, radioterapia; CTX, cetuximab; FU, 5-fluorouracilo; FOLFOX, leucovorin+FU+oxiplatino; FOLFIRI, leucovorin+FU+irinotecan; CAPOX, capecitabina+oxiplatino. TR, tasa de respuesta; SM, sobrevida media; SMLE, sobrevida media libre de enfermedad; n.s. diferencia no significativa; *, diferencia significativa; NR, no reportado. Adaptada de (28).

En cuanto a los efectos adversos que puede causar el uso de cetuximab junto con agentes quimioterapéuticos como irinotecan, diferentes estudios han coincidido en que el efecto secundario más común es la reacción cutánea, la cual ocurre en la mayoría de los pacientes, su presentación es variable, extendiéndose de piel seca a escamosa, rubor y en algunos casos erupción. Solo el 10 % de los pacientes presenta reacciones cutáneas graves. La fatiga es también un efecto secundario observado, siendo la anemia la causante principal de su desarrollo. Los pacientes también pueden manifestar fiebre (la mitad de ellos) y efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, estreñimiento o diarrea. Estos efectos secundarios de grado 3, pueden ser fácilmente manejables con

tratamientos de soporte (antihistamínicos y corticosteroides, entre otros) sin necesidad de interrumpir el tratamiento con el anticuerpo. Los casos de toxicidad grado 4 o reacción alérgica son menos comunes, entre estos efectos tenemos eventos trombo-embólicos, fallas cardíacas y eventos sépticos. La frecuencia de estos eventos no llega a superar el 8 % en los pacientes estudiados. Por tanto, se plantea que la aplicación de cetuximab es segura y bien tolerada ^(2,18,29).

Para el caso de los anticuerpos terapéuticos dirigidos contra EGFR es importante señalar que se ha encontrado una asociación inequívoca entre el estatus mutacional del gen que codifica para la proteína KRAS (del inglés *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) y la respuesta a la terapia. La vasta mayoría (>99 %) de los

pacientes con CCR metastásico que presentan el gen para KRAS mutado, no se benefician de las ventajas de la terapia anti-EGFR experimentadas por los pacientes con el gen KRAS silvestre (sin mutación). Esta correlación no ha sido observada en pacientes con otros tipos de cáncer que sobre-expresan EGFR, como por ejemplo, aquellos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). La presencia de mutaciones en otros genes, principalmente BRAF (del inglés *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*), PI3K (del inglés *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase*) y PTEN (del inglés *Phosphatase and Tensin homolog*), también ha sido asociada a la falta de respuesta a la terapia anti-EGFR, aunque de manera menos contundente. Este tipo de estudios genéticos e histológicos presentan dificultades técnicas que afectan su reproducibilidad y por lo tanto, resulta arriesgado precipitar conclusiones científicas respecto a su importancia pronóstica ⁽¹⁹⁾. Por otro lado, desde el punto de vista clínico, la aparición de una reacción cutánea parece estar correlacionada con el éxito de la terapia anti-EGFR ⁽¹⁸⁾.

PANITUMUMAB

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano del tipo IgG2 aprobado por la FDA en 2006 para el tratamiento de pacientes con CCR en estado metastásico que sobre-expresan EGFR y que no poseen KRAS mutado. Al igual que cetuximab, panitumumab se enlaza específica y selectivamente a EGFR previniendo el enlace de sus ligandos activadores, evitando la autofosforilación del receptor inducida por estos e inhibiendo así su activación, y consecuentemente la proliferación y crecimiento tumoral. También reduce la expresión de EGFR y VEGF e induce apoptosis. Esto es posible gracias a que el anticuerpo provoca la internalización del receptor, con la consiguiente disminución de receptores disponibles en la superficie celular ^(8,30). A diferencia de cetuximab, panitumumab

es un anticuerpo enteramente humano por lo que su inmunogenicidad para el paciente es menor y su vida media en suero, mayor. Por ser del isotipo IgG2, panitumumab no es capaz de mediar CCDA. Sin embargo, esta limitación no se refleja en los resultados obtenidos con la terapia en pacientes con CCR al ser comparado con cetuximab, por lo que la relevancia de esta propiedad en la actividad de los anticuerpos anti-EGFR está en discusión.

En cuanto a la toxicidad de panitumumab, es muy similar a la de cetuximab. Ambos anticuerpos presentan reacciones adversas similares, que son características de los inhibidores del EGFR y los anticuerpos monoclonales (reacciones cutáneas, hipomagnesemia y reacciones a la infusión), siendo las reacciones cutáneas las más comunes (96 %), seguidas por irritación ocular (85 %), diarrea (27 %) e hipomagnesemia (12 %). Debe tomarse en cuenta que estos efectos adversos pueden solaparse con los efectos de la quimioterapia. Sin embargo, se ha comprobado que la combinación de irinotecan y panitumumab resulta en un cuadro de diarrea severa de grado 3-4, el cual resultó fatal para un paciente en los ensayos clínicos ⁽³¹⁾. Por tanto, esta combinación está contraindicada. De igual manera, la combinación de panitumumab con bevacizumab y quimioterapia indujo una reducción del período libre de enfermedad en pacientes con CCR metastásico, la cual estuvo además relacionada a un incremento en la toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso de esta combinación en la práctica clínica ⁽³⁰⁾.

NIMOTUZUMAB

Nimotuzumab es un anticuerpo humanizado del tipo IgG1, desarrollado en el Centro de Inmunología Molecular de la Habana, Cuba, que ha sido aprobado para su uso en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) en Cuba, La India, Colombia, Argentina, Costa de Marfil, Gabón, Ucrania, Perú y Sri Lanka. Para su uso en gliomas pediátricos y

de adultos está aprobado en Cuba, Argentina, Filipinas y Ucrania y para cáncer nasofaríngeo, en China. Nimotuzumab media sus efectos a través de la inhibición de la proliferación, de la supervivencia y de la angiogénesis. También, inhibe la expresión de VEGF *in vitro*, tanto de la proteína como del ARN mensajero, y evita la vascularización del tumor. Nimotuzumab induce CCDA y CDC en modelos experimentales. Este anticuerpo ha probado ser eficaz en el tratamiento del CCECC y presenta menos efectos adversos al tratamiento que otros anti-EGFR⁽⁹⁾. La principal explicación para la menor toxicidad observada en los pacientes tratados con este anticuerpo es su afinidad intermedia por el EGFR, lo que impone una expresión significativa del receptor para garantizar su enlace estable a la célula blanco. Dado que la expresión de EGFR en el tejido sano es baja, el anticuerpo no se enlaza a estas células, disminuyendo así la incidencia de efectos no-deseados⁽³²⁾.

ANTICUERPOS CONTRA HER2 TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1, el cual se une de manera específica y selectiva a la molécula HER2. Trastuzumab, fue aprobado en 1998 por la FDA para su aplicación en pacientes con cáncer de mama invasivo que sobre-expresa HER2.

Son varios los mecanismos de acción de esta droga. En primer lugar, la unión de trastuzumab a la porción extracelular de HER2 evita su dimerización y de este modo, previene su actividad enzimática de tirosina quinasa. Ello bloquea la señalización intracelular iniciada por la activación del receptor, impidiendo la ocurrencia de eventos moleculares claves para la proliferación celular⁽³³⁾. Además, este anticuerpo incrementa la destrucción endocítica de HER2, inhibe la generación de su forma soluble y aumenta la activación de células efectoras del sistema inmunológico responsables de la CCDA⁽³⁴⁾. Todos estos efectos contribuyen a

las respuestas objetivas de aumento del período libre de enfermedad y la sobrevida de los pacientes tratados con trastuzumab⁽³⁵⁾. Hoy en día, trastuzumab está indicado para la terapia adyuvante (en combinación con quimioterapia o como agente único en pacientes con metástasis que ya han recibido quimioterapia (Cuadro 3), en el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo (HER2+) en estadios tempranos, en cáncer de mama metastásico HER2+ y más recientemente fue aprobado su uso en cáncer gástrico metastásico HER2+ y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2+⁽⁴⁾.

Solo después de la correcta determinación del grado de expresión de HER2 en el tejido tumoral, se puede decidir sobre el uso de la inmunoterapia con trastuzumab. Cuando la expresión es significativa comparada con los controles positivos y negativos adecuados, se dice que el paciente es HER2+. Existe un puntaje de expresión de HER2 de acuerdo a los resultados observados en IHQ, *i.e.*, 0, 1+, 2+ y 3+. Trastuzumab como monoterapia ha mostrado efectividad en pacientes HER2+ clasificados, de acuerdo al resultado IHQ, como 3+ y/o 2+ con corroboración por FISH⁽⁴⁾. Es decir, que la simple presencia de HER2 sobre la superficie de la célula tumoral no garantiza la efectividad de la terapia. Nuevos marcadores moleculares, particularmente aquellos relacionados con la vía de señalización intracelular de la fosfo-inositol 3 quinasa (PI3K), están siendo evaluados como predictivos de la población de pacientes que más se beneficia de la terapia con trastuzumab⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, las correlaciones siguen siendo débiles y la expresión de HER2 continúa siendo el marcador por excelencia para la aplicación de la terapia⁽⁴¹⁾.

Por otro lado, en pacientes que no presentan evidencias de diseminación tumoral a ganglio linfático, la aplicación de trastuzumab requiere la confirmación de que el individuo sea negativo para los marcadores de expresión del receptor de estrógenos (ER, del inglés *estrogen receptor*)

Cuadro 3. Ensayos clínicos en fase iii que involucran el uso de trastuzumab en combinación con otros agentes

Cáncer de mama	Diseño experimental	SM en meses	% EC	SMLE en meses	Ref.
Metastásico	AE+(C ó P) vs. AE+(C ó P)+Tz	20,3 25,1*	8 27	4,6 7,4*	(36)
Metastásico, postmenopausia, HER2+/RH+	Anastrozol vs. Anastrozol+Tz	23,9 28,5	0 1	2,4 4,8*	(37)
Metastásico	P+Tz vs. P+carboplatino+Tz	32,2 35,7	2 0	NR	(38)
Primario	A+C+P vs. A+C+P+Tz	* *	4,1 1,9	NR	(39)

Abreviaturas: RH, receptor hormonal; TZ, trastuzumab; SM, sobrevida media; EC, eventos cardiovasculares; SMLE, sobrevida media libre de enfermedad; AE, derivado de antraciclina; A, doxorubicina; C, ciclofosfamida; P, paclitaxel; NR, no reportado; * diferencia significativa. Adaptado de (4).

o del receptor de progesterona (PR, del inglés *progesterone receptor*). Si el paciente es ER+/PR+, debe entonces presentar además algún factor de alto riesgo adicional, tal como un tumor de más de 2 cm de diámetro; o de estadio 2 o 3; o que la paciente sea menor de 35 años de edad, para calificar como candidata a la aplicación de esta terapia ⁽⁴²⁾.

El principal efecto adverso de trastuzumab es la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda que se observa en una pequeña proporción de pacientes. Esta reducción puede conducir en algunos casos a una falla cardíaca congestiva que pudiera ser reversible. También se observan reacciones menores a la infusión del tratamiento tales como escalofríos, fiebre, dolor de cabeza o dolor en el sitio del tumor, náuseas, vómitos, mareos, debilidad, presión sanguínea baja, urticaria y falta de aliento. La aplicación de trastuzumab no tiene mayores contraindicaciones salvo haber tenido historia de hipersensibilidad al medicamento. Su efecto sobre el feto no ha sido formalmente estudiado. No se recomienda continuar la lactancia materna durante el período de aplicación del tratamiento ⁽⁴⁾. En cuanto al tiempo de tratamiento, el protocolo estándar

plantea una duración de un año. Estudios recientes reportados en la reunión anual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO 2012) proponen, sin embargo, que seis meses de tratamiento proveen resultados similares a los obtenidos con 1 año de tratamiento en cuanto a tiempo de supervivencia libre de enfermedad, disminuyendo el número de eventos cardíacos.

A pesar del éxito evidente de esta terapia, desafortunadamente cerca de 70 % de los pacientes que califican para su aplicación no responden o desarrollan resistencia al tratamiento en tiempos relativamente cortos. Estudios en animales experimentales, al igual que en pacientes, apoyan la idea de que esta resistencia viene dada por cuatro mecanismos principales: a. La expresión de formas incompletas de HER2, lo cual impide la correcta unión del anticuerpo; b. La activación aberrante de miembros de la cascada de señalización iniciada por la dimerización de HER2, lo que permite la inducción de la proliferación celular aun inactivando el receptor; c. La expresión en paralelo de otros receptores inductores de proliferación por parte de la célula tumoral (como por ejemplo el receptor IGF-1R, del inglés *Insulin-like Growth Factor-1*

Receptor.); y d. Impedimentos estéricos de unión del anticuerpo ocasionados por la presencia de carbohidratos y glicoproteínas voluminosas en la superficie de la célula tumoral ⁽⁴³⁾. Existen en la actualidad diversos abordajes que buscan mitigar este problema. Uno de ellos es continuar la terapia con trastuzumab más allá del desarrollo de la progresión de la enfermedad. Esto, fundamentado en el hecho de que el análisis retrospectivo de los datos clínicos reveló una mejor respuesta en pacientes que continuaron el tratamiento que en aquellos que lo detuvieron al momento de la recidiva ⁽⁴³⁾. Otros abordajes se fundamentan en la utilización de nuevos agentes terapéuticos solos y/o en combinación con trastuzumab. Por ejemplo, lapatinib es un inhibidor de la actividad quinasa de los receptores de factor de desarrollo epidérmico que está siendo utilizado en el tratamiento de tumores de mama HER2+ resistentes a trastuzumab. Fue aprobado por la FDA en el año 2007, casi 10 años después de la aprobación de trastuzumab, y funciona particularmente bien en los casos de metástasis a encéfalo. La combinación de trastuzumab y lapatinib ha mostrado mejores resultados que el uso de lapatinib solo ⁽⁴³⁾. El manejo de los pacientes con resistencia a trastuzumab sigue siendo un área de intensa investigación. Se han desarrollado nuevos inhibidores de actividad quinasa ⁽⁴⁴⁾, así como también dos nuevos anticuerpos dirigidos contra HER2: pertuzumab y trastuzumab emtansina.

PERTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 que bloquea la interacción de HER2 con los otros miembros de la familia de receptores del factor de desarrollo epidérmico: EGFR, HER3 y HER4. Esto impide la activación de cascadas de señalización paralelas que trastuzumab solo no bloquea ⁽⁴⁵⁾. Pertuzumab se une al dominio extracelular de HER2 en un sitio diferente al reconocido por trastuzumab y fue aprobado por la FDA en junio de 2012 para

ser usado en combinación con trastuzumab y quimioterapia (docetaxel) en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico que no han recibido ningún tratamiento previo. En un importante estudio clínico de fase III, el intervalo de progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que recibió la combinación pertuzumab/trastuzumab/docetaxel fue calculado en 18,5 meses, lo cual representó una extensión de 6,1 meses en comparación con el calculado para el grupo tratado con la combinación trastuzumab/docetaxel (12,4 meses) ⁽⁴⁶⁾. Se están realizando otros estudios sobre el efecto de pertuzumab en cáncer de mama resistente a trastuzumab y cáncer de mama negativo para HER2 (Cuadro 4). Las reacciones adversas a la administración de esta combinación no fueron significativamente distintas de las observadas en el grupo control (sin pertuzumab).

TRASTUZUMAB EMTANSINA

Trastuzumab emtansina es una versión de trastuzumab conjugada a una potente droga denominada DM1. Esta droga es un agente que produce la depolimerización de microtúbulos por lo que interfiere con la división celular ⁽⁴⁸⁾. Este conjugado anticuerpo-droga (ADC, del inglés *Antibody-Drug Conjugate*) aún no ha recibido aprobación por la FDA de EE.UU para su comercialización y uso en pacientes. Sin embargo, en octubre de 2012, la empresa farmacéutica que lleva a cabo el primer estudio clínico de fase III realizado en 991 pacientes con cáncer de mama avanzado positivos para HER2 que habían desarrollado resistencia al tratamiento con trastuzumab + taxano publicó los primeros resultados de su investigación ⁽¹¹⁾. En dicho estudio se reportó un incremento de 3,2 meses en el tiempo promedio de supervivencia libre de enfermedad de aquellos pacientes que recibieron trastuzumab emtansina, comparado con este mismo parámetro en los que recibieron una terapia combinada de lapatinib y capecitabina.

Cuadro 4. Ensayos clínicos de fase iii que involucran el uso de Pertuzumab

Cáncer de mama	Diseño experimental	% RC	% TR semanas	SMLE en	Ref.
Resistente a Tz	Tz+pertuzumab	7,6	24,2	15,6	(47)
HER2 (-), sin Tz previo	Pertuzumab	0	2,5	6,3	(10)

Abreviaturas: Tz, trastuzumab; RC, respuesta completa; TR, tasa de respuesta; SMLE, sobrevida media libre de enfermedad. Adaptado de (45).

ANTICUERPOS CONTRA VEGF BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo recombinante humanizado del tipo IgG1 que se une al factor de desarrollo endotelial humano (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) y bloquea su unión al receptor para VEGF, VEGFR. En consecuencia, Bevacizumab neutraliza las propiedades biológicas de VEGF, incluyendo su actividad mitogénica celular, la promoción de la permeabilidad vascular y la angiogénesis. Bevacizumab, fue el primer inhibidor de angiogénesis aprobado por la FDA en 2004 como tratamiento de primera línea, en combinación con irinotecan, 5-fluoruracilo y leucovorin, para pacientes que padecen CCR metastásico (Cuadro 5). Posteriormente, el uso de Bevacizumab ha sido extendido al tratamiento de cáncer de riñón, pulmón y cerebro (Glioblastoma multiforme).

VEGF es expresado abundantemente en cerca del 50 % de las biopsias obtenidas de pacientes con cáncer de colon y recto (CCR). Más aún, la sobre-expresión tumoral de VEGF, así como sus niveles en plasma, se correlacionan con la disminución de la tasa de supervivencia y con un incremento de la probabilidad de metástasis (12,49). La presencia de ciertos polimorfismos en este gen sirve de factor predictivo del éxito de la terapia anti-VEGF (50). Otros marcadores genéticos tales como mutaciones en los genes que codifican para las moléculas KRAS, BRAF, p53 y VEGFR2 están siendo también evaluados

como posibles marcadores predictivos del éxito de la terapia (51).

La inhibición de la señalización intracelular mediada por Bevacizumab puede afectar el desarrollo y progresión del tumor a través de varios mecanismos, que incluyen: inhibición del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, regresión de la vasculatura recién formada, alteración de la función vascular y del flujo de sangre al tumor y efectos directos sobre el tumor (52). Gracias a estos efectos, Bevacizumab representa un enfoque terapéutico racional para pacientes que sufren de cáncer de pulmón, ovario y colorrectal, siendo actualmente usado en combinación con quimioterapia.

Bevacizumab ha sido probado en el tratamiento de cáncer de mama metastásico en años recientes. Varios estudios mostraron cómo la adición de bevacizumab a los protocolos de tratamiento incrementaba el período libre de enfermedad (54). A pesar de ello, en varios países del mundo como EE.UU y Canadá su uso está siendo discontinuado, e incluso prohibido, debido a la falta de incremento en la esperanza de vida total (55). Esta controversia nace, en cierta medida, de los diferentes puntos de vista sobre cuáles deben ser los objetivos que persigue la aplicación de una nueva terapia o protocolo de tratamiento para el cáncer, *i.e.*, tiempo libre de enfermedad o supervivencia total. Por otro lado, surge el conflicto económico sobre si los resultados obtenidos son lo suficientemente

Cuadro 5. Ensayos clínicos de fase iii que involucran el uso de Bevacizumab en combinación con otros agentes

Cáncer	Diseño experimental	SM en meses	% TR	SMLE en meses	Ref.
CCRm	FU/LV vs. FU/LV+Bv	13,8 21,5*	17 40*	5,2 9*	(49)
	FU/LV+I vs. FU/LV+Bv	15,1 18,3	37 40	6,8 8,8	(53)
	Bv vs. XELOX+Bv	21,7 23,4	NR	9,7 10,4	(51)
	Capecitabina+Bv vs. XELOX+Bv	NR	NR	9,9 8,3	(51)

Abreviaturas: CCRm, cáncer colorrectal metastásico; FU, 5-Fluoruracilo; LV, leucovorin; Bv, bevacizumab; I, irinotecan; XELOX, capecitabina y oxiplatino; SM, sobrevida media; TR, tasa de respuesta; SMLE, sobrevida media libre de enfermedad; NR, no reportado; * diferencia significativa.

alentadores como para compensar los gastos que representan estas nuevas terapias para el paciente, para el sistema de salud y para las empresas que las desarrollan.

ANTICUERPOS CONTRA CTLA-4 IPILIMUMAB

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal perteneciente a la subclase IgG1 de las inmunoglobulinas humanas que se une de manera específica y selectiva a la molécula CTLA-4 (acrónimo derivado del inglés *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) y bloquea su función^(5,56). Al bloquear la función de CTLA-4, Ipilimumab se comporta como un inmunoestimulante que facilita la aparición de respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos propios presentes en la superficie de las células tumorales. En otras palabras, Ipilimumab no está dirigido en contra de, ni ataca, el tumor; sino que permite las condiciones necesarias para que el sistema de defensa del paciente se active y desarrolle una respuesta anti-tumoral. Ipilimumab, fue autorizado en 2011 por las agencias reguladoras

de medicamentos de EE.UU (FDA) y Europa (EMA) para su aplicación en pacientes adultos que padecen melanoma avanzado (metastásico o irresecable), y que han recibido (EE.UU y Europa) o no (solo EE.UU) tratamiento previo⁽⁵⁷⁾. Adicionalmente, Ipilimumab ha sido estudiado en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer de próstata^(58,59), pulmón⁽⁶⁰⁾, riñón⁽⁶¹⁾ y de pacientes con linfoma⁽⁵⁹⁾. En todos estos casos, la administración del medicamento se ha restringido a individuos que presentan un estado avanzado de la enfermedad.

Como se indicó al inicio, son dos los principales mecanismos de acción de esta droga. En primer lugar, Ipilimumab bloquea en el linfocito T activado las señales inhibitorias que este recibe a través de CTLA-4, y así facilita la proliferación, expansión y posterior diferenciación de los clones de linfocitos T que se encuentran bajo estimulación antigénica en un momento dado⁽⁶²⁾. Además, la unión de Ipilimumab a CTLA-4 en la superficie de los linfocitos Treg impide uno de los principales mecanismos de inmunorregulación que utiliza esta población celular, como es la inducción

de cambios fenotípicos (disminución de la expresión de las moléculas de co-estimulación CD80 y CD86)^(63,64) y metabólicos (incremento del catabolismo del triptófano y producción asociada de quinureninas) en las APC^(65,66). Todo esto conduce a una modificación cualitativa del microambiente donde se realiza la presentación antigénica a los precursores de las poblaciones de linfocitos T efectoras de la inmunidad. Ello trae como consecuencia una disminución del estado de activación de estas poblaciones efectoras, siendo incluso posible que estas adquieran un fenotipo regulatorio. Al impedir la puesta en marcha de estos mecanismos mediados por CTLA-4, Ipilimumab contribuye a la aparición de respuestas inmunitarias dirigidas contra las células tumorales.

En los ensayos clínicos realizados hasta ahora o en curso, la administración de Ipilimumab ha ocasionado un incremento significativo del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia promedio (6,4 meses en el grupo no tratado vs. 10,1 meses en el grupo tratado con Ipilimumab, en el estudio utilizado para la aprobación por los organismos regulatorios)^(57,67), así como también del número de pacientes que experimentan regresión parcial o total de la enfermedad^(68,69). Hoy en día, Ipilimumab está indicado como una monoterapia que se administra bajo la forma de una infusión endovenosa durante 90 minutos cada 3 semanas (3 mg/kg; 4 dosis), para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastásico o irresecable⁽⁷⁰⁾.

Ahora bien, según lo explicado anteriormente resulta claro que la administración de Ipilimumab a un ser humano conlleva un riesgo: el desarrollo de respuestas inmunitarias en contra de antígenos presentes en tejidos y órganos sanos del individuo. Efectivamente, los principales efectos adversos que se han observado luego de la administración de Ipilimumab a pacientes con cáncer, son de esta naturaleza. Colectivamente, estos efectos se han agrupado en la literatura anglosajona bajo el término "IRAE" (un acrónimo derivado

del inglés *Immune-Related Adverse Event*), su severidad suele ser leve o moderada (aunque se han reportado casos de tal gravedad que incluso se vio comprometida la vida del paciente)⁽⁷¹⁾, y los tejidos/órganos más comúnmente afectados son la piel (erupción, prurito y vitiligo)⁽⁷²⁾ y el tracto gastro-intestinal (colitis y diarrea)^(73,74), pero también se han documentado procesos inflamatorios de origen inmunitario que se manifiestan como episodios de hepatitis⁽⁷⁵⁾, uveítis⁽⁷⁶⁾ y endocrinopatías de las glándulas pituitaria^(61,77), tiroideas o adrenal⁽⁷⁸⁾. La mayoría de los ensayos clínicos ha reportado una incidencia importante de IRAE en los pacientes tratados con Ipilimumab^(57,69), estimándose que entre seis y siete de cada diez pacientes a los que se administre el medicamento experimentará alguna forma de IRAE. Lo usual es que estos efectos aparezcan durante la aplicación del tratamiento (a las pocas semanas de su inicio), pero también se han observado casos en los que el/los IRAE aparece(n) meses después, incluso en fecha posterior a la finalización del tratamiento.

En cuanto al manejo clínico de los IRAE, la literatura y el fabricante resaltan la importancia que debe dar el oncólogo especialista a este aspecto. Las dos variables principales que se combinan en los algoritmos propuestos para guiar la conducta médica en el paciente que experimenta efectos adversos ocasionados por la administración de Ipilimumab son el tipo y la severidad del IRAE⁽⁷⁹⁾. Ello va a determinar, por un lado la continuación o suspensión temporal o definitiva de la administración de la droga, y por el otro la medicación adicional a utilizar por lo general, esteroides en forma local o sistémica, y en casos muy severos agentes inmunosupresores como el micofenolato mofetilo, la ciclosporina, o el anticuerpo monoclonal anti-TNF infliximab (el cual ha mostrado utilidad en pacientes con procesos inflamatorios del tracto gastro-intestinal que no responden a la terapia con esteroides) para ayudar a la pronta resolución de la sintomatología producida⁽⁷⁹⁾ y los cuidados complementarios que el paciente debe recibir.

En atención a lo anterior, otra consideración importante acerca del uso de Ipilimumab es la selección y seguimiento adecuados del paciente que se considere candidato para esta inmunoterapia. A fin de proveer una atención integral, se recomienda la aplicación previa al inicio del tratamiento de un cuestionario detallado que explore la existencia (confirmada o sospechada) de alguna enfermedad “autoinmunitaria” o condición de base que comprometa el funcionamiento de los órganos blanco en los que se observan con mayor frecuencia los efectos adversos arriba señalados⁽⁸⁰⁾. Con base en la información colectada y el examen médico, el oncólogo tratante podrá requerir la realización de pruebas de laboratorio pre-tratamiento que sirvan como referencia para el seguimiento clínico del paciente durante y luego de finalizado el tratamiento.

En términos generales, la experiencia acumulada indica que la respuesta del tumor al tratamiento con Ipilimumab difiere de la que se observa regularmente con los agentes quimioterapéuticos clásicos, e incluso con otros medicamentos usados en terapia dirigida. En primer lugar, un número apreciable de estudios ha documentado que el tratamiento con Ipilimumab puede ir acompañado de un aparente crecimiento tumoral inicial, que luego es reemplazado por una respuesta objetiva (parcial o total) retardada pero duradera^(57,81). En consecuencia, el oncólogo tratante debe tener cabal conocimiento de esta particularidad que puede ocurrir en algunos pacientes tratados con la droga Ipilimumab, porque si se guía por las recomendaciones para evaluar la respuesta a un determinado tratamiento anti-tumoral aceptadas a escala global [RECIST o mWHO], probablemente tendría que verse obligado a suspender el tratamiento y cambiar de droga. Afortunadamente, se dispone ya de criterios de respuesta adaptados a los tratamientos que califican bajo el paraguas de “inmunoterapia anti-tumoral”⁽⁸²⁾. Adicionalmente, se ha reportado que los pacientes que muestran una mejor respuesta anti-tumoral suelen ser los

que exhiben reacciones autoinmunitarias más severas⁽⁸³⁾. De manera curiosa, y afortunada, la administración de esteroides como medida para atender los IRAEs no parece estorbar el efecto anti-tumoral de la droga^(84, 85).

TREMELIMUMAB

Tremelimumab es otro anticuerpo monoclonal humano anti-CTLA4, que tiene la capacidad de unirse específicamente a CTLA4 y bloquear su función⁽⁸⁶⁾. A diferencia de Ipilimumab, Tremelimumab es de isotipo IgG2 y ha sido ensayado como tratamiento (en la forma de monoterapia o combinado) para pacientes que padecen de melanoma metastásico^(87,88), cáncer metastásico de colon y recto⁽⁸⁹⁾, pulmón⁽⁹⁰⁾, mama⁽⁹¹⁾, riñón⁽⁹²⁾ y hepatocelular⁽⁹³⁾. Aun cuando no ha alcanzado el grado de desarrollo de ipilimumab, ni ha sido aprobado por los organismos regulatorios de Estados Unidos y Europa, los resultados obtenidos de los ensayos clínicos realizados hasta ahora, sugieren que tremelimumab probablemente se convertirá en el corto plazo en otra arma útil para la lucha contra el cáncer.

CONSIDERACIONES FINALES

El desarrollo de anticuerpos contra diferentes blancos tumorales, junto a los nuevos inhibidores farmacológicos de los receptores con actividad quinasa, han abierto la esperanza de poder visualizar el cáncer como un padecimiento crónico manejable y no como una enfermedad mortal. Las tasas de respuestas clínicas beneficiosas han aumentado de manera significativa gracias a estas nuevas terapias, así como también los períodos libres de enfermedad. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las terapias de anticuerpos para malignidades hematológicas, en las que el éxito de la terapia se observa en la vasta mayoría de los pacientes, la terapia con anticuerpos dirigidos contra tumores sólidos presenta serias limitaciones. Por ejemplo, los beneficios de esta terapia no se han traducido

en un incremento significativo del tiempo de supervivencia total de los pacientes, algunos de los aumentos en los períodos libres de enfermedad se cuentan en semanas o en pocos meses y existe una proporción importante de pacientes que desarrolla resistencia a los tratamientos o no responden en absoluto. Por otro lado, el alto costo que tienen los medicamentos utilizados en terapia dirigida, en comparación con los medicamentos usados en la quimioterapia convencional, impone un reto adicional. Dependiendo del anticuerpo, el precio de 1 vial del producto oscila entre los EU\$ 1 200-4 500, lo cual apenas llega a cubrir los costos de un par de dosis de tratamiento. Como se mencionó anteriormente, en muchos casos la aplicación de estas terapias es de frecuencia semanal y puede prolongarse por varios meses, dependiendo de la respuesta del paciente. Por ejemplo, un año de dosis de pertuzumab+trastuzumab cuesta EU\$ 115 000⁽⁹⁴⁾. A pesar de estas importantes limitaciones, el uso de estos nuevos medicamentos continúa en ascenso.

El balance costo-beneficio de las terapias dirigidas contra el cáncer está siendo tema

de debate alrededor del mundo, sobre todo en aquellos países donde los medicamentos requeridos para el tratamiento del cáncer son costeados por el estado. En España, por ejemplo, se le da prioridad de aprobación a “aquellos medicamentos que mejoren realmente la supervivencia o la calidad de vida del paciente”⁽⁹⁵⁾. Las iniciativas gubernamentales de desarrollo y producción de este tipo de medicamentos podrían plantearse como una alternativa favorable, si se logra que los costos resulten lo suficientemente bajos como para competir con los ofrecidos por las grandes empresas farmacéuticas. Las nuevas estrategias deben enfocarse entonces no solo en aumentar la efectividad de los anticuerpos y en la identificación de nuevos blancos terapéuticos, si no también en el abaratamiento de los costos de producción y distribución. Este abordaje enfocado hacia el beneficio del paciente permitiría tener una visión más realista de hacia dónde debe ir la investigación biomédica en el área de la terapia dirigida en oncología.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno que declarar

REFERENCIAS

1. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:2787-2799.
2. Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:243-256.
3. Choudhury A, Kiessling R. Her-2/neu as a paradigm of a tumor-specific target for therapy. *Breast Disease.* 2004;20:25-31.
4. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist.* 2011; 16:800-810.
5. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med.* 2000;192:303-310.
6. Teft WA, Kirchhof MG, Madrenas Jn. A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:65-97.
7. Tang Q, Adams JY, Tooley AJ, Bi M, Fife BT, Serra P, et al. Visualizing regulatory T cell control of autoimmune responses in nonobese diabetic mice. *Nat Immunol.* 2005;7:83-92.
8. Wu M, Rivkin A, Pham T. Panitumumab: Human

- monoclonal antibody against epidermal growth factor receptors for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Ther.* 2008;30:14-30.
9. Ramakrishnan MS, Eswaraiyah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Lyer H, et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *MAbs.* 2009;1:41-48.
 10. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Cameron DA, et al. Open-label, phase ii, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2, ãnegative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1131-1137.
 11. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for her2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med.* 2012; 367:1783-1791.
 12. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006;28:1779-1802.
 13. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: Ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radio.* 2010;25:601-613.
 14. Ribas A. Update on immunotherapy for melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:687-694.
 15. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell.* 2005;7:301-311.
 16. Vincenzi B, Schiavon G, Silletta M, Santini D, Tonini G. The new era in the treatment of advanced colorectal cancer patients: The role of monoclonal antibodies. *Expert Opin Emerg Dr.* 2006;11:665-683.
 17. Dienstmann R, Felip E. Necitumumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: Translation from preclinical to clinical development. *Expert Opin Biol Th.* 2011;11:1223-1231.
 18. Pirker R, Filipits M. Monoclonal antibodies against EGFR in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80:1-9.
 19. Bardelli A, Siena. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1254-1261.
 20. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2311-2319.
 21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:663-671.
 22. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase II trial of the swiss group for clinical cancer research SAKK. *Ann Oncol.* 2008;19:1288-1292.
 23. Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenár E, Hitt R, Erfán J, et al. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Extreme study. *Ann Oncol.* 2011;22:1078-1087.
 24. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-578.
 25. Licitra L, Storkel S, Kerr KM, Van Cutsem E, Pirker R, Hirsch FR, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: Analysis of data from the Extreme and Crystal studies. *Eur J Cancer.* 2013;49:1161-1168.
 26. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial bms099. *J Clin Oncol.* 2010;28:911-917.
 27. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: Data from the phase III FLEX study. *Lung Cancer.* 2012;77:376-382.
 28. Brand TM, Iida M, Wheeler DL. Molecular mechanisms of resistance to the EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Biol Ther.* 2011;11:777-792.
 29. Escobar Alvarez Y, Khosravi Shahi P, Encinas Gracia S. Efectividad de cetuximab en monoterapia en el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello avanzado refractario. *An Med Interna.* 2008;25:159-162.
 30. Lopez-Gomez M, Merino M, Casado E. Long-

- term treatment of metastatic colorectal cancer with panitumumab. *Oncology*. 2012;6:125-135.
31. Messersmith WA, Hidalgo M. Panitumumab, a monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibody in colorectal cancer: Another one or the one? *Clin Cancer Res*. 2007;13:4664-4666.
 32. Perez R, Moreno E, Garrido G, Crombet T. EGFR-targeting as a biological therapy: Understanding nimotuzumab's clinical effects. *Cancer*. 2011;3:2014-2031.
 33. Hudis CA. Trastuzumab, mechanism of action and use in clinical practice. *New Engl J Med*. 2007;357:39-51.
 34. Weiner LM, Dhodapkar MV, Ferrone S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *Lancet*. 2009;373:1033-1040.
 35. Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: Triumphs and tribulations. *Oncogene*. 2007; 26:3637-3643.
 36. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-726.
 37. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III tandem study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5529-5537.
 38. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with her-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;20:2786-2792.
 39. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
 40. Wang Y, Liu Y, Du Y, Yin W, Lu J. The predictive role of phosphatase and tensin homolog (PTEN) loss, phosphoinositol-3 (PI3) kinase (PI3KCA) mutation, and PI3K pathway activation in sensitivity to trastuzumab in HER2-positive breast cancer: A meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:633-642.
 41. De P, Hasmann M, Leyland-Jones B. Molecular determinants of trastuzumab efficacy: What is their clinical relevance? *Cancer Treat Rev*. 2013. En prensa, doi. 10.1016/j.ctrv.2013.02.006
 42. Genentech, Inc. (2003) highlights of prescribing information. Disponible en: URL: <http://patient.cancerconsultants.com/druginerts/Trastuzumab.pdf> .
 43. Wong ALA, Lee S-C. Mechanisms of resistance to trastuzumab and novel therapeutic strategies in HER2-positive breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2012; 2012:415170.
 44. Gajria D, Chandarlapaty S: Her2-amplified breast cancer. Mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:263-275.
 45. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: New hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:273-282.
 46. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.
 47. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:1138-1144.
 48. Barok M, Tanner M, Koninki K, Isola J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res*. 2011;13 (2):R46.
 49. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: Clinical experience with bevacizumab. *The Oncologist*. 2004;9:11-18.
 50. Maru DM, Venook AP, Ellis LM. Predictive biomarkers for bevacizumab: Are we there yet? *Clin Cancer Res*. 2013;12:3409.
 51. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist*. 2013;17:513-524.
 52. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(Suppl):1-7.
 53. Hurwitz H, Kabbinavar F. Bevacizumab combined with standard fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens to treat colorectal cancer. *Oncology*. 2005;69:17-24.
 54. Cortes J, Calvo E, Gonzalez-Martin A, Dawood

- S, Llombart-Cussac A, De Mattos-Arruda L, et al. Progress against solid tumors in danger: The metastatic breast cancer example. *J Clin Oncol.* 2012;30:3444-3447.
55. Lyman GH, Burstein HJ, Buzdar AU, D'Agostino R, Ellis PA. Making genuine progress against metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:3448-3451.
56. Keler T, Halk E, Vitale L, O'Neill T, Blanset D, Lee S, et al. Activity and safety of ctla-4 blockade combined with vaccines in cynomolgus macaques. *J Immunol.* 2003;171:6251-6259.
57. Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: A novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacol Res.* 2012;65:9-22.
58. Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, Vergati M, Rauckhorst M, Steinberg SM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:501-508.
59. U.S. National Institute of Health. 2012. MDX-010 in treating patients with recurrent or refractory lymphoma. Disponible en: URL: www.clinicaltrials.gov.
60. Zielinski C, Knapp S, Mascaux C, Hirsch F. Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:1170-1179.
61. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother.* 2007;30:825-830.
62. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral t-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008;224:166-182.
63. Misra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Cutting edge: Human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol.* 2004;172:4676-4680.
64. Oderup C, Cederbom L, Makowska A, Cilio CM, Ivars F. Cytotoxic lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4+ CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression. *Immunology.* 2006;118:240-249.
65. Mellor AL, Munn DH. Ido expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:762-774.
66. Fallarino F, Grohmann U, You S, McGrath BC, Cavener DR, Vacca C, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor ζ -chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J Immunol.* 2006;176:6752-6761.
67. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med.* 2010;363:711-723.
68. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, LaPlant BR, Kabat BF, Fernando D, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6446-6453.
69. Bashey A, Medina B, Corringham S, Pasek M, Carrier E, Vrooman L, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113:1581-1588.
70. Bristol-Myers Squibb. 2013 highlights of prescribing information. Disponible en: URL: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf
71. Ibrahim RA, Berman DM, DePril V, Humphrey RW, Chen T, Messina M. Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:8583.
72. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; en prensa, doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.963.
73. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006;24:2283-2289.
74. Lin R, Yellin MJ, Lowy I, Safferman A, Chin K, Ibrahim R. An analysis of the effectiveness of specific guidelines for the management of ipilimumab mediated diarrhea/colitis: Prevention of intestinal perforation and/or colectomy. *J Clin Oncol.* 2008;26:9063.
75. Kim K, Ramaiya N, Krajewski K, Jagannathan J, Tirumani S, Srivastava A, et al. Ipilimumab associated hepatitis: Imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drug.* 2013;1-7 doi: 10.1007/s10637-013-9939-6
76. Robinson MR, Chan CC, Yang JC, Rubin BI, Gracia GJ, Sen HN, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated

- antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: A new cause of uveitis. *J Immunother.* 2004;27:478-479.
77. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Salvatori R, Corsello SM. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: Challenges from a new cause of a rare disease. *Oncologist.* 2012;17:525-535.
 78. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocr Metab.* 2013;98:1361-1375.
 79. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: Identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol.* 2010;37:485-498.
 80. Yervoy (Ipilimumab): Serious and fatal immune mediated adverse reactions. Disponible en: URL: <https://www.hcp.yervoy.com/pages/remis.aspx>
 81. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbá C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-7420.
 82. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol.* 2005;23:6043-6053.
 83. Lutzky J, Wolchok J, Hamid O, Lebbe C, Pehamberger H, Linette G, et al. Association between immune-related adverse events (IRAEs) and disease control or overall survival in patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *ASCO Meeting Abstracts.* 2009;27:9034.
 84. Harmankaya K, Erasim C, Koelblinger C, Ibrahim R, Hoos A, Pehamberger H, et al. Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. *Med Oncol.* 2011;28:1140-1144.
 85. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res.* 2007; 13:6681-6688.
 86. Ribas A. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: Targeting CTLA-4 with tremelimumab (cp-675,206). *Oncologist.* 2008;13:10-15.
 87. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanlagui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody cp-675,206. *J Clin Oncol.* 2005;23:8968-8977.
 88. Gomez-Navarro J, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Redman B, Gajewski TF, et al. Survival of patients (pts) with metastatic melanoma treated with the anti-CTLA4 monoclonal antibody (mab) cp-675,206 in a phase I/II study. *ASCO Meeting Abstracts.* 2007;25:8524.
 89. Chung KY, Gore I, Fong L, Venook A, Beck SB, Dorazio P, et al. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3485-3490
 90. Zatlouk P, Heo DS, Park K, Kang J, Butts C, Bradford D, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (cp-675,206) with best supportive care (bsc) following first-line platinum-based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (nscl). *ASCO Meeting Abstracts.* 2009; 27:8071.
 91. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, Heath E, Khaira D, Soulieres D, et al. Tremelimumab in combination with exemestane as novel immunotherapy for patients with advanced breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts.* 2009;27:3034.
 92. Gordon MS, Stein M, Shannon P, Eddy S, Tyler A, Catlett L, et al. Phase I dose escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mrc). *ASCO Meeting Abstracts.* 2009;27:5115.
 93. Melero I, Sangro B, Riezu-Boj JI, Inarrairaegui M, Lasarte JJ, Sarobe P, et al. Antiviral and antitumoral effects of the anti-CTLA4 agent tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma (hcc) and chronic hepatitis c virus (hcv) infection: Results from a phase II clinical trial. *Cancer Res.* 2012;72:4387.
 94. Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. *PT.* 2012;37:499-502.
 95. Perez M. Fármacos a precio de oro, solo si funcionan [en línea]. *El País digital.* 22 febrero 2013. Disponible en: URL: http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/02/22/actualidad/1361566910_055796.html