



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Papel terapéutico de los anticuerpos conjugados en el tratamiento del cáncer

Memoria del Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autora: Malena Matarredona Jordá.

Modalidad: Revisión bibliográfica.

Tutor: Francisco Navarrete Rueda.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1. LA INCIDENCIA DEL CÁNCER Y SUS TERAPIAS CONVENCIONALES.....	2
2. LAS TERAPIAS DIRIGIDAS: ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	4
2.1. TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	5
2.2. MODO DE ACCIÓN.....	6
3. ANTICUERPOS CONJUGADOS.....	7
3.1. ELEMENTOS PRINCIPALES DE LOS INMUNOCONJUGADOS.....	8
3.1. MODO DE ACTUACIÓN.....	10
3.2. ENFOQUE DEL TEMA.....	10
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	14
4. BRENTUXIMAB VEDOTIN.....	14
4.1. LINFOMAS NO HODKING.....	15
4.2. LINFOMA DE HODGKIN.....	17
4.2.1. Linfoma de Hodgkin en pacientes con edad avanzada.....	18
4.2.2. Linfoma de Hodgkin en pacientes jóvenes.....	19
5. SACITUZUMAB GOVITECAN.....	23
5.1. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO.....	24
5.2. CARCINOMA UROTELIAL.....	27
5.3. CÁNCER DE PULMÓN.....	27
6. TRASTUZUMAB DERUXTECAN.....	30
6.1. CÁNCER DE MAMA.....	32
6.2. CÁNCER COLORRECTAL.....	33
6.3. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....	34
6.4. CÁNCER GÁSTRICO.....	35
7. POLATUZUMAB VEDOTIN.....	37
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	45
ANEXO 1.....	46
ANEXO 2.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48

RESUMEN.

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por tener una tendencia creciente en nuestra sociedad. Las terapias convencionales utilizadas para su tratamiento se caracterizan por producir una disminución notoria en la calidad de vida del paciente y por su falta de eficacia debido a la aparición de resistencias. Como solución a estos problemas surgieron las terapias dirigidas que han ido avanzado en los últimos años hasta el diseño de los inmunoconjugados. Estos compuestos permiten combinar la potencia del fármaco antineoplásico con la especificidad de un anticuerpo monoclonal, evitando la toxicidad sistémica y la necesidad de terapias antitumorales secundarias. Por ello, la finalidad del trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica acerca de la eficacia y seguridad de los inmunoconjugados de mayor evidencia y que actualmente se emplean en clínica.

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos Medline utilizando una caja de búsqueda donde se emplearon términos Mesh y determinadas palabras clave, combinando con los operadores booleanos "AND" y "OR". Para la selección final se utilizaron criterios de inclusión y exclusión obteniendo finalmente una serie de referencias donde se realizó una selección de los inmunocomplejos con mayor evidencia. Estos fueron el Brentuximab vedotin, Sacituzumab govitecan, Trastuzumab deruxtecan y Polatuzumab vedotin, utilizados en diversos tipos de cáncer como el de mama, el gástrico, el colorrectal, el de pulmón, el urotelial y el linfoma.

Los resultados de estos artículos fueron prometedores ya que se obtuvo una elevada eficacia en un perfil de pacientes que eran refractarios a los tratamientos convencionales. Cabe destacar que tras una elección premeditada de la dosis del inmunoconjugado se produjo una reducción drástica de la interrupción del tratamiento debida a los efectos tóxicos sistémicos en comparación con la quimioterapia estándar.

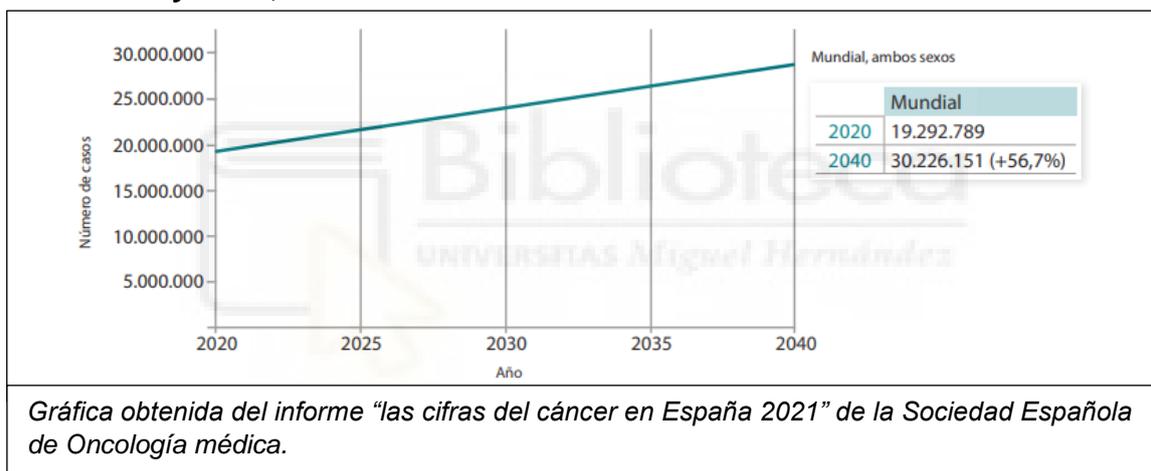
A pesar de los numerosos estudios se debe seguir investigando ya que la mayoría de conclusiones no se han podido establecer por las pequeñas muestras poblacionales, diseños que no permitían la comparación o la baja representación de algún grupo de población importante, entre otras limitaciones.

INTRODUCCIÓN.

1. LA INCIDENCIA DEL CÁNCER Y SUS TERAPIAS CONVENCIONALES

Actualmente el cáncer es una enfermedad de gran predominio y con una incidencia creciente en nuestra sociedad. Esta enfermedad produce un gran impacto en la vida del paciente y de su entorno, no solo por la alta mortalidad sino por la decadencia de la calidad de vida del paciente. Los datos recogidos por la Sociedad Española de Oncología Médica plasman dicha tendencia creciente, no obstante, debido al Covid-19 en el 2020 se produjo un menor diagnóstico, reduciendo la incidencia en este año. El pronóstico de los próximos veinte años lo podemos observar en la Figura 1 ¹.

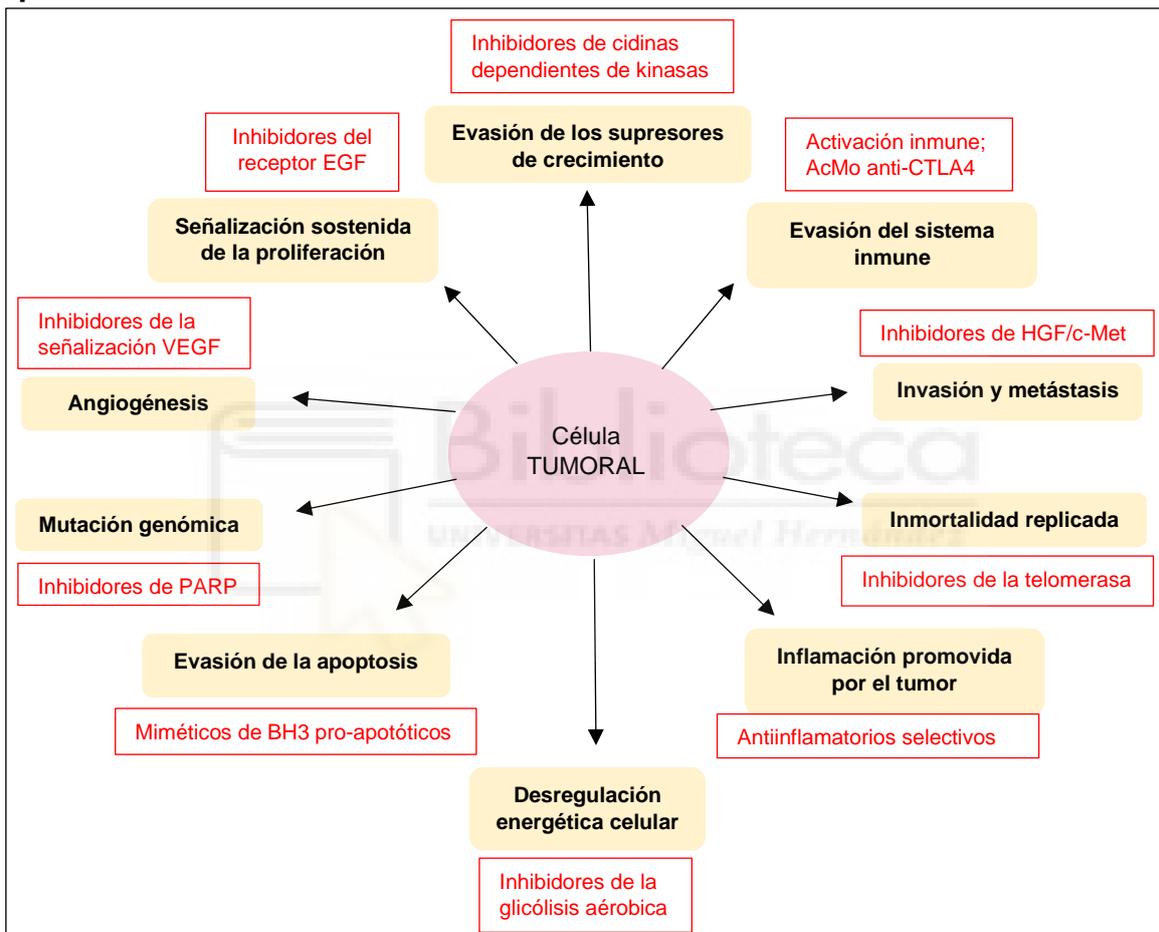
Figura 1: Incidencia estimada de tumores en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos.



Esta tendencia creciente ha producido un gran avance tanto en las pruebas de diagnóstico precoz como en las posibles tratamientos. Entre las tres terapias que más se utilizan a día de hoy estaría la radioterapia, una técnica que a través de una alta radiación produce un daño irreparable en el ADN llevando a la célula a la muerte. Puede ser tanto para tratamiento curativo como para tratamiento paliativo. Por otro lado, tenemos la quimioterapia, el tratamiento por excelencia, que consiste en la administración de fármacos con alto poder citotóxico que actúan sobre las células que tienen un alto índice de proliferación. Finalmente tenemos la cirugía, es decir, la extirpación total o parcial del tumor. Suele estar precedida por las otras dos técnicas para facilitar su realización². Gracias al

estudio de los distintos mecanismos que adopta la célula tumoral para evadir las estrategias de muerte programa se han diseñado los antineoplásicos sistémicos. Esa es la razón por lo que un citotóxico puede utilizarse para diversos tipos de cánceres ya que comparten el mismo mecanismo de evasión. Esta información se desarrolla con mayor detalle en la Figura 2³.

Figura 2: Mecanismos de evasión de la muerte programada y de la proliferación sostenida de la célula cancerosa.



En esta figura ha sido adaptada de la revista: Catherine Sanchez. N, Conociendo y comprendiendo a la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. 2013.

Se observa los distintos mecanismos que adopta la célula mutada para tener una proliferación continua evadiendo su eliminación. Por otro lado, arriba de cada mecanismo aparece en rojo el modo de actuación que adoptan los antineoplásicos para poner fin a ese procedimiento en cuestión y así parar el crecimiento tumoral con su posterior eliminación

Abreviaturas: poli ADP ribosa polimerasa(PARP), factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF), factor de crecimiento epidérmico(EGF), anticuerpo monoclonal anti- proteína citotóxica asociada a linfocitos T4(AcMO anti-CTLA4) y factor de crecimiento de hepatocitos/tirosina-proteína-quinasa MET(HGF/c-Met)

A pesar de los grandes avances en el desarrollo y optimización de las terapias antitumorales convencionales durante los últimos años, estas presentan importantes limitaciones como son:

- Escasez de selectividad.

Estos fármacos no van dirigidos exclusivamente contra las células cancerosas, sino que también atacan aquellas células con un alto coeficiente de renovación. La vía de administración por excelencia de los antineoplásicos es la vía parenteral intravenosa, por lo que los efectos adversos son muy dispares y abarcan multitud de sistemas, produciendo un gran deterioro en la calidad de vida del paciente.

Por otro lado, se ve limitada la combinación de varios antineoplásicos con fin de conseguir efectos aditivos y sinérgicos por la elevada toxicidad sistémica que producen ^{4,5}.

- Aparición de resistencias:

La resistencia a este tipo de estrategias se ha convertido en una preocupación creciente entre los profesionales sanitarios. Este fenómeno se produce debido a que el fármaco es expulsado del interior de la célula mediante bombas transportadoras dependientes de ATP por lo que la célula tumoral consigue evadir el efecto del fármaco⁶.

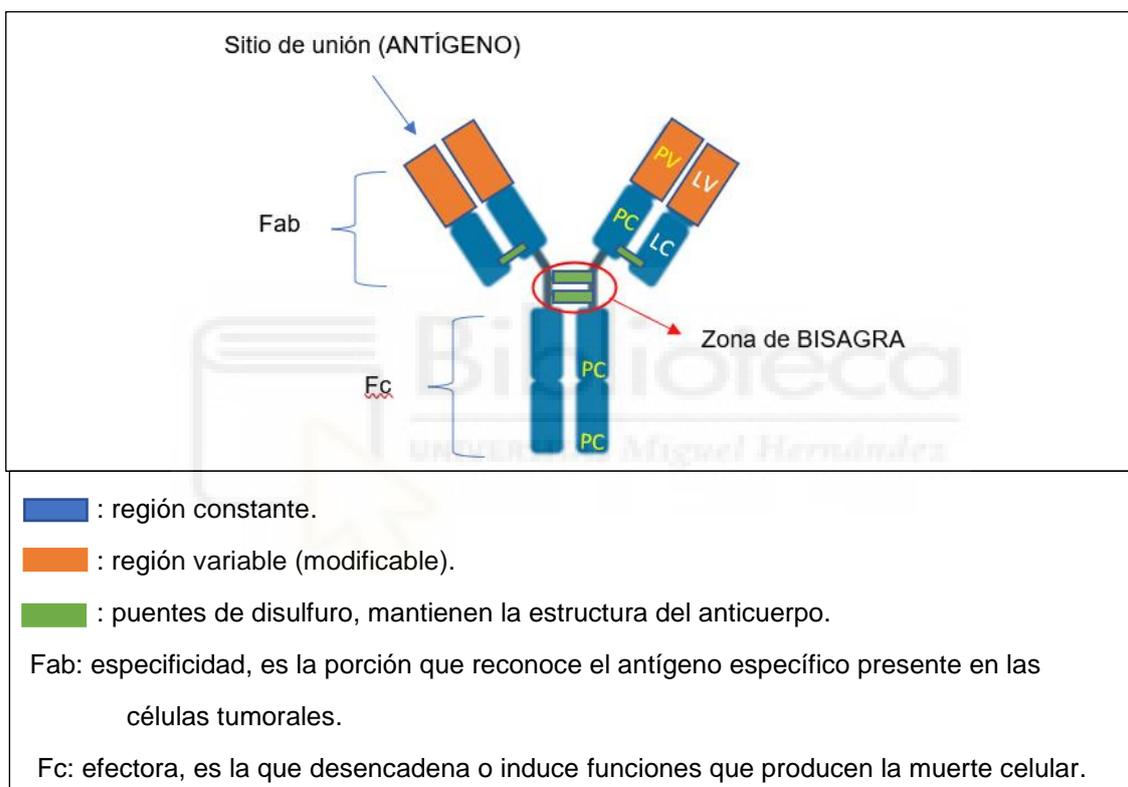
Debido a estos aspectos limitantes, surge la necesidad de desarrollar terapias dirigidas, con la finalidad de que la citotoxicidad afecte tan solo a las células tumorales evitando los daños colaterales por el ataque de los tejidos sanos.

2. LAS TERAPIAS DIRIGIDAS: ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Este tipo de terapias tienen como diana de acción a moléculas específicas que participan en el desarrollo del cáncer, dirigiendo su acción de forma exclusiva a las células tumorales. En este tipo de medicina de precisión destacan las terapias hormonales, la inmunoterapia, los inhibidores de la transducción de señales, los inhibidores de la angiogénesis y de los proteasomas, y los anticuerpos monoclonales, siendo estos últimos el ejemplo por excelencia de la terapia

dirigida dada su capacidad para reconocer de forma muy específica determinados antígenos de interés para finalmente ejercer un efecto antitumoral. Estas son inmunoglobulinas que gracias a su estructura presentan una acción dirigida sobre la célula tumoral (ver Figura 3). Gracias a los numerosos estudios realizados con los anticuerpos monoclonales surgieron las dos terapias dirigidas más novedosas hasta el momento, los radioinmunoconjugados y los anticuerpos conjugados.

Figura 3: Estructura de un anticuerpo monoclonal



2.1. TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Se distinguen cuatro tipos de anticuerpos según su origen, estos puede ser murinos, quiméricos, humanizados y humanos ordenados de mayor a menor proporción de origen animal presente en su composición. Por lo que los anticuerpos murinos y quiméricos son atacados por el sistema inmune debido a que son reconocidos como cuerpos extraños. Por esa razón, los elegidos para el tratamiento del cáncer son los humanizados o humanos ya que son los de mayor tolerabilidad⁷.

En cuanto al isótopo del anticuerpo está determinado por la secuencia de aminoácidos de la región Fc de la cadena pesada por lo que determina las funciones efectoras del anticuerpo. En el caso de la oncología el anticuerpo de elección es el IgG que presenta una respuesta inmune humoral y una mayor vida útil consiguiendo de esta forma una mayor acumulación en el interior de la célula.

2.2. MODO DE ACCIÓN

La acción de estos anticuerpos puede ser de forma directa o indirecta dependiendo de si la región variable del anticuerpo reconoce y se une al receptor presente en la célula tumoral o por el contrario se une a otras células cuya función influye sobre la célula mutada.

En el caso de la acción directa tras la unión al receptor tumoral se establece la función efectora. Esta puede ser dependiente del dominio Fc produciéndose la lisis celular mediante la activación del sistema complemento, anticuerpos del sistema inmune, granulocitos, macrófagos o células NK. O por el contrario independiente del dominio Fc que es en el caso de los conjugados fármaco-citotóxico y radioinmunocomplejos.

Por otro lado, en el caso de la acción indirecta puede producirse una inhibición de la formación de nuevos vasos de la célula tumoral tras unirse al del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), es decir, un efecto antiangiogénico o mediante la modulación del sistema inmunológico. En este caso el anticuerpo bloquea el mecanismo mediante el cual la célula cancerosa consigue evadir el sistema inmune ^{8, 9, 10, 11, 12, 13} (ver Tabla 1).

Tabla 1: Tipos de acción directa e indirecta de los inmunoconjugados.

DIRECTA	DEPENDIENTE del dominio Fc
	INDEPENDIENTE del dominio Fc
INDIRECTA	ANTI-ANGIOGENESIS
	MODULACIÓN del sistema inmune

3. ANTICUERPOS CONJUGADOS.

A pesar de los 30 años de estudio de los anticuerpos monoclonales y su amplia gama, su eficacia sobre tumores sólidos era muy baja, además de suponer un elevado coste su producción. No obstante, utilizando dichos conocimientos emergió una estrategia que supuso un gran desarrollo en el tratamiento de las neoplasias. Fueron los anticuerpos conjugados con un fármaco citotóxico, también llamados inmunoconjugados.

Se trata de una estrategia terapéutica que combina la especificidad del anticuerpo y la potencia del citotóxico, evitando de esta forma la toxicidad en células sanas. Además, permite la utilización de fármacos muy tóxicos a concentraciones muy elevadas que por la vía convencional no se podrían administrar.

Cabe destacar que este complejo debe cumplir unos criterios para evitar el fracaso terapéutico como son la capacidad de ser endocitado alcanzando concentraciones suficientes para producir la lisis celular, permanecer estable hasta el lugar de acción y presentar afinidad por el receptor. Por otro lado, la combinación de sus elementos no debe modificar ni incapacitar ninguno de ellos.⁶ (ver Tabla 2).

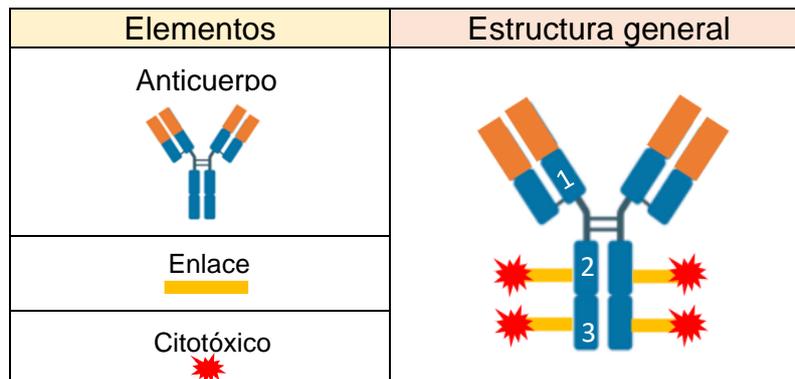
Tabla 2: Principales criterios que debe cumplir el inmunocomplejo y los elementos sobre los que recae dicha función.

CRITERIO	OBJETIVO	RESPONSABLE
Circulación	Permanecer estable hasta el sitio de acción.	Enlace
Unión del antígeno	La especificidad y afinidad del anticuerpo no debe variar.	Enlace
Internalización	Capacidad de ser endocitado.	Enlace, anticuerpo y citotóxico
Acción del fármaco	Alcanzar una concentración suficiente en el interior de la célula y que sean lo suficientemente tóxicos.	Enlace y citotóxico

3.1. ELEMENTOS PRINCIPALES DE LOS INMUNOCONJUGADOS

Como se ha comentado previamente, los inmunocomplejos son anticuerpos unidos mediante un enlace a un agente citotóxico (ver Figura 4).

Figura 4: Estructura general de los anticuerpos conjugados.



En esta imagen podemos observar la estructura general de los inmunoconjugados. El enlace que une el citotóxico con el anticuerpo siempre deberá unirse con los dominios 2 y 3 de la región constante ya que si no impediría la acción de reconocimiento del anticuerpo.

➤ ENLACE

El enlace, también llamado *linker*, es uno de los elementos más importantes del inmunocomplejo, dado que debe asegurar que el fármaco llegue a su lugar de acción. En el caso de que el citotóxico se liberara antes podría producir toxicidad a nivel sistémico y una disminución drástica de la eficacia.

Por otro lado, debe ser estable en circulación sanguínea, pero al mismo tiempo debe degradarse en presencia de las enzimas del lisosoma o por el pH de este. En el caso de que el enlace permanezca unido al fármaco tras la degradación se trataría de un enlace no escindible, y si por el contrario se libera es un enlace escindible.

Finalmente, uno de los grandes beneficios que aporta es la reducción de la resistencia al efecto citotóxico, debido a que los productos que se liberan a partir de los enlaces de tipo hidrofílico son metabolitos no sujetos a la acción de las proteínas de transporte, por lo que no son expulsado fuera de la célula.^{6, 14}.

➤ **CITOTÓXICO**

Inicialmente se formularon con fármacos citostáticos convencionales como son el metotrexato o la doxorubicina, entre otros, observándose una menor eficiencia que al utilizar dichos fármacos de forma individual. Esto se debía a que la concentración internalizada no llegaba al 0,01%, por lo que se decidió utilizar fármacos con un gran potencial tóxico que por la vía convencional no se podrían administrar. Los fármacos utilizados se agrupan en tres grandes familias: Caliqueamicinas, Auristinas y Maitansinoides. Se caracterizan por ser estables a pH lisosomal, presentar una gran potencia citotóxica que les permite producir la muerte celular a concentraciones pequeñas, y propiedades fisicoquímicas óptimas para su administración intravenosa ^{6, 14, 15} (ver Tablas 3, 4 y 5).

Tabla 3: Familia de las caliqueamicinas.

Origen	Son antibióticos enodinos que provienen de la bacteria <i>Micromonospora echinospora</i> .
Mecanismo	Se unen al ADN provocando la incisión de las hebras y como consecuencia la muerte celular.
Derivados	Caliqueamicinagramo
Anticuerpo conjugado	Gemtuzumab ozagomicina

Tabla 4. Familia de las auristatinas.

Origen	Es un antimicótico aislado del molusco <i>Donabella auricularia</i>
Mecanismo	Se une a la subunidad beta de la tubulina impidiendo la separación de las cromátidas hermanas
Derivados	Monometil auristatina E y F
Anticuerpo conjugado	Brentuzimab vedotin

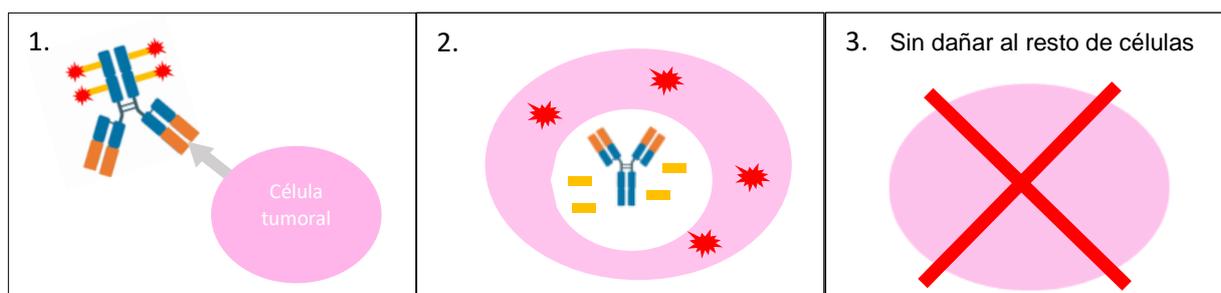
Tabla 5. Familia de los maitansinoides

Origen	Son derivados de la maitansina, un macrólido
Mecanismo	Se une a la tubulina impidiendo la unión de los microtúbulos
Derivados	DM1 (emtasina) y DM4 (sorvtansina)
Anticuerpo conjugado	Trastuzumab emtasina

3.1. MODO DE ACTUACIÓN.

El mecanismo acción de los anticuerpos conjugados permite atacar de forma específica a la célula tumoral, además de reducir las resistencias hacia los citostáticos. Consta de tres pasos relegados en la figura 5 ^{6, 14}.

Figura 5. Mecanismo de acción de los inmunocomplejos.



En esta figura podemos observar los tres pasos del mecanismo de acción del inmunocomplejo:

- 1. El anticuerpo conjugado reconoce mediante la región Fab el antígeno de la célula tumoral, es decir, actúa de forma específica sobre esos receptores.*
- 2. Tras la unión el complejo se internaliza mediante endocitosis. En el interior, gracias a la acción de las enzimas degradativas o del ph del lisosoma, los enlaces se desprenden permitiendo la liberación del fármaco.*
- 3. Una vez liberado el fármaco realiza su acción produciendo la muerte de la célula sin afectar a las células de alrededor.*

3.2. ENFOQUE DEL TEMA

La gran mayoría de inmunocomplejos que se han aprobado no se utilizan como primera línea debido a que su eficacia y seguridad aún se encuentran en estudio y se ven muy condicionados por el perfil del paciente. No obstante, se tratan de terapias que suponen una gran revolución en el tratamiento del cáncer. Tras una búsqueda exhaustiva se han seleccionado los cuatro anticuerpos conjugados con mayor evidencia para desarrollar a lo largo del trabajo. Estos son: brentuximab vedotin, saccituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan y polatuzumab vedotin.

OBJETIVOS.

Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo ha sido la realización de una revisión bibliográfica acerca de la eficacia y seguridad de los anticuerpos conjugados en el tratamiento de distintos cánceres.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia clínica de los inmunocomplejos con mayor evidencia en la literatura científica y su beneficio respecto a los tratamientos quimioterápicos convencionales.
- Analizar los datos de eficacia y seguridad de los estudios de escalada de dosis para una optimización de la posología del inmunoconjugado.
- Evaluar las evidencias de tasa de respuesta y seguridad de cada inmunoconjugado para caracterizar la población diana.
- Evaluar el beneficio plasmado en la literatura científica sobre la introducción de los inmunocomplejos en los tratamientos quimioterápicos convencionales.
- Analizar el potencial actual y futuro de esta terapia novedosa en pacientes con una necesidad clínica insatisfecha.

METODOLOGÍA.

La metodología de esta revisión se ha basado en una búsqueda bibliográfica, vía internet, en la base de datos Medline a través de su buscador Pubmed. En primer lugar, se intentó construir una caja de búsqueda con los términos clave, es decir, enfermedad, intervención y resultado. No obstante, debido a la gran variedad de inmunocomplejos buscada y a la vez el interés de focalizar la atención en su eficacia requirió una caja de búsqueda más compleja donde se combinaron palabras comunes con términos MeSH. Estos últimos fueron obtenidos mediante la biblioteca que contiene los descriptores en ciencias de la salud (DeCS). Para llegar a ellos primero se marcó la opción “consulta de DeCS” y tras poner la palabra en el buscador se indicó “permutado” obteniendo de esta forma el descriptor DeCS o un calificador con su equivalente en inglés, es decir, el término que corresponde al *Medical Subject Heading* (MeSH).

Los dos términos MeSH utilizados fueron “inmunos conjugados” y “neoplasmas”. En el caso del término que hace referencia al resultado no se plasmó en la caja de búsqueda debido a que ampliaba demasiado la información.

	Palabra CLAVE	Término DeCS	Término MeSH
INTERVENCIÓN	inmunos conjugados	inmunos conjugados	inmunos conjugados
POBLACIÓN	cáncer	neoplasias	neoplasmas

En el buscador pubMed se acudió al apartado de búsqueda avanzada para construir la caja de búsqueda indicado “all fields” en el caso del término común y “MeSH Terms” en el caso de ser un término MeSH, obteniendo: ("immunos conjugados"[All Fields] OR "inmunos conjugados"[MeSH Terms] OR "inmunos conjugados"[All Fields] OR "inmunos conjugado"[All Fields]) AND ("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("monoclonal"[All Fields] AND "antibody"[All Fields]) OR "monoclonal antibody"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])

Se limitó la búsqueda con filtros temporales, de especie, de tipo de artículo y de idioma, obteniendo 240 resultados. Posteriormente se aplicaron los criterios de exclusión, obteniendo 139 resultados. A continuación, se describen ambos:

- Criterios de exclusión:
 - Artículos donde el tratamiento es un anticuerpo monoclonal.
 - Artículos donde no se determina el tipo de cáncer o abarca muchos órganos.
 - Se trata de otro tipo de tratamiento.
 - Se trata de otra enfermedad.
 - El cáncer se encuentra asociado a otra enfermedad.
 - No se evalúa la eficacia del inmunocombinado.
 - Se trata de población pediátrica.
 - No tiene nombre el conjugado evaluado.
 - No se obtiene información del artículo.
- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados en los últimos 10 años.
 - Artículo que sean ensayos clínicos.
 - Artículos en castellano o inglés.

Finalmente se seleccionaron 39 artículos que abarcan los 4 inmunocomplejos de mayor evidencia obtenida tras una lectura exhaustiva de los abstracts de los artículos. A continuación se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda y selección realizadas:



RESULTADOS

En este apartado vamos a desarrollar la información obtenida tras el filtraje de los artículos. La estructura de cada bloque empieza por una primera visión global de los aspectos más importantes de cada inmunocombinado como su composición, modo de acción y posología. A continuación, se agruparon los distintos artículos de cada combinado por tipo de cáncer evaluado o por régimen terapéutico. Finalmente, se plasmaron los resultados en una tabla, explicando las características de cada ensayo en los anexos que podemos encontrar al final del trabajo o en caso de comentarios puntuales bajo de la propia tabla.

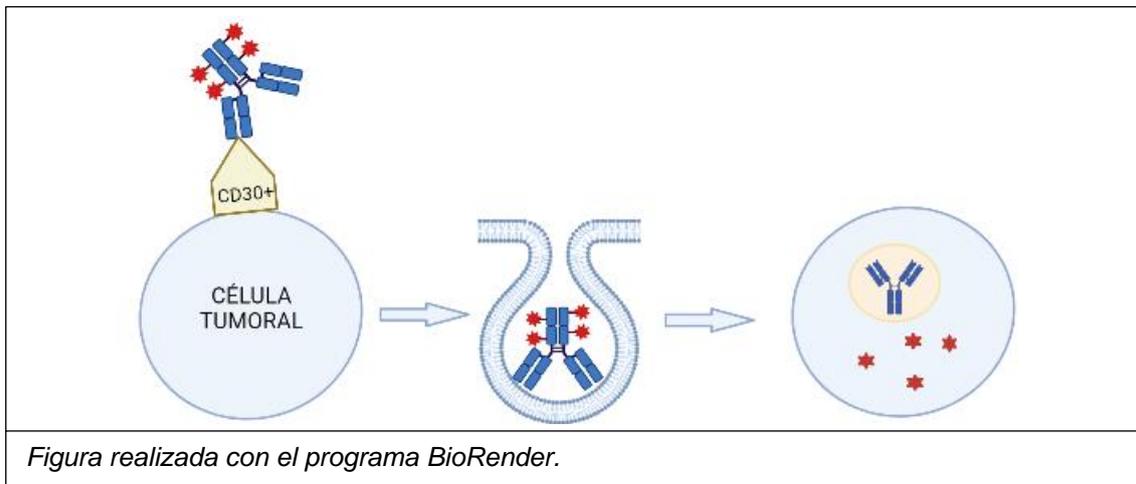
4. BRENTUXIMAB VEDOTIN

El Brentuximab vedotin (BV) es un inmunocomplejo compuesto por un anticuerpo dirigido al antígeno de superficie CD30+ que se encuentra unido mediante un enlazador escindible al agente monometil auristatina E. Su mecanismo de acción se basa en la unión del anticuerpo combinado con el antígeno superficial y su posterior internalización. Una vez en el interior de la célula se libera el citotóxico produciendo la apoptosis, afectando de esta forma solo a las células que sobreexpresan este receptor. El receptor CD30+ está presente en las células tumorales de los linfomas (ver Figura 6).

La dosis aprobada y con la que se realizaron los estudios fue de 1,8mg/kg, es decir, en función del peso del paciente. No obstante, la toxicidad característica del combinado es la neuropatía, en presencia de ella se debe reducir la dosis a 1,2mg/kg.

Nuestra búsqueda se ha centrado en los ensayos clínicos que evalúan su eficacia como agente único o en combinación con otro régimen terapéutico en pacientes con linfoma no tratados previamente. La finalidad era evitar posibles influencias en los resultados por terapias previas y observar su potencial como tratamiento de primera línea prestando atención a la necesidad de administrar terapias citostáticas posteriores.

Figura 6: Mecanismo de acción del Brentuximab vedotin.



4.1. LINFOMAS NO HODKING

El linfoma no de Hodgkin se trata de un proceso neoplásico maligno que afecta al sistema linfático. Suele presentarse en la población de edad más avanzada. Dentro de este grupo se distinguen entre el linfoma linfocítico de células T o el linfoma linfocítico de células B.

➤ Linfoma linfocítico de células T

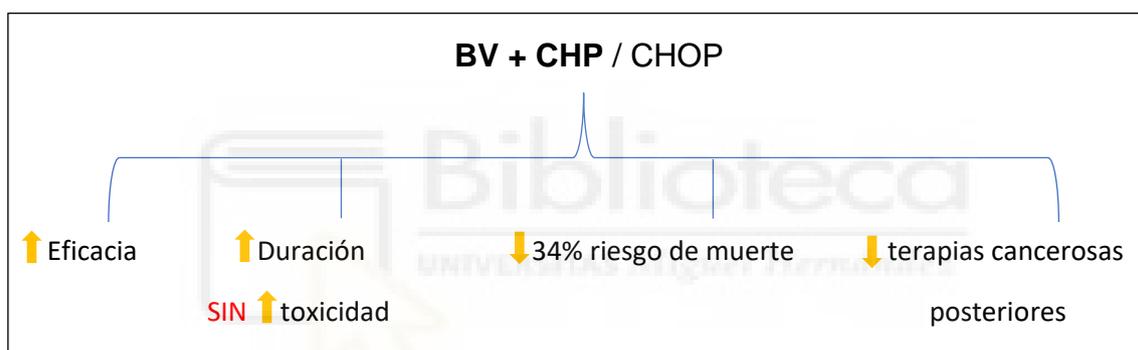
Es un linfoma agresivo no Hodgkiniano que presenta una falta de eficacia en su tratamiento de régimen único CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Debido a esto, los pacientes son sometidos a tratamientos quimioterápicos secundarios que incrementan la toxicidad a la que son expuestos. Con el tiempo se han ido realizando múltiples ensayos para mejorar los resultados mediante la incorporación de un agente único al régimen establecido, no obstante, no se han conseguido mejoras.

En el ensayo de fase 2 obtenido tras el filtraje se comparó la eficacia del régimen CHOP con la del régimen modificado BV+CHP (brentuximab vedotin, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) donde la vincristina era sustituida por el BV. Se observaron varias mejoras en este último régimen, entre las que cabe destacar un incremento de la eficacia y de la duración de respuesta que, como consecuencia, produjo una disminución en el riesgo de muerte en un 34% y en la necesidad de terapias cancerosas posteriores (ver Figura 7).

La eficacia se evaluó con la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) con un intervalo de confianza (IC) del 95%, y los resultados obtenidos fueron 48.2% para el grupo BV+CHP frente a 20.8% para el grupo tratado con CHOP, donde se observó una mejoría en los resultados del régimen modificado. En muchos centros se consolidó el trasplante autólogo de células madres tras el tratamiento, pero esto no afectó a los resultados de los criterios de valoración.

En cuanto al perfil de seguridad presentó tasas similares a las del régimen CHOP en cuanto a neutropenia, neutropenia febril y neuropatía. No obstante, para conseguir la resolución de la neuropatía se necesitó mayor tiempo en este nuevo régimen (BV-CHP = 17 meses / CHOP = 11,4 meses).

Figura 7. Mejoras tras la incorporación del BV al CHP.



Una limitación del artículo es que no fue diseñado para evaluar la eficacia en subtipos histológicos individuales, siendo el linfoma de células T un grupo muy heterogéneo de linfomas no Hodgkinianos agresivos¹⁶.

➤ **Linfoma de células B**

La mayoría de subtipos de linfomas de células B son no hodgkinianos. El criterio diagnóstico es la presencia o no de células Reed Sternberg. En este estudio la población escogida la componen pacientes de recién diagnóstico de un subtipo de este linfoma, entre los que se distinguen: el linfoma de la zona gris, el linfoma mediastínico primario de células B o el linfoma difuso de células B grandes.

Se evaluó la eficacia y la seguridad del régimen BV-R-CHP (brentuximab vedotin, rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona) en este tipo de pacientes

obteniendo resultados prometedores. Este régimen es una modificación del R-CHOP (rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) donde la vincristina es sustituida por BV debido a que presenta mayor especificidad por las células que presentan el antígeno CD30 produciendo una menor toxicidad sistémica.

Tras la evaluación de este nuevo régimen se observó un perfil de seguridad aceptable ya que a pesar de que el BV produce neuropatía, no se observó neuropatía periférica debido a la edad corta de la población y a la ausencia de alcaloides de la vinca en el régimen. No obstante, en presencia de toxicidad por BV se debía disminuir la dosis a 1,2mg/kg.

Por otro lado, en cuanto a la eficacia presentó una SLP en 2 años de un 85% confirmando el beneficio obtenido en otros ensayos tras añadir BV al régimen R-CHP. Todos los pacientes presentaron respuesta al tratamiento y en la mitad de ellos se estableció como tratamiento de consolidación la radiación, no obstante, no produjo ninguna diferencia en el resultado.

Para los subtipos distintos al del mediastínico primario de células B es difícil establecer conclusiones de eficacia ya que las poblaciones eran muy reducidas. Por esa razón, en la próxima generación de ensayos se debe tener en cuenta la heterogeneidad clínica de este tipo de linfomas.¹⁷

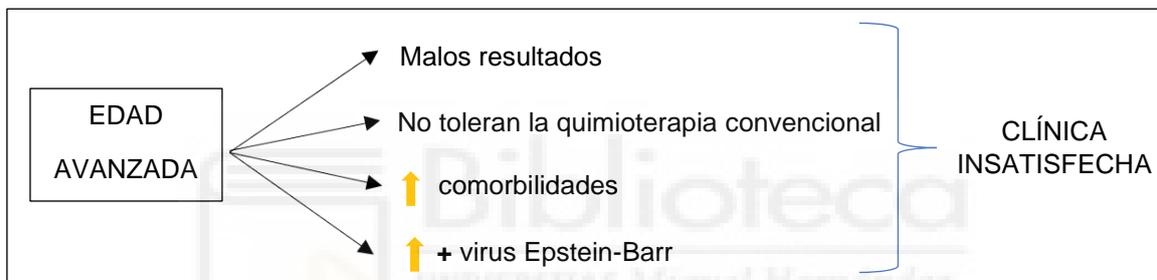
4.2. LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma de Hodgkin es un proceso neoplásico maligno que afecta al sistema inmune. Este está compuesto por una red de vasos que se extiende a lo largo de todo el cuerpo. Suele aparecer con mayor frecuencia entre los 20-40 años observándose un pico en mayores de 60 años. Las células diagnóstico de este subtipo de linfoma son las células Reed Sternberg. Tras el filtraje de artículos hemos obtenido resultados de estas dos poblaciones donde se presenta con mayor frecuencia por lo que vamos a dividir la información en estas dos franjas de edad.

4.2.1. Linfoma de Hodgkin en pacientes con edad avanzada.

La población de edad avanzada es un sector que presenta una clínica insatisfecha en el mundo de la oncología debido a que no toleran bien la quimioterapia convencional produciendo múltiples complicaciones con el tratamiento que impiden obtener buenos resultados. Por otro lado, estos pacientes presentan un gran número de comorbilidades a la vez que una deficiencia biológica lo que conlleva a la aparición de múltiples toxicidades. Finalmente se observa una relación entre la edad avanzada y la positividad para el virus Epstein-Barr al que se asocia una mayor mortalidad (ver Figura 8).

Figura 8: Características de la población de edad avanzada que influyen en el resultado de la quimioterapia.



➤ **Monoterapia con BV.**

Una de las alternativas evaluadas para mejorar la respuesta en este tipo de pacientes fue el tratamiento con el agente único BV a dosis completa, 1,8mg/kg. Se obtuvo un resultado alentador ya que presentó una tasa de respuesta objetiva (ORR) de 92%, no obstante, la duración de respuesta fue muy corta.

Se está evaluando en diversos ensayos la posibilidad de introducir dacarbazina o bleomicina junto con BV para incrementar la duración de la respuesta. Esta última combinación tiene potencial como terapia de rescate en la población joven, no obstante, en la población de edad avanzada no es aceptada debido a la toxicidad pulmonar que produce¹⁸

Otra alternativa que está en vías de investigación es la terapia secuencial con la finalidad de conseguir una mayor duración de respuesta, aprovechando la eficacia obtenida por este conjugado.

➤ **Terapia secuencial.**

La terapia secuencial consiste en un inicio con monoterapia de BV a dosis completa para controlar de forma temprana la enfermedad, seguida de la administración del régimen AVD (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para mimetizar la neurotoxicidad superpuesta. Este régimen es una modificación del ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) que no es tolerado por los pacientes de edad avanzada debido a la toxicidad pulmonar producida por la bleomicina. Finalmente se administra una terapia de consolidación con BV a dosis completa para evitar la recaída.

Los resultados obtenidos fueron una ORR=85% en la monoterapia inicial, corroborando la eficacia demostrada en el ensayo anterior y en los dos tratamientos posteriores se obtuvo una ORR= 95%, corroborando el gran potencial que tiene esta estrategia terapéutica.¹⁹

➤ **Comparación BV+DTIC / BV+bendamustina.**

Se realizó un ensayo de dos brazos donde se evaluaba la eficacia BV+DTIC (brentuximab vedotin y dacarbazina) y BV+bendamustina. Este último régimen finalizó de manera prematura debido a la elevada toxicidad pulmonar que presenta esta combinación en este grupo de población, demostrada en otros ensayos. El otro régimen fue bien tolerado con una ORR=100% y con una toxicidad similar a la monoterapia de BV pero con una duración mayor²⁰.

4.2.2. Linfoma de Hodgkin en pacientes jóvenes.

Este tipo de cáncer es uno de los más predominantes en la población joven por lo que surge la necesidad de terapias novedosas que aumenten la posibilidad de curación.

Ya existen numerosos regímenes quimioterápicos convencionales para el tratamiento de este tipo de linfoma, pero algunos de ellos como el ABVD utilizado como primera línea presenta una falta de eficacia ya que suele requerir de un segundo régimen para conseguir el éxito del 50% de los pacientes. Además, debido a que contiene bleomicina produce toxicidad pulmonar importante

motivando su suspensión en los ciclos posteriores. Por esa razón, se evaluó en distintos ensayos la introducción del BV a este régimen debido a que era un buen candidato por su actividad antilinfoma y su toxicidad controlada. Se realizaron dos ensayos donde se comparó la eficacia del régimen BV+AVD con el régimen ABVD o BV+ABVD y un ensayo donde se evaluó la terapia secuencial del BV seguido de ABVD, por lo que la información se va dividir por tipo de comparación o terapia utilizada en el ensayo.

➤ **BV+AVD / ABVD:**

Los resultados de eficacia que se obtuvieron en este ensayo fueron una SLP =82,1%(BV+AVD) / 77,2%(ABVD) reflejando una mayor eficacia en el régimen que llevaba el conjugado. Como resultado a ese incremento de respuesta se observó una reducción del riesgo al fracaso terapéutico y del porcentaje de pacientes que requirieron de un segundo tratamiento.

En cuanto a la toxicidad, se observó que el régimen que llevaba el conjugado producía una mayor mielotoxicidad y neurotoxicidad, no obstante, seguía siendo la terapia de elección ya que no presentaba toxicidad pulmonar grave a diferencia del ABVD²¹.

➤ **BV+AVD / BV+ABVD:**

A pesar de que presentaron ambos regímenes una tasa de respuesta prometedora, en el caso del BV+ABVD se produjo toxicidad pulmonar grave sin llegar administrar la dosis completa. Esto fue debido a la combinación de bleomicina+BV que provocó la muerte a dos pacientes.

La combinación BV+AVD como primera línea de tratamiento en el linfoma Hodking se trata de un régimen activo con respuestas completas del 96%²².

➤ **BV antes de ABVD**

Esta terapia secuencial tuvo una elevada tasa de respuesta ya que los resultados de eficacia tras administrar BV fueron una ORR=96% y tras el tratamiento completo se consiguió una ORR=100%. Además de la potencia esperanzadora

obtenida cabe destacar que gracias a la administración previa del inmunocombinado la toxicidad pulmonar limitante del régimen ABVD no se produjo. Por otra parte, este ensayo estuvo limitado debido a que presentaba una población de estudio pequeña²³.

Finalmente se realizó un ensayo con el régimen terapéutico BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona). La finalidad del estudio fue evaluar la eficacia y la toxicidad de las dos estrategias terapéuticas obtenidas por la modificación de este, con el fin de reducir los efectos tóxicos severos e incrementar su eficacia. A continuación, se explicarán las diversas modificaciones que sufrió este régimen y la eficacia de las alternativas que surgieron.

➤ **Modificación del régimen BEACOPP.**

En ambos regímenes modificados se conservó la columna vertebral de la estrategia terapéutica, es decir, el etopósido, doxorubicina y ciclofosfamida ya que se consideraron esenciales para la eficacia del tratamiento. Por otro lado, se evitó combinaciones como BV+bendamustina y vincristina+MMAE ya que producen toxicidad pulmonar y neurotoxicidad grave, respectivamente.

Se obtuvieron dos posibles regímenes terapéuticos BrECAPP (brentuximab vedotin, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, procarbazona y prednisona) o BrEACADD (brentuximab vedotin, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, dacarbazina y dexametasona). Ambos presentaron una ORR, 86% y 88%, respectivamente. No obstante, el régimen BrEACADD presentó un perfil de toxicidad más favorable por lo que fue escogido para comparar su eficacia frente BrEACOPP en otro estudio.

Cabe destacar que la duración del estudio fue demasiado corta por lo que no se pudieron sacar resultados de SLP, supervivencia global, infertilidad, etc.²⁴

Tabla 6: Resultados del Brentuximab Vedotin

REFERENCIA	TIPO DE CÁNCER	POBLACIÓN	TIPO DE ENSAYO	INTERVENCIÓN	EFICACIA
		Nº, edad(años), género(H/M)		Tipo, dosis del conjugado	SLP, ORR y RC (%)
21	Linfoma de Hodgkin	1334, mediana de 36, 58H / 42M	Fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado	Comparación con A+AVD/ABVD, D=1,2 mg/kg	SLP= 82 / 77,2 en 2 años
16	Linfoma periférico de células T	452, mediana de 58	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Comparación A+CHP / CHOP, D=1,8 mg/kg	SLP= 57,1 / 44,4 en 3 años
17	Linfoma de células B	29, mediana de 37, 62H / 48M	Fase 1/2, multicéntrico, de un brazo.	Monoterapia R-CHP, D=1,8 mg/kg	SLP=85 en 2 años
20	Linfoma de Hodgkin	42, mediana de 69 / 75, 73H,27M /50H,50M	Fase 2, no aleatorizado, abierto y multicéntrico	Comparación BV+DTIC / BV+ BENDAMUSTINA, D=1,8 mg/kg	ORR= 100
19	Linfoma de Hodgkin	48, mediana de 69, 69H / 39M	Fase 2, abierto, multicéntrico	BV antes y después AVD, D=1,8 mg/kg	SLP= 84 en 2 años y ORR= 82 / 95 / 95
18	Linfoma de Hodgkin	26, mediana de 78, 52 H / 48 M	Fase 2, abierto, no aleatorizado, pequeño	Monoterapia D=1,8 mg/kg	ORR= 92%
2422	Linfoma de Hodgkin	51, mediana de 35/33, 80H,20M / 65H,35M	Ensayo de seguimiento a largo plazo, dos brazos	Comparación BV+ABVD / BV+AVD, D=1,2 mg/kg	RC= 73 / 96
22	Linfoma de Hodgkin	104, mediana de 29	Fase 2, aleatorizado, multicéntrico y abierto	Comparación BrCAPP / BreCADD, D=1,8 mg/kg	RC=86 / 88
23	Linfoma de Hodgkin	12, mediana de 36, 42 H /58 M	Fase 2, multicéntrico, de solo 1 grupo	Administración de BV antes de ABVD, D=1,8 mg/kg	SLP=92 en 1 año y ORR= 92 / 100

SLP: supervivencia sin progresión de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta objetiva (% de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral), RC: tasa de respuesta completa (% de pacientes con desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad). Ver anexo 1.

5. SACITUZUMAB GOVITECAN.

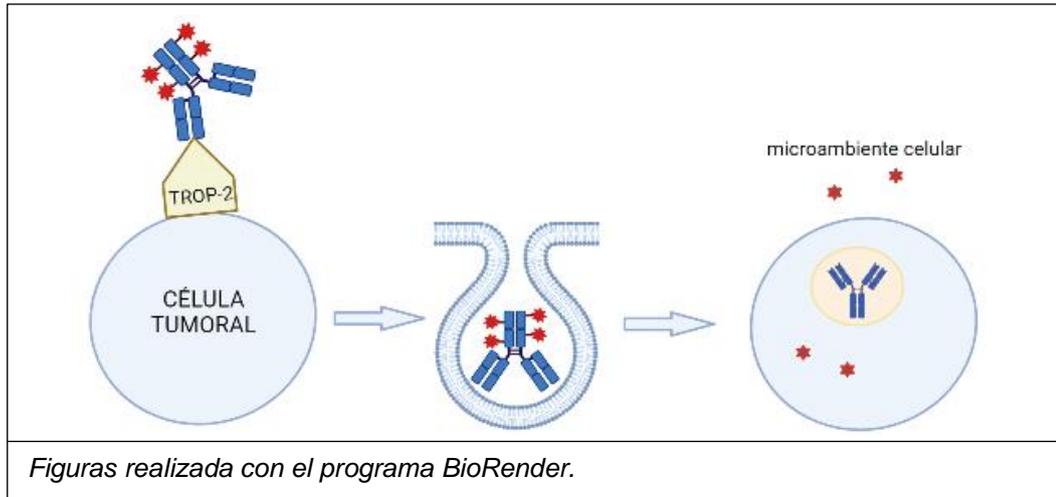
El Sacituzumab Govitecan (SG) es un inmunoconjugado formado por un anticuerpo dirigido al antígeno 2 de la superficie celular trofoblástica humana (TROP-2) que se encuentra unido mediante un enlazador escindible al SN-38, el metabolito activo del irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa 1. De esta forma se consigue administrar concentraciones mayores de citotóxico reduciendo los efectos tóxicos sistémicos. Este conjugado tiene una gran potencia de acción gracias a que su enlazador es escindible y su metabolito permeable a la membrana. Además, permite la liberación del fármaco en el interior de la célula y en el microambiente celular produciendo la muerte de las células tumorales subyacentes, el llamado efecto espectador (ver Figura 9).

La posología utilizada de este conjugado es 8-10mg/kg en los días 1 y 8 durante 21 días. Para llegar a estas conclusiones se realizó un ensayo de dosis creciente 8, 10, 12 y 18 (mg/kg). Estableciendo como toxicidad limitante a la dosis de 18mg/kg. Por otro lado debido a los retrasos y reducciones de dosis que se producía al administrar 12mg/kg se escogieron como candidatas las dosis 8mg/kg y 10mg/kg que presentaban perfiles de seguridad similares. No obstante, la dosis de 10mg/kg acabó siendo la seleccionada para desarrollar los ensayos debido a que presentaba una mayor eficacia sin que se produzca un incremento de la toxicidad. Cabe destacar que se desconoce la dosis de inicio en caso de insuficiencia hepática moderada.

Por otro lado, en cuanto a los efectos adversos de este conjugado destaca la diarrea y la neutropenia, no obstante, no llega a ser una limitación como en el caso del irinotecán. Cabe destacar que el SN-38 tiene efecto genotóxico por lo que los pacientes fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos antes y después del tratamiento.

Finalmente, la diana de este conjugado es expresada en múltiples tumores sólidos por lo que el desarrollo de la información de los ensayos obtenidos tras el filtraje se clasificará en función del tipo de cáncer.

Figura 9. Mecanismo de acción del Sacituzumab govitecan.



5.1. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO

El cáncer de mama triple negativo se define por la falta de expresión del receptor de estrógeno, del receptor de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). Se caracteriza por ser un cáncer agresivo, de mal pronóstico y con una elevada mortalidad debido a la sobreexpresión del receptor TROP-2, presente en una variedad de tumores sólidos destacando en este tipo de cáncer. Este marcador también se presenta en los cánceres de mama positivos, no obstante, su grado de expresión es mucho menor. Por estas razones los pacientes de nuestros estudios presentan una mayor probabilidad de respuesta al SG.

El tratamiento convencional en este tipo de cáncer tiene muy poca respuesta y la supervivencia libre de progresión es muy corta, además de que estos parámetros empeoran en terapias posteriores. La supervivencia de estos pacientes no ha cambiado en los últimos 20 años por lo que es esencial la búsqueda de nuevos agentes con un gran poder de acción. Por esa razón, los anticuerpos conjugados están en el punto de mira, en concreto el SG.

➤ **Monoterapia SG**

Los artículos obtenidos tras el filtraje presentaron unos resultados esperanzadores. La eficacia se evaluó mediante la ORR y la SLP teniendo unos valores de 30-33% y de 5,5 meses, respectivamente. La duración y la supervivencia general es mayor que en otros estudios realizados con quimioterapia.

En cuanto a su perfil de efectos adversos fue aceptable, no obstante, se debe tener en cuenta que los homocigotos del alelo UGT1A1*28 tienen mayores probabilidades de sufrir un efecto adverso, en especial la neutropenia. No presentó ni toxicidad pulmonar, ni cardíaca, ni neutropenia grave lo que lo convierte en un agente perfecto para su utilización en combinaciones.

Por otro lado, en los diversos ensayos se incluyeron pacientes que habían recibido distintos tratamientos previos, pero eso no influyó en los resultados permitiendo descartar la existencia de una posible resistencia cruzada.

Las limitaciones que presentaron algunos ensayos fueron entre otros: una población pequeña impidiendo establecer criterios definitivos y una subrepresentación de la raza negra, la cual destaca por una incidencia elevada de este tipo de cáncer^{25, 26, 27, 28}.

➤ **Comparación con quimioterapia, agente único.**

En estos artículos se evaluó la eficacia del SG a dosis completa frente al tratamiento quimioterápico de agente único donde se incluía la eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina con unas dosis de 1.4mg/m² (América) o 1.23 mg/m² (Europa), 25 mg/m², 1000-1250 mg/m², 800-1200 mg/m², respectivamente.

Los resultados obtenidos fueron prometedores ya que los pacientes que recibieron SG presentaron una SLP= 4,8 meses y una ORR=35% frente a la quimioterapia de agente único que presentó una SLP=1,7 meses y una

ORR=5%. Tenemos que tener en cuenta que el parámetro ORR indica de forma directa la actividad del fármaco, por lo que el SG se convierte en una gran esperanza para este tipo de pacientes que presentan un mal pronóstico.

En cuanto a los efectos adversos hubo una incidencia muy baja de interrupción del tratamiento. Los más relevante fueron la diarrea y la neutropenia.

En un estudio se evaluó la posibilidad de asociación entre la expresión tumoral TROP-2 o BRCA1/2 con los resultados clínicos. Por un lado, la sobreexpresión del marcador TROP-2 se asocia a un peor diagnóstico, pero supone la diana del SG facilitando su unión. Por otro lado, la presencia del marcador BRCA1/2 confiere una deficiencia en la reparación de la rotura de la doble cadena por lo que se trata de un biomarcador potencial en los regímenes que dirigen el daño al ADN, como es en el caso del SG, no obstante, su expresión no influyó en los resultados. En cuanto a los resultados de SLP obtenidos en el régimen de SG y en la quimioterapia de agente único en función de la expresión TROP-2 fueron: 1) en una elevada expresión: 6,9 meses / 2,5 meses, 2) en una expresión media: 5,6 meses / 2,2 meses, y 3) en una baja expresión: 2,7 meses / 1,6 meses, respectivamente. De esta forma se demostró que a una mayor expresión del TROP-2 se conseguía una mayor respuesta por parte del SG en comparación con la quimioterapia de agente único. Por desgracia, debido a la pequeña muestra población no se pudieron establecer conclusiones definitivas, por lo que se deben realizar estudios adicionales para definir la expresión TROP-2 como predictiva de una respuesta mejor al SG.

Las limitaciones de estos estudios fueron entre otras una pequeña muestra de población, la gran heterogeneidad que generó la comparación con múltiples agentes únicos, o la retirada del consentimiento en pacientes que iban a recibir la quimioterapia, entre otros ^{29, 30, 31}.

5.2. CARCINOMA UROTELIAL.

El tratamiento con cisplatino es el único que ha demostrado un beneficio en pacientes de edad avanzada con carcinoma urotelial, no obstante, presenta una supervivencia de un 10% siendo limitadas las opciones de tratamiento posteriores. Destaca la expresión del marcador TROP-2 en estos pacientes convirtiéndoles en posibles candidatos para recibir el SG.

En los dos estudios que se realizaron se administró la dosis completa de SG obteniendo una eficacia mayor en comparación con ensayos históricos con quimioterapia. Se obtuvo una ORR=27% hasta 38% y una SLP= 5,4 meses.

Por otro lado, el perfil de seguridad fue manejable, no obstante, los pacientes que presentaban el genotipo UGT1A1*/28* tienen un mayor riesgo de neutropenia requiriendo una estrecha monitorización.

Las limitaciones de los estudios que impidieron establecer conclusiones definitivas fueron: una pequeña muestra población, el diseño de un solo brazo y la falta de análisis de biomarcadores^{32,33}.

5.3. CÁNCER DE PULMÓN.

En los últimos 20 años no se ha aprobado ninguna terapia nueva para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas. El tratamiento de primera línea consiste en una combinación con platino que obtiene una buena respuesta, no obstante, la SLP es tan solo de 5,5 meses. Las recaídas se clasifican en función de la resistencia generada o no al platino siendo las de peor pronóstico o las resistentes. El único tratamiento de segunda línea aprobado en Estados Unidos es con topotecán presentando una ORR=22,5% pero que no se traduce en una mejor supervivencia ya que presenta una SLP=2,5meses. En el caso de terapia de tercera línea no se observa una respuesta objetiva y la SLP=1,3 meses. Por lo que hay una necesidad clínica insatisfecha en este tipo de pacientes.

Se observó que el 93% de estos pacientes presentaba una sobreexpresión del marcador TROP-2 convirtiéndolos en posibles candidatos para el tratamiento con SG. Se realizaron dos estudios donde se evaluó su eficacia como tratamiento de tercera línea obteniendo resultados prometedores con una ORR=19 y 14(%) y una SLP=5 y 3,7(meses). Cabe destacar la obtención de peores resultados en pacientes que eran resistentes al primer tratamiento y aquellos que no habían sido sometidos a un mayor número de terapias debido a las recaídas.

En cuanto al perfil de seguridad del SG se produjo en un 49% de pacientes una reducción de dosis debido a la neutropenia y en un 2% la suspensión del tratamiento por efectos adversos.

Finalmente, esta alternativa de tratamiento a demostrado una eficacia prometedora como tercera línea terapéutica pero debido a la pequeña muestra de población de estos ensayos se requiere la realización de más estudios para establecer conclusiones definitivas^{34, 35}.

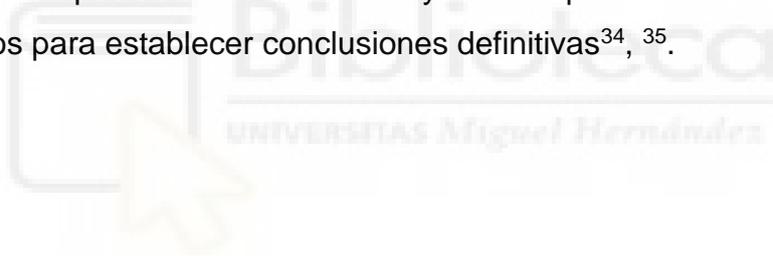


Tabla 7: Resultados del Sacituzumab govitecan.

REFERENCIA	TIPO DE CÁNCER	POBLACIÓN	ENSAYO	INTERVENCIÓN	EFICACIA
		Nº, edad(años), género(%)		tipo, dosis del conjugado(mg/kg)	SLP(meses)y ORR(%)
29	Cáncer de mama HER2- metastásico	529, mediana de 54, 1H / 99M	Fase 3, aleatorización	Comparación SG / agente único, D=10 mg/kg.	SLP=4,8 / 1,7, ORR=35/5
25	Cáncer de mama HER2- metastásico	108, mediana de 55, 1H / 99M	Fase 1/2, multicéntrico	Monoterapia, D=10 mg/kg.	SLP=5,5, ORR=33
26	Cáncer de mama HER2- metastásico	69, mediana de 56, 1H / 99M	Ensayo multicéntrico, de solo un brazo	Monoterapia, D=10 mg/kg.	ORR=30
27	Cáncer de mama HER2- metastásico	54, mediana de 54, 100M	Fase 2, multicéntrico, abierto, de solo un brazo	Monoterapia, D=10 mg/kg.	SLP=5,5, ORR=31,5
30	Cáncer de mama HER2- metastásico	400, >18	Fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, dos brazos	Comparación SG / agente único, D=10 mg/kg.	No resultados. Número de registro del ensayo: NCT03901339.
31	Cáncer de mama HER2- metastásico	468, mediana de 54 /53, 1H,99M / 100M	Fase 3, aleatorizado, multicéntrico	Comparación SG / agente único, D=10 mg/kg.	SLP=6,9(A),5,6(M),2,7(B) / 2,5(A),2,2(M) , 1,6(B)
32	Carcinoma urotelial metastásico	113, mediana de 66, 78H / 22M	Fase 2, multicohorte, abierto	Monoterapia, D=10 mg/kg.	SLP=5,4, ORR=27
34	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	47, mediana de 64, 56H / 4 M	Ensayo multicéntrico, de solo un brazo	Monoterapia, D=8 o 10 mg/kg.	SLP=5,2, ORR=19
35	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	43, >18		Monoterapia, D=8 o 10 mg/kg.	SLP=3,7, ORR=14
28	Cáncer de mama HER2- metastásico	408, mediana de 55, 1H / 99M	Fase I/II, multicéntrico, multicohorte, de solo un brazo	Monoterapia, D=10 mg/kg.	ORR=33,3
33	Carcinoma urotelial metastásico	6, mediana de 72,5, 100H	Forma parte de un ensayo extendido	Monoterapia, D=10 mg/kg.	ORR=38

SLP: supervivencia sin progresión de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta objetiva (% de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral).

Aclaraciones de los artículos:

1. SG/agente único: sacituzumab govitecan / eribulina, vinorelbina, capacitabina o gemcitabina (10mg/Kg, 1.4 (América) o 1.23 (Europa) mg/m2, 25 mg/m2, 1000-1250 mg/m2, 800-1200 mg/m2.

6.(A), (M), (B): hace referencia a la expresión del antígeno TROP-2.

6. TRASTUZUMAB DERUXTECAN.

Es un inmunocomplejo que surgió de la necesidad por cubrir las deficiencias que presentaba el Trastuzumab emtansina (TE) en el tratamiento de tumores sólidos con una baja expresión del HER-2, con una heterogeneidad en la expresión de este marcador y en el cáncer de mama que progresa tras el tratamiento con este conjugado, entre otros.

Este conjugado está formado por un anticuerpo anti-HER-2 unido mediante un enlazador escindible a un inhibidor de la topoisomerasa 1. Presenta una relación fármaco-anticuerpo (DAR) de 8, es decir, por cada anticuerpo hay 8 cargas útiles de citotóxico. Esta relación es mucho mayor que la que presenta TE, con un DAR de 4. Hay que recalcar que las cargas útiles del Trastuzumab deruxtecan (TD) tras ser liberadas presentan permeabilidad por la membrana potenciando los efectos en las células vecinas, independientemente del estado de expresión del HER-2. Estas dos características permiten que el TD tenga eficacia en tumores con heterogeneidad en la expresión del HER-2 o en los que presentan una baja expresión, a diferencia del TE. Por otro lado, la carga útil de citotóxico presenta una vida media corta reduciendo de esta forma su exposición sistémica (ver Figura 10).

Las dosis de elección de este conjugado fueron 5,4mg/kg y 6,4mg/kg debido a que presentan una mejor relación de actividad-seguridad. Se llegó a esta conclusión tras el ensayo de escalada de dosis recuperado tras el filtraje. Las dosis evaluadas fueron: 0,8 - 1,6 - 3,2 - 5,4 - 6,4 - 8(mg/kg), los dos extremos fueron definidos como dosis mínima y dosis máxima, respectivamente. En cuanto al efecto dosis-respuesta se observó a partir de la dosis 5,4mg/kg por lo que en los estudios posteriores la posología a evaluar fue de 5,4 o 6,4mg/kg por vía intravenosa una vez cada tres semanas. En caso de insuficiencia hepática no se recomendó el ajuste de dosis, solo una estrecha vigilancia por un posible incremento de la exposición del citotóxico.

En cuanto a su perfil de seguridad, los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales y hematológicos teniendo una incidencia menor en la dosis de 5,4mg/kg. Cabe destacar que con el tratamiento con anticuerpos monoclonales y en menor medida con el TE se produjo una elevada cardiotoxicidad mientras que con el TD no se observó. Por otro lado, el tratamiento con el TD supuso un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) al igual que con otras terapias dirigidas al HER-2, por lo que se debe llevar una estrecha vigilancia de los signos y síntomas y en caso de aparición reducir la dosis y administrar glucocorticoides.

A causa de sus características presenta eficacia en múltiples tumores sólidos con distinta expresión del marcador HER-2, por lo que tras el filtraje se han podido recuperar gran variedad de estudios dónde se evalúa su eficacia en distintos cánceres. Por esta razón, vamos a desarrollar la información obtenida en función del cáncer.

Figura10: Mecanismo de acción del Trastuzumab deruxtecan.

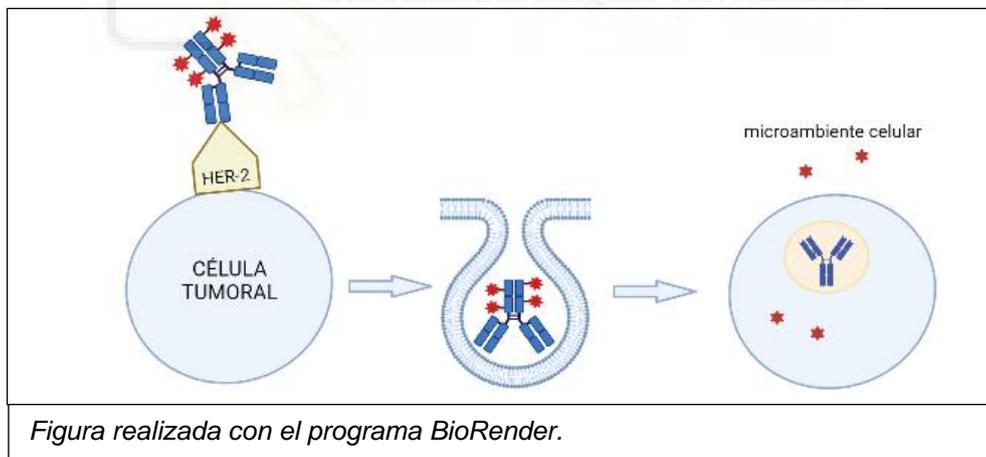


Figura realizada con el programa BioRender.

6.1. CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es el más diagnosticado en mujeres y es la segunda causa principal de muerte en esta población. Alrededor de un 15-20% de estos cánceres presentan una sobreexpresión del HER-2. El protocolo de tratamiento en estos casos es en primera línea una combinación de un anticuerpo monoclonal (trastuzumab o pertuzumab) con un taxano, y en el caso de que la enfermedad progrese tras esta estrategia terapéutica se utiliza como segunda línea el TE con una ORR=43% y una SLP=9,6 meses. En líneas posteriores no hay terapias establecidas por lo que hay una necesidad insatisfecha en esta población.

La falta de eficacia del TE normalmente se debe a la aparición de resistencias debido a una mala unión con el receptor HER-2 promovida por una baja/heterogeneidad o mutación de la expresión del receptor, por alteraciones en la degradación lisosomal o cambios en las concentraciones intracelulares del tóxico, entre otros.

En los estudios que se recuperaron tras el filtraje se observó una elevada eficacia del TD en pacientes que había recibido múltiples terapias. Presentó en los tres ensayos una ORR aproximada a un 60%, una gran mejora respecto a otras terapias de tercera línea como es el régimen de lapatinib + capecitabina con una ORR=24%. Destaca la eficacia del conjugado en este tipo de pacientes, pero sobre todo la duración de respuesta respecto al TE debido a la ausencia de resistencia. Esto se debe a sus características farmacocinéticas y su mecanismo de acción que le permite actuar de forma independientemente a la expresión de HER-2³⁶
^{37, 38}.

Por otro lado, el 40-50% de los cánceres de mama presentan una baja expresión del marcador HER-2. Se trata de una población heterogénea donde se contemplan pacientes con cáncer de mama tipo luminal con receptor hormonal HR- y HR+ que según las pautas de prueba HER-2 vigentes son considerados negativos. Este tipo de pacientes, tras agotar las terapias hormonales, son tratados con regímenes de agente único

presentando una SLP de 3 a 5 meses, llevando a una gran insatisfacción clínica. En el estudio que se recuperó con este perfil de pacientes se observaron resultados prometedores con el TD, obteniendo una ORR=37% y una SLP=11,1 de meses. A pesar del pequeño tamaño muestral, los resultados presentaron un gran potencial comparándolo con la terapia de rescate de informes anteriores. Debido a esta actividad prometedora se realizarán estudios futuros comparando su eficacia con la del régimen de agente único utilizando la dosis de elección de 5,4mg/kg del TD, ya que presentó mejor perfil de seguridad³⁹.

Las limitaciones de los estudios que impiden la generalización de los resultados son: una población muestral pequeña, la no aleatorización, una población de estudio heterogénea y la ausencia de confirmación del grado de expresión HER-2 inmediatamente antes del inicio del tratamiento impidiendo establecer relación entre la expresión del receptor y la respuesta al conjugado.

6.2. CÁNCER COLORRECTAL.

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer con mayor incidencia en todo el mundo, el 25% suele diagnosticarse en fase metastásica y en un 2-11% presenta una sobreexpresión del marcador HER-2. En el caso de los tratamientos no hay terapias dirigidas al HER-2 aprobadas para este tipo de cáncer. El tratamiento de primera línea suele basarse en una combinación de quimioterapia con un anticuerpo monoclonal EGFR, pero por desgracia a menudo los HER-2 positivos (HER-2+) son resistentes a los anti-EGFR teniendo un peor pronóstico que los HER-2 negativos (HER-2-). Además, en terapias posteriores los resultados de respuesta son desbastadores con una ORR del 5%.

En los dos estudios que se recuperaron tras el filtraje se evaluó la eficacia del TD en estos pacientes pretratados con pocas alternativas terapéuticas. Se obtuvo una tasa de respuesta de 45,3% en pacientes con sobreexpresión del marcador HER-2-. Esta eficacia se debe a la

peculiaridad de sus características que le permiten presentar un efecto espectador potente en células tumorales con una expresión heterogénea de HER-2⁴⁰.

Por otra parte, en el otro estudio ⁴¹ a gran mayoría de pacientes que se incluyeron presentaban una baja expresión de HER-2, por esa razón se obtuvo una ORR=11% ya que a diferencia del cáncer de mama y gástrico no presentaba eficacia en pacientes con este perfil HER-2. Este acontecimiento fue confirmando con el procedimiento del estudio anterior⁴⁰ ya que la falta de eficacia en este tipo de pacientes fue motivo de exclusión.

Las limitaciones de estos estudios fueron la ausencia de placebo y el pequeño tamaño muestral, no aleatorización y una población heterogénea.

6.3. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.

Hasta un 3% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) presentan mutaciones activadoras del HER-2. Este tipo de NSCLC se suele presentar en mayor medida en el género femenino de edad joven, sin antecedentes de hábito tabáquico y va asociado a un mal pronóstico. Al igual que en el cáncer colorrectal, las terapias dirigidas al HER-2 no han sido aprobadas para este tipo de pacientes debido a los malos resultados obtenidos por la heterogeneidad de expresión del receptor que presenta.

Se evaluó la actividad del TD en pacientes con NSCLC que presentaban mutaciones activadoras del HER-2 obteniendo un valor de ORR= 72,7% con una SLP=11,3 meses. Este potencial de acción se debe a que las mutaciones producidas en el receptor facilitan la internalización del fármaco mediante la formación de homodímeros y heterodímeros. Por esta razón presenta actividad incluso en los cánceres NSCLC HER-2 mutantes sin expresión del marcador. Estos últimos presentaron una ORR=55% y una SLP=8,2 meses menor a los HER-2+ mutantes.

Las limitaciones de los ensayos como la muestra población pequeña, una población heterogénea y la no aleatorización, motivando la realización de estudios adicionales más amplios para llegar a conclusiones definitivas.^{41, 42.}

6.4. CÁNCER GÁSTRICO.

El cáncer gástrico supone la tercera muerte mundial en el ámbito de la oncología, presentando una mayor incidencia en el este de Asia en comparación con Europa y el América del norte. Un 20% de estos pacientes presentan una sobreexpresión del HER-2, no obstante, no presentan una mejora de respuesta al ser tratados con TE en comparación con quimioterapia estándar. Esto se debe a la heterogeneidad tumoral de la expresión HER-2 que presentan estos pacientes.

El ensayo donde se evaluó la actividad del TD en este tipo de pacientes presentó una ORR=43% y una SLP=5,6. Estos resultados fueron consecuencia de: la elevada concentración del inhibidor de topoisomerasa que se introduce en la célula tumoral, la estabilidad de la carga útil en el plasma, el efecto espectador generado y el DAR de 8 que presenta. A consecuencia de estos buenos resultados se realizará otro estudio comparando la eficacia del TD con el tratamiento de elección por el médico en 220 pacientes.

Además de las limitaciones que suelen presentar este tipo de estudios como son: la no aleatorización, una población heterogénea y un tamaño muestral pequeño, la generalización del estudio podría verse afectada o disminuida debido a que todos los pacientes eran de Japón.^{43, 44.}

Tabla 8: Resultados Trastuzumab deruxtecan.

REFERENCIA	TIPO DE CÁNCER	NÚMERO	ENSAYO	INTERVENCIÓN	EFICACIA
		Nº, edad(años), género(%)		tipo, dosis del conjugado	SLP(meses) y ORR(%)
36	Cáncer de mama HER 2+ metastásico	184, mediana de 55, 100M	Fase 2, multicéntrico, abierto, solo un brazo	Monoterapia, D=5,4 mg/kg.	SLP=16,4, ORR=60,9
40	Cáncer colorrectal HER 2+ metastásico	53, mediana de 58,5, 53H / 47M	Fase 2, abierto	Monoterapia=6,4 mg/kg.	ORR=45,3
41	Cáncer de pulmón células no pequeñas/ cáncer colorrectal	60, mediana de 58 / 59, 27,8H, 72,2M / 55H, 45M	Fase 1, expansión de dosis	Monoterapia, D=6,4 mg/kg.	SLP=11,3 / 4, ORR=72,7 / 11,1
39	Cáncer de mama HER 2- avanzado	54, mediana de 56,6	Fase 1b, no aleatorizado, dosis múltiples	Monoterapia, D=5,4 o 6,4 mg/kg.	SLP=11,1, ORR=37
42	Cáncer de pulmón de células no pequeñas HER2 mutante	91, mediana de 60, 40H / 60M	Fase 2, multicéntrico, internacional	Monoterapia, D=6,4 mg/kg.	SLP=8,2, ORR=55
43	Cáncer de mama, gástrico o gastroesofágico HER2+	23, mediana de 61,2	Fase2, multicéntrico, abierto, intervencionista	Monoterapia, D=0,8-8* mg/kg.	ORR=43
37	Cáncer de mama HER 2+ metastásico	115, mediana de 56, 1H / 99M	Fase 1, no aleatorizado, dosis múltiples	Monoterapia, D=5,4 o 6,4 mg/kg.	ORR=59,5
44	Cáncer gástrico HER2+ avanzado	44, mediana de 68, 73 M / 27 F	Fase1, no aleatorizado, abierto, dosis múltiples	Monoterapia, D=5,4 o 6,4 mg/kg.	SLP=5,6, ORR=43,2
38	Cáncer de mama HER 2+ metastásico	184, >65	Fase2, multicéntrico, abierto, de solo un	Monoterapia, D=5,4 mg/kg.	60,3

SLP: supervivencia sin progresión de la enfermedad, ORR: tasa de respuesta objetiva (% de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral).

* Las dosis evaluadas fueron: 0,8-1,6-3,2-5,4-6,4-8 (mg/Kg).

7. POLATUZUMAB VEDOTIN

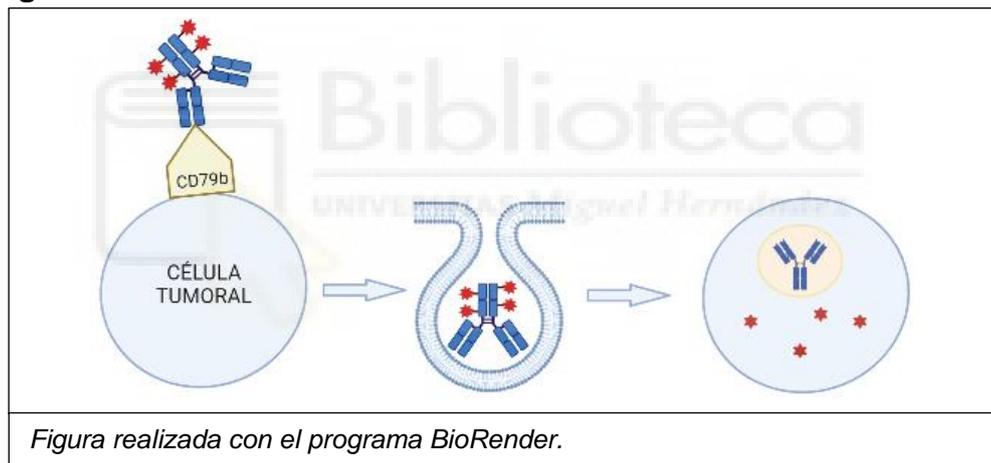
El Polatuzimab vedotin (PV) es un inmunocomplejo compuesto por un anticuerpo anti-CD79b unido mediante un enlace escindible a el monometil auristatina E (MMAE), un inhibidor de microtúbulos. Esta nueva estrategia permite la internalización del citotóxico incrementando la eficacia y disminuyendo los efectos tóxicos sistémicos (ver Figura 11).

El perfil de pacientes al que puede ir destinado son los que presentan linfoma no Hodgkiniano, en concreto el linfoma difuso de células grandes B, debido a que presentan una expresión ubicua del receptor CD79b. Este tipo de pacientes presentan una necesidad médica no tratada debido a que hay un gran porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento de primera línea R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) que no son elegibles para un trasplante autólogo de células madres, presentando un mal pronóstico de curación.

En cuanto a la posología, se evaluaron varias dosis: menor a 1,8, 1,8 y 2,4 (mg/kg). En los primeros estudios no se observó ninguna toxicidad limitante, solo acontecimientos relacionados con la progresión de la enfermedad, por lo que se eligió como dosis máxima administrada la de 2,4mg/kg cada 21 días. No obstante, en estudios posteriores se decidió reducir la dosis a 1,8mg/kg limitando los ciclos, como máximo de 6 a 8, debido a la naturaleza acumulativa de la neutropenia periférica. Esta decisión fue tomada debido a que se observó una relación entre la exposición y la duración del tratamiento con la aparición de este acontecimiento adverso. Cabe destacar que en uno de los estudios recuperados se evaluó la escalada de dosis en pacientes con leucemia linfocítica crónica ya que estos pacientes también presentan una expresión del receptor CD79b. Se observaron diferencias en el perfil de seguridad respecto al de los pacientes con LNH, estableciéndose como dosis máxima 1mg/kg debido a que, con la dosis de 1,8mg/kg, se observó como efecto tóxico limitante una gran incidencia de neutropenia e infecciones fúngicas.

A pesar de la eficacia de la monoterapia de PV, no presentaba valores elevados de respuesta completa (RC), medida utilizada en los estudios recuperados de este conjugado para valorar la eficacia de los regímenes terapéuticos utilizados. Esta medida hace referencia a la desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad. Debido a esta falta de respuesta completa se evaluaron múltiples combinaciones de inmunocomplejo, por lo que vamos a organizar la información obtenida por los siguientes regímenes terapéuticos: **Pola-R-CHP** (polatuzumab vedotin, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona), **R-pina/R-pola** (rituximab y pinatuzumab vedotin) / (rituximab y polatuzumab vedotin), **pola-BR** (polatuzumab vedotin, bendamustina y rituximab) y **pola-G** (polatuzumab vedotin y orbinutuzumab).^{45, 46}

Figura 11: Mecanismo de acción del Polatuzumab vedotin.



➤ **Régimen terapéutico: Pola-R-CHP.**

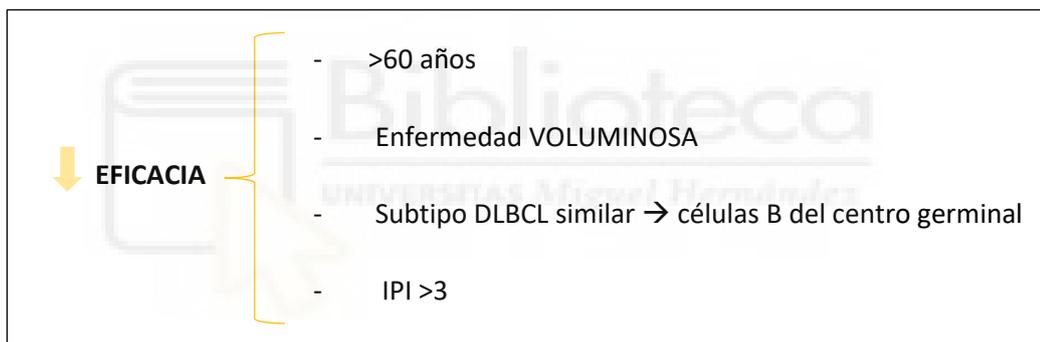
En uno de los estudios recuperado se comparó el régimen de primera línea R-CHOP con el régimen nuevo Pola-R-CHP. A pesar de observarse en ambos regímenes valores de RC de 74 y 78(%), respectivamente, se obtuvo con el nuevo tratamiento un 27% menos de recaídas y valores de SLP mayores de 76,7% respecto al 70,2% por lo que las respuestas fueron más duraderas. Se detectó un menor beneficio con el nuevo tratamiento en pacientes: menos de 60 años, con enfermedad voluminosa, con una puntuación IPI (índice pronóstico internacional) menor a 3 y en el caso de

subtipo DLBCL similar al de las células B del centro germinal (ver Figura 12).

Por otro lado, se evaluó la posibilidad de utilizar obinutuzumab en vez de rituximab obteniendo el régimen Pola-G-CHP, observándose respuestas muy similares de eficacia y seguridad en ambos. Debido a su gran potencial de respuesta se está realizando un ensayo de fase 3 para evaluar su respuesta en pacientes no tratados.

Las limitaciones que presentaron estos estudios fueron, entre otras: un periodo de seguimiento corto que impide establecer conclusiones definitivas, la no aleatorización y un diseño que no permite la comparación^{47, 48}.

Figura 12: Perfil de pacientes con peor respuesta al “Pola-R-CHP”.



➤ **Comparación R-pina / R-pola.**

En este estudio se evaluó la eficacia de los regímenes combinados: R-pina y R-pola en pacientes con DLBCL o el linfoma folicular (LF). La diferencia de estos dos conjugados es que el Polatuzumab vedotin va dirigido al receptor CD79b mientras que el Pinatuzumab vedotin al CD22. Se observó que la expresión de ambos marcadores no está relacionada con la actividad de los ADC. Se evaluaron junto el rituximab debido a que incrementaba la actividad sin aumentar los efectos tóxicos.

En cuanto a la mejora de respuesta observada con el régimen R-pola en los pacientes con LF fue consecuencia de las características basales

favorables de ese grupo de pacientes. Por otro lado, los valores de respuesta obtenidos en los pacientes con DLBCL fueron debidos a la actividad de los conjugados. Estos fueron RC de 26% con R-pina y RC de 21% con R-pola.

En el caso de los efectos adversos se produjo la muerte de cinco pacientes que habían recibido R-pina por infecciones concomitantes a la neutropenia. Por otro lado, se suspendió el tratamiento en un 30%(R-pina) y un 20%(R-pola) debido a neutropenia febril.

Finalmente, tras un estudio de beneficio-riesgo se eligió el R-pola para ensayos posteriores⁴⁹.

➤ **Régimen terapéutico pola-BR.**

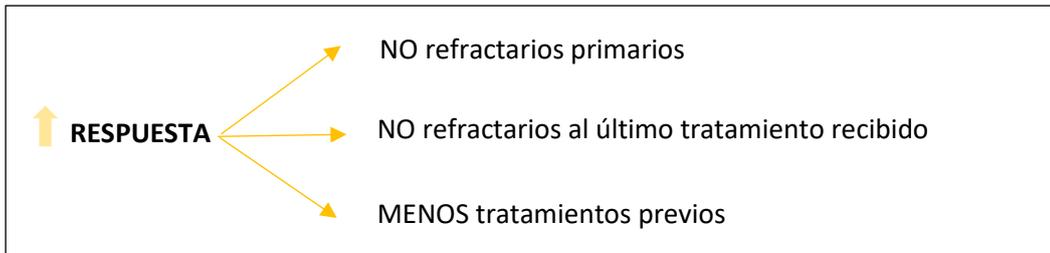
En varios estudios se comparó la eficacia del régimen pola-BR (polatizumab vedotin, bendamustina y rituximab) con la del régimen BR (bendamustina y rituximab). Se observó una mejora significativa de la supervivencia con el tratamiento que llevaba el conjugado, obteniendo unos valores de RC=40-42,5% respecto al 17,5%. Se asoció una mayor respuesta aquellos pacientes que no eran refractarios primarios o refractarios a su última terapia y que habían recibido menos líneas de tratamientos previos. Ver figura 13.

En cuanto a los efectos adversos de este régimen, destaca la mielodepresión por lo se deben realizar recuentos sanguíneos durante el tratamiento. Además, se aconseja administrar factor proliferativo estimulante de colonias de granulocitos como profilaxis.

Por otra parte, en otro estudio se evaluó la combinación pola-BG (polatuzumab vedotin, bendamustina y orbinutuzumab). Este último anticuerpo añadido va dirigido al marcador CD20 produciendo un incremento de la muerte de células B respecto al rituximab. No obstante, los valores de RC fueron de 29,6% en comparación con el 40% del pola-BR.

Finalmente cabe destacar que en uno de los estudios se trataba de población japonesa y tras la comparación con otros ensayos no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de PV^{50, 51, 52}.

Figura 13: Perfil de pacientes con mayor respuesta al “pola-BR”.



➤ Régimen terapéutico pola-G

En los artículos recuperados tras el filtraje también se evaluaba el régimen pola-G (polatizumab vedotin y orbinutuzumab). Se obtuvo una ORR de 29,8% en pacientes con DLBCL que tras comparar con resultados de eficacia del régimen pola-R se observa la importancia de utilizar el rituximab en las combinaciones en este perfil de pacientes.

No obstante, se utilizó como base para un régimen de tres fármacos compuesto por pola-G-len (polatizumab vedotin, orbinutuzumab y lenalidomida). En este caso, el estudio se realizó en pacientes con linfoma folicular. Se obtuvo una RC de 63% con las dosis de 1,8mg/Kg de PV y 20mg de lenalidomida, demostrando una buena actividad antitumoral en este perfil de pacientes.

Una de las limitaciones de estos estudios que cabe recalcar es la no evaluación de la RC lo que dificulta la comparación con otros artículos^{53, 54}.

Tabla 9: Resultados del Polatuzumab vedotin.

REFERENCIA	TIPO DE CÁNCER	POBLACIÓN	ENSAYO	INTERVENCIÓN	EFICACIA
		Nº, edad(años), género(%)		tipo, dosis del conjugado.	RC (%)
50	Linfoma difuso de células B grandes	21 / 80, mediana de 66/67vs71, 59,3H / 70H vs 62,7 H	Fase 2, multicéntrico, internacional, abierto	* , D=1,8 mg/kg.	29,6 / 40 vs 17,5
45	Linfoma no de Hodgkin(DLBCL, NHL indolente y LCM) y LLC	25, 15, 2 y 18, mediana de 67,67,71,69, 63H,73H,100H,72H	Fase 1, multicéntrico, abierto	Monoterapia y combinación, D=2,1 o 1 mg/kg.	16, 20, 0, 72
51	Linfoma difuso de células B grandes	35, mediana de 71, 62,9H	Fase 2, multicéntrico, abierto, de solo un brazo	Combinación pola-BR, D=1,8 mg/kg.	34,3
47	Linfoma difuso de células B grandes	440 / 439, mediana de 65, 54,3H / 53,3H	Fase 3, internacional, doble ciego, controlar con placebo	Comparación POLA-R-CHP / R-CHOP, D=1,8 mg/kg.	78 / 74
48	Linfoma difuso de células B grandes	9, 45, 21, 66, mediana de 70,69,65,67, 58H,49H,57H,52H	Fase 2, no aleatorizado, abierto	* , D=1,8 mg/kg.	78, 76, 81, 77
49	Linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular	81, 42, mediana de 69,68,59,67, 62H,64H,48H,50H	Fase 2, aleatorizado, multicéntrico, abierto	Comparación R-pina / R-pola, D=2,4 mg/kg.	26, 21, 5, 45
52	Linfoma difuso de células B grandes	40/40 y 106, mediana de 71,67,70, 70H,63H,49H	Fase 2, aleatorizado, multicéntrico, abierto	Comparación POLA-BR / BR y extensión POLA-BR, D=1,8 mg/kg.	42,5 / 17,5 y 38,7
46	Linfoma difuso de células B grandes	4 y 3, mediana de 64,5 / 45, 1H / 0H	Fase 1, multicéntrico, abierto	Monoterapia, D=1 o 1,8 mg/kg.	50 / 75
53	Linfoma folicular	56, 59H	Fase 2, multicéntrico, de solo un brazo	Escalada de dosis POLA-G-LEN, D=1,4 o 1,8 mg/kg.	63
54	Linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular	31, 36	Fase 2	Combinación pola-G, D=1,8 mg/kg.	No fue valorada/ 36,1

RC: tasa de respuesta completa (% de pacientes con desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad). Ver anexo 2.

DISCUSIÓN.

De acuerdo con los resultados de los inmunocombinados elegidos se observa que es una terapia esperanzadora en grupos poblacionales donde hay una necesidad médica insatisfecha ya sea por tratamientos ineficaces, por resistencias generadas a los antineoplásicos existentes o por la limitación terapéutica debida a la gran toxicidad sistémica.

En el caso de Brentuximab vedotin se utiliza en un perfil de pacientes con linfoma que solían tener una buena respuesta a los tratamientos quimioterápicos estándar, no obstante, se caracterizaban por presentar una elevada incidencia de recaídas y la necesidad de terapias antitumorales secundarias. Este inmunocombinado utilizado como primera línea presenta un gran potencial para paliar dicho inconveniente además de un control temprano de la enfermedad debido a su eficacia y a su duración de respuesta obtenida gracias a la combinación con otros regímenes. Por otro lado, también observamos un gran potencial preventivo con su administración previa en toxicidades limitantes de algunos regímenes utilizados en el linfoma, como la toxicidad pulmonar del ABVD.

Por otro lado, tenemos del Sacituzumab govitecan que va dirigido a un perfil de pacientes que presentan cáncer de mama, pulmón o urotelial con sobreexpresión del receptor TROP-2. Estos se caracterizan por tener una supervivencia a largo plazo muy baja. Se observó que el incremento de respuesta a este tratamiento fue debido a la combinación del efecto espectador en las células vecinas y la muerte dirigida gracias al reconocimiento del receptor. La toxicidad sistémica no se vio aumentada a pesar de la permeabilidad del metabolito tóxico debido a que su vida útil era muy corta. Cabe destacar que, aunque la pequeña población no permitió establecer conclusiones definitivas, se observó un gran potencial de predicción de respuesta al tratamiento según el grado de expresión del TROP-2. Además, se observó que los pacientes que cuentan con los

homocigotos del alelo UGT1A1*28 tienen mayores probabilidades de sufrir neutropenia por lo que se debe llevar una vigilancia estrecha.

En cuanto al Trastuzumab deruxtecan cabe destacar que demostró beneficio en aquellas líneas terapéuticas y perfil de pacientes donde el Trastuzumab emtansina no había conseguido resultados. Esto es debido a sus características farmacológicas que le permiten tener un potencial de acción mayor y la permeabilidad del metabolito tóxico que posibilita el efecto espectador, presentando un efecto tóxico mayor al de TE. Además, debido a la falta de relación de su actividad con la expresión del marcador HER-2 se observaron resultados en pacientes con una mayor heterogeneidad o baja expresión del receptor, exceptuando en los pacientes con cáncer colorrectal con baja expresión HER-2.

Finalmente se revisó el Polatuzumab vedotin en pacientes con linfomas no Hodgkinianos refractarios a las terapias convencionales. Se observó la importancia de la utilización del Rituximab en estos pacientes para poder obtener buenos resultados. Además, se observó una dependencia de la acción del conjugado con las características intrínsecas del paciente y su respuesta tumoral, por lo que es una terapia muy guiada a un perfil de pacientes concretos. También se observó posibles vías de investigación de este inmunocombinado como terapia puente de la terapia de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR).

En conclusión, todos los inmunocombinados evaluados presentaron una gran actividad en este perfil de pacientes con opciones de supervivencia limitadas. Se observó una gran tolerancia a estas terapias a pesar de su elevada toxicidad, permitiendo combinaciones muy prometedoras. La mayoría de combinados se evaluaron en pacientes pretratados con alternativas limitadas debido a que son terapias novedosas. No obstante, se evaluó el Brentuximab vedotin como primera línea demostrando una respuesta duradera sin recaídas, redirigiendo la investigación de estas terapias como primera opción para un control temprano de la enfermedad.

CONCLUSIONES

1. Brentuximab vedotin utilizado como primera línea muestra un control temprano de la enfermedad y una disminución de recaídas en los pacientes con linfomas.
2. El doble mecanismo de acción del Saccituzumab govitecan le permite tener una eficacia prometedora en líneas posteriores de tratamiento en pacientes que presentan una sobreexpresión del TROP-2. Se observó una peor respuesta en los pacientes con cáncer de pulmón resistentes al platino.
3. El Trastuzumab deruxtecan presentó eficacia en líneas de tratamiento donde el Trastuzumab emtansina no había mostrado respuesta, gracias a su toxicidad mayor y a su independencia de acción con el grado de expresión del receptor HER-2 exceptuando en el cáncer colorrectal.
4. La combinación del Polatizumab vedotin con el Rituximab fue esencial para mejorar la esperanza de vida de pacientes con linfoma no Hodgkiano refractario con expresión del receptor CD79b. Cabe destacar la influencia del perfil del paciente en la respuesta del conjugado como en el caso del Pola-R-CHP con el que presentaron mayor respuesta aquellos con una enfermedad no voluminosa, mayores de 60 años y con una IPI entre 3-5. En el caso del régimen Pola-BR, aquellos que habían recibido menos líneas de tratamiento y que no eran refractarios primarios o al último tratamiento también se beneficiaron en mayor medida.
5. De forma general, la terapia con inmunoconjugados se asocia a una disminución de los fracasos terapéuticos presentes en los tratamientos convencionales por la disminución de las resistencias y de la toxicidad sistémica que limitaba la administración de terapias posteriores.

ANEXO 1

Dosificación de los estudios del Brentuximab vedotin.

1. A+AVD --> brentuximab vedotin, doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (1.2mg/kg(IV), 25mg/m²(IV), 6mg/m²(IV), 375mg/m²(IV)).
ABVD --> doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (25mg/m²(IV), 10mg/m²(IV), 6mg/m²(IV), 375mg/m²(IV)).
2. A+CHP --> brentuximab vedotin, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (1,8mg/kg(IV), 750mg/m²(IV), 50mg/m²(IV), 100mg(oral)).
CHOP --> ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (vincristina 1,4 mg/m² (IV))
3. R+CHP --> brentuximab vedotin, rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona (1,8mg/kg (IV), 375mg/m²(IV), 50mg/m²(IV), 750mg/m²(IV), 100mg (oral)).
4. BRENTUXIMAB VEDOTIN+BENDAMUSTINA seguido de monoterapia con BRENTUXIMAB VEDOTIN: 1,8mg/kg(IV), 70 o 90mg/m²(IV). *Se recomendó bajar la bendamustina a 70 por el gran número de efectos adversos graves.*
BRENTUXIMAB VEDOTIN+DTIC: 1,8 mg/kg(IV), 375mg/m²(IV).
5. Tres fases: 1 dos dosis de BV (1,8mg/kg(IV))+ seis ciclos ADV+ fase de consolidación BV (1,8mg/kg (IV)).
6. Monoterapia BRENTUXIMAB VEDOTIN (1,8mg/kg (IV)) .
7. BrCAPP (brentuximab vedotin 1,8mg/kg(IV), etopósido 200 mg/m²(IV), doxorubicina 35mg/m²(IV), ciclofosfamida 1250 mg/m²(IV), procarbazona 100mg/m² (IV) y prednisona 40mg/2 (oral)).
BrCADD (brentuximab vedotin 1,8mg/kg(IV), etopósido 150 mg/m²(IV), doxorubicina 40mg/m²(IV), ciclofosfamida 1250mg/m²(IV), dacarbazina 250 mg/m²(IV) y dexametasona 40 mg(oral)).

ANEXO 2

Resultados Polatuzumab vedotin.

El estudio 1 está compuesto por :

- fase 1b: 6 pacientes que recibieron Pola-BR (polatuzumab vedotin, bendamustina y rituximab) y 6 pacientes que recibieron Pola-BG (polatuzumab vedotin, bendamustina y orbinutuzumab)

- fase 2: fase de expansión:

- La cohorte de **Pola-BG** se expande hasta 21 pacientes (polatuzumab vedotin, bendamustina y orbinutuzumab)

- Otra cohorte de 80 pacientes se utilizó para comparar **Pola-BR con BR** (bendamustina y rituximab)

En el estudio 2 se distinguió distintos subtipos de linfoma no de Hodgkin: linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma no de Hodgkin indolente (NHL indolente) y linfoma de células del manto (LCM). Por otro lado leucemia linfocítica crónica (LLC). Los resultados corresponden a los tres subtipos de linfoma y el último a la combinación Pola-BR evaluada en un cohorte de expansión de 9 pacientes LNH.

En el estudio 3 las dosis fueron: polatuzumab vedotin 1,8mg/Kg, bendamustina 90mg/m² y rituximab 375mg/m².

En el estudio 5 los brazos del estudio fueron: POLA+ R-CHP o G-CHP (>1,8mg/Kg) , POLA+ R-CHP (1,8mg/Kg), POLA+ G-CHP (1,8mg/Kg) y POLA+ R-CHP o G-CHP sin tratamiento (1,8)

POLA: polatuzumab vedotin, R-CHP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, G-CHP: orbinutuzumab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.

En el estudio 6 se compara rituximab+ pinatuzumab vedotin / rituximab+ polatuzumab vedotin en ambos subtipos de linfoma.

En el estudio 7 se compara POLA-BR :polatuzumab vedotin(1,8mg/Kg), bendamustina(90mg/m²) y rituximab(375mg/m²) con BR. Más tarde 106 pacientes se inscribieron en la cohorte de expansión recibiendo POLA-BR.

En el estudio 9 se evalúa la dosis escalada de POLA-G-LEN (polatuzumab vedotin (1,4 y 1,8(mg/Kg)), orbinutuzumab y lenalidomida(10, 15 y 20 (mg))).

En el estudio 10 se evalúa el régimen pola-G y se observó una ORR (IC del 90%)= 25,9 en DLBCL y una ORR= 66,7 en FL.

BIBLIOGRAFÍA.

1. SEOM. Cifras del cáncer en España 2021. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
2. Tipos de tratamiento - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
3. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Mar 17];24(4):553–62. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-conociendo-comprendiendo-celula-cancerosa-fisiopatologia-S071686401370659X>
4. Medeiros L, Mateus A, Almeida J, Barbosa G, Terezinha M, Donosco V, et al. Enfermería Global Diagnósticos de enfermería relacionados con los posibles efectos adversos de la quimioterapia antineoplásica Diagnósticos de enfermagem relacionados aos potenciais efeitos adversos da quimioterapia antineoplásica Nursing diagnoses related to the potential adverse effects of antineoplastic chemotherapy. [cited 2022 Mar 17]; Available from: <https://doi.org/10.6018/eglobal.450831>
5. Jesus LG de, Cicchelli M, Martins GB, Pereira MCC, Lima HS, Medrado ARAP. Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*. 2016 Oct 18;21(1).
6. Conjugados Anticuerpo-Fármaco: El estado de arte [Internet]. [cited 2022 Mar 17]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000300002
7. Venezolana de Oncología Venezuela Fuenmayor S, Hoyos G. *Revista Venezolana de Oncología*. 2013 [cited 2022 Mar 17];25:236–54. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634881005>
8. Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: Pursuit of the “high-hanging fruit.” Vol. 17, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2018. p. 197–223.
9. Bevacizumab - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://es.wikipedia.org/wiki/Bevacizumab>
10. RAMUCIRUMAB EN VADEMECUM IQB [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r051.htm>
11. Nivolumab - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Nivolumab>
12. FICHA TECNICA KEYTRUDA 50 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html#5-propiedades-farmacol-gicas
13. Rituximab - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://es.wikipedia.org/wiki/Rituximab>
14. Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, Medina-Rivero E, Velasco-Velázquez MA. Antibody-drug conjugates: The new generation of biotechnological therapies against cancer. Vol. 156, *Gaceta Médica de México*. Academia Nacional de Medicina; 2020. p. 228–35.

15. Lambert JM. Drug-conjugated monoclonal antibodies for the treatment of cancer. Vol. 5, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier BV; 2005. p. 543–9.
16. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):229–40.
17. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, Nasta SD, Nagle SJ, Barta SK, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 13];106(6):1705–13. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9756>
18. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia R v., et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* [Internet]. 2015 Dec 24 [cited 2022 May 13];126(26):2798–804. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/126/26/2798/34781/Phase-2-study-of-frontline-brentuximab-vedotin>
19. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Jovanovic BD, Winter JN, Gordon LI, et al. Multicenter Phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Oct 20;36(30):3015–22.
20. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Donnelly DP, Flynn PJ, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. *Blood* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2022 May 13];130(26):2829–37. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/130/26/2829/36593/Frontline-brentuximab-vedotin-in-combination-with>
21. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2022 May 13];378(4):331–44. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708984>
22. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2022 May 13];130(11):1375–7. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/130/11/1375/36441/Five-year-follow-up-of-brentuximab-vedotin>
23. Federico M, Luminari S, Pellegrini C, Merli F, Pesce EA, Chauvie S, et al. Brentuximab vedotin followed by ABVD +/- radiotherapy in patients with previously untreated Hodgkin lymphoma: final results of a pilot phase II study. *Haematologica* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 May 14];101(4):e139–41. Available from: <https://haematologica.org/article/view/7692>
24. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, Sökler M, Hellmuth JC, Meissner J, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet Oncology*. 2017 Dec 1;18(12):1680–7.
25. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England*

- Journal of Medicine [Internet]. 2019 Feb 21 [cited 2022 May 14];380(8):741–51. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814213>
26. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN, et al. Efficacy & safety of anti-Trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jul 1;35(19):2141–8.
 27. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, Tolaney SM, Juric D, O'Shaughnessy J, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 14];31(12):1709–18. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420424457/fulltext>
 28. Wahby S, Fashoyin-Aje L, Osgood CL, Cheng J, Fiero MH, Zhang L, et al. FDA approval summary: Accelerated approval of sacituzumab govitecan-hziy for third-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 14];27(7):1850–4. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/7/1850/671880/FDA-Approval-Summary-Accelerated-Approval-of>
 29. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 22 [cited 2022 May 14];384(16):1529–41. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028485>
 30. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Future Oncology* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 May 14];16(12):705–12. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-0163>
 31. Bardia A, Tolaney SM, Punie K, Loirat D, Oliveira M, Kalinsky K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 14];32(9):1148–56. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753421020470/fulltext>
 32. Tagawa ST, Balar A v., Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Aug 1;39(22):2474–85.
 33. Faltas B, Goldenberg DM, Ocean AJ, Govindan S v., Wilhelm F, Sharkey RM, et al. Sacituzumab Govitecan, a Novel Antibody–Drug Conjugate, in Patients With Metastatic Platinum-Resistant Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 14];14(1):e75–9. Available from: <http://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S155876731500258X/fulltext>
 34. Heist RS, Guarino MJ, Masters G, Purcell WT, Starodub AN, Horn L, et al. Therapy of advanced Non-Small-cell lung cancer with an SN-38-Anti-Trop-2 drug conjugate, sacituzumab govitecan. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Aug 20;35(24):2790–7.
 35. Gray JE, Heist RS, Starodub AN, Ross Camidge D, Kio EA, Masters GA, et al. Therapy of Small Cell Lung Cancer (SCLC) with a Topoisomerase-I-inhibiting Antibody–Drug Conjugate (ADC) Targeting Trop-2, Sacituzumab Govitecan. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 May 14];23(19):5711–9. Available from:

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/19/5711/122940/Therapy-of-Small-Cell-Lung-Cancer-SCLC-with-a>

36. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2022 May 14];382(7):610–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510>
37. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2019 Jun 1;20(6):816–26.
38. Narayan P, Osgood CL, Singh H, Chiu HJ, Ricks TK, Chow ECY, et al. FDA approval summary: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for the treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021 Aug 15;27(16):4478–85.
39. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 14;38(17):1887–96.
40. Siena S, di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jun 1;22(6):779–89.
41. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Jänne PA, Doi T, Takahashi S, et al. Targeting her2 with trastuzumab deruxtecan: A dose-expansion, phase i study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discovery* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 14];10(5):688–701. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/10/5/688/2521/Targeting-HER2-with-Trastuzumab-Deruxtecan-A-Dose>
42. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2 -Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 20;386(3):241–51.
43. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *The Lancet Oncology*. 2017 Nov 1;18(11):1512–22.
44. Shitara K, Iwata H, Takahashi S, Tamura K, Park H, Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2019 Jun 1;20(6):827–36.
45. Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: A phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2015 Jun 1;16(6):704–15.
46. Kinoshita T, Hatake K, Yamamoto K, Higuchi Y, Murakami S, Terui Y, et al. Safety and pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 1 dose-escalation study. *Japanese Journal of*

- Clinical Oncology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 14];51(1):70–7. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/51/1/70/5919200>
47. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 27;386(4):351–63.
 48. Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, Mehta A, Salles G, Haioun C, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b–2 study. *The Lancet Oncology*. 2019 Jul 1;20(7):998–1010.
 49. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *The Lancet Haematology*. 2019 May 1;6(5):e254–65.
 50. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Nov 6;38(2):155–65.
 51. Terui Y, Rai S, Izutsu K, Yamaguchi M, Takizawa J, Kuroda J, et al. A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Science [Internet]*. 2021 Jul 1 [cited 2022 May 14];112(7):2845–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.14937>
 52. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Advances [Internet]*. 2022 Jan 25 [cited 2022 May 14];6(2):533–43. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/2/533/477889/Polatuzumab-vedotin-plus-bendamustine-and>
 53. Diefenbach C, Kahl BS, McMillan A, Briones J, Banerjee L, Cordoba R, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study. *The Lancet Haematology [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 14];8(12):e891–901. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352302621003112/fulltext>
 54. Phillips T, Brunvand M, Chen AI, Essell J, Chiappella A, Diefenbach C, et al. Safety and efficacy of polatuzumab vedotin + obinutuzumab for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas: A phase IB/II study. *American Journal of Hematology [Internet]*. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 14];97(1):E24–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26400>