



## REAL UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS EN LAS LESIONES GASTROENTEROLÓGICAS

### REVISIÓN PARA EL CENTRO DE ESTUDIOS MÉDICOS: BIOARRAYANES

Desde que la revista Nature en el año 1975, publicará por primera vez anticuerpos monoclonales específicos contra tumores sólidos (Nature 1975; 256: 495-7), un gran número de autores en la literatura mundial han presentado anticuerpos específicos para tumores en las diferentes áreas de la medicina, en el caso particular de los investigadores japoneses, han demostrado 2 factores negativos en la mayor parte de estas publicaciones.

Una de ellas, es el hecho de que los últimos estudios presentan una respuesta estadísticamente no significativa en estudios randomizados multinacionales. La segunda característica negativa es la xenogenicidad de los anticuerpos monoclonales específicos contra ciertos tumores digestivos.

Un ejemplo, es la creación de un anticuerpo monoclonal derivado de modelos animales: anti-Fas, aislado en el año 1989 (J Exp Med 1989; 169: 1747-56). Fas pertenece a la familia de TNF-R. (Cell 1991; 66: 233-43).

El efecto citotóxico de anti-Fas, se demostró posteriormente, que no era posible de ser utilizado en la terapia anticancerosa debido a la alta resistencia y a los efectos tóxicos sistémicos colaterales (Ann NY Acad Sci 2000; 915: 162-70).

Al igual que estos resultados, se han obtenidos resultados similares en otros estudios preclínicos que utilizaron anticuerpos monoclonales contra otros tipos de cáncer.

Pero, con el tiempo, se han creado innumerables anticuerpos monoclonales específicos contra tumores tanto sólidos como también en aquellos no-sólidos.

De esta manera, tanto la Medicina Interna, como la Oncología Clínica, se ha visto forzada a evaluar sus reales efectos como coadyuvantes a quimioterapéuticos convencionales o incluso como monoterapias, como también en la terapia de mantención de estos pacientes.

Uno de los últimos agentes monoclonales utilizados para el linfoma –no Hodgking, corresponde a un anticuerpo anti CD 20 (rituximab) y anticuerpos anti HER2/neu/ERB-2 para metástasis del cáncer de mama (trastuzumab) (Blood 1997; 90: 2188-95) (J Clin Oncol 1998; 16: 2659-71).

El año pasado Matsukawa, Kanai y Naganuma, demostraron un agente monoclonal anti cáncer de colon (anti LHK), inductor de apoptosis. (J Gastroenterol 2005; 40: 945-55). Su peso molecular de 70 kDa, es distinto al de Fas y del TNF-R.



Además, el anti-LHK suprimió la diseminación tumoral en un modelo murino. Esto, más la carencia de resistencia a este tipo novedoso de anticuerpos monoclonales, supera las características habituales de los anteriores agentes monoclonales, sentando el precedente de una nueva generación de este tipo de inmunoterapia, con una optimista visión para los expertos en esta área.

En relación a la labor de los Grupos encargados de la vigilancia de los fármacos autorizados por la FDA en USA (1998) y la Japan FDA (2001), aprobaron el uso del trastuzumab como un inmunoterápico de primera línea en combinación con otros quimioterapéuticos y también como un excelente medicamento único (monoterapia) (N Engl J Med 2001; 344: 783).

En relación a los efectos colaterales descritos por algunos autores, estos están orientados a la disfunción cardíaca, incluyendo la disfunción del ventrículo izquierdo (J Clin Oncol 2004; 22: 322-9).

Recientemente, otro agente monoclonal de la nueva generación (CH401), ha demostrado la inducción de apoptosis en aquellos pacientes con Cáncer Gástrico que sobreexpresan HER2.

Es interesante este efecto en otros tumores del área gastroenterológica (Colangiocarcinoma: Am J Clin Oncol 2001; 24: 496-9) (Cáncer de páncreas: focus on eastern cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004; 22: 1180-7).

La FDA también ha validado los anticuerpos monoclonales anti VEGF/VEGFR y EGFR : Bevacizumab y Cetuximab (Avastin y Genetech), útiles tanto para la acción de antiangiogénesis en el Cáncer Colorectal (Semen Oncol 2003; 30: 39-50), aprobado por la FDA en el año 2004.

En Fase III, ciertos estudios multinacionales en los que se ha utilizado el Bevacizumab en combinación con bolos de IFL (Irinotecan, 5-fluoruracilo, y leucovorina), en 925 pacientes con cáncer colorectal metastático, la media de supervivencia fue de 20.3 meses (Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 3634).

Los efectos colaterales más severos han sido, la hemorragia y la trombosis. Cetuximab ha demostrado su utilidad en la supresión celular, metástasis y angiogénesis mediante la inducción apoptótica directa en el cáncer colorectal y pancreático.



El efecto antitumoral paralelo de los anticuerpos monoclonales, ha sido estudiado denominándose también efecto "Ab1".

A su vez, un conjunto de efectos Ab1, originan un efecto "Ab2". (Ab2beta)  
(Clin Cancer Res 1997; 3: 1267-76).

El efecto antitumoral ha variado por tanto en estos últimos años, de tal manera que se considera actualmente que estos anticuerpos monoclonales de última generación, presentan además del efecto Ab1, Ab2 y del efecto antimetastático (Clin Cancer Res 1997; 3: 1267-76), tienen la ventaja adicional de presentar menos efectos tóxicos sistémicos que la quimio y la radioterapia tradicional.

Sin embargo, es necesario mayor investigación en esta área, como un mayor número de estudios prospectivos que demuestren similares resultados en estudios randomizados que asocien la quimioterapia convencional con estos anticuerpos monoclonales, o con agentes biológicamente activos.

## **Fernando Kawaguchi, MD, PhD**

CONACEM 17104

MEDICINA INTERNA GASTROENTEROLOGIA

DOCTORADO ONCOLOGIA DIGESTIVA

PROFESOR ASOCIADO DPTO MED INTERNA

JEFE UNIDAD GASTROENTEROLOGIA HOSPITAL TRABAJADOR Concepción

FACULTAD MEDICINA UNIVERSIDAD DE Concepción