

Anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab (anti-cd6) en síndromes linfoproliferativos cd 6+. Experiencia preliminar

Itolizumab humanized monoclonal antibody (anti-cd6) in patients with cd6+ lymphoproliferative disorders. Preliminary experience

Dra. Lissete M. Izquierdo Cano^I, Dr. Edgardo E. Espinosa Estrada^I, Dr. Carlos Hernández Padrón^I, Dr. Luis G. Ramón Rodríguez^I, Dr. Onel M. Ávila Cabrera^I, Prof. Porfirio Hernández Ramírez^I, DrC. José E. Montero Casimiro^{II}, DraC. Patricia Hernández Casaña^{II}

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

^{II} Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la molécula CD6 es una glicoproteína de membrana considerada un antígeno de diferenciación leucocitario. El anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab (anti-CD6) reconoce la molécula CD6 humana en las células mononucleares periféricas malignas de pacientes con leucemia linfocítica crónica-B y en los linfocitos de lesiones cutáneas de pacientes con linfoma T cutáneo.

Objetivo: exponer los resultados preliminares de tres pacientes con leucemia linfocítica crónica-B tratados con el itolizumab, con dosis de 0,8 mg/kg/dosis semanal por 12 semanas.

Métodos: la evaluación de la toxicidad asociada a la administración del itolizumab se realizó según Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 3.0, y la evaluación del beneficio clínico se definió según los criterios de respuesta, previamente establecidos por el National Cancer Institute Work Group, en remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable, progresión y recaída. La evaluación de la respuesta se realizó después de haber recibido 6 administraciones del itolizumab (semana 7), después de haber recibido las 12 administraciones del itolizumab (semana 13), 6 semanas después de la última dosis (semana 18) y 12 semanas después de la última dosis (semana 24). Los datos de cada paciente se recogieron en las historias clínicas.

Resultados: se evaluó la seguridad de la administración del producto en pacientes

con síndromes linfoproliferativos CD6+ y se obtuvieron evidencias preliminares del efecto terapéutico de dicho fármaco.

Conclusiones: en el 100 % de los pacientes incluidos se reportó la aparición de fiebre y escalofríos relacionados con la primera infusión. No se observaron efectos adversos serios. Todos los pacientes evaluados tuvieron al menos alguna mejoría clínica o hematológica.

Palabras clave: anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab (anti- CD6); síndromes linfoproliferativos CD 6+; leucemia linfocítica crónica-B. Principio del formulario.

ABSTRACT

CD6 molecule is a membrane glycoprotein considered a leukocyte differentiation antigen. Itolizumab, humanized monoclonal antibody (anti-CD6) recognizes the human CD6 molecule in malignant peripheral mononuclear cells of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and in lymphocytes of cutaneous lesions in patients with cutaneous T- cell lymphoma. We describe preliminary results of 3 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with itolizumab at a weekly dose of 0.8 mg/kg/dose for 12 weeks. Product administration safety was evaluated in patients with CD6+ lymphoproliferative disorders and preliminary evidence of therapeutic effect of the drug was obtained. In 100% of the patients the onset of fever and chills associated to the first infusion were reported. No serious adverse effects were observed. All patients evaluated had at least some clinical or hematological improvement.

Keywords: itolizumab, humanized monoclonal antibody (anti-CD6), CD 6 + lymphoproliferative disorders, B- cell chronic lymphocytic leukemia.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo alcanzado en los últimos años en los anticuerpos monoclonales (AcM) ha tenido un dramático impacto, no solo en el diagnóstico inmunológico de las neoplasias linfoides, sino también en el tratamiento de estas mediante el empleo de la inmunoterapia.

La molécula CD6 es una glicoproteína de membrana considerada un antígeno de diferenciación leucocitario, que se expresa en los linfocitos T maduros, los timocitos medulares y en un subtipo de células B llamadas B1a, así como en las células tumorales de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y en las neuronas.¹ Su expresión en la superficie de los timocitos humanos tiene una función coestimuladora o accesoria porque mantiene una unión física con el complejo CD3/TCR, lo cual lo convierte en un correceptor capaz de modular la señalización mediada por el receptor de las células T y participar en los procesos de activación y diferenciación celular.² La homología en la expresión fenotípica de las moléculas CD5 y CD6 permite afirmar que estos dos receptores pueden formar una unidad funcional compartiendo señales similares o complementarias, por lo que la molécula CD6 constituye un posible blanco terapéutico de los pacientes con LLC CD 5+.³

El AcM ior-t1, precursor murino del itolizumab, reconoce la molécula CD6 humana en las células mononucleares periféricas malignas de pacientes con LLC-B (88-94 %)⁴ y en los linfocitos de lesiones cutáneas de pacientes con linfomas T cutáneos (LTC) (casi el 100 %).⁵ Su versión humanizada, el itoluzimab, mantiene similares patrones de reconocimiento por el CD6, además de reconocer células tumorales que expresan la molécula CD5.⁶

Existen evidencias clínicas de la eficacia del ior-t1 en los pacientes con LTC. En reportes previos se mostró que su empleo en forma tópica indujo regresión clínica e histopatológica de las lesiones dérmicas de pacientes con esta entidad.⁷,⁸ Posteriormente, en un ensayo clínico fase I, se utilizó el ior-t1 por la vía endovenosa (EV) como monoterapia y se observó una respuesta clínica objetiva de 2 a 8 meses de duración en el 80 % de los pacientes tratados.⁹

Hasta la fecha no existe precedente del empleo de la versión humanizada en las enfermedades hematológicas.

En este trabajo se presentan los resultados preliminares del empleo del itolizumab en Cuba en un escenario más amplio que incluyó a pacientes con otros síndromes linfoproliferativos (SL), específicamente en aquellos que presentaban una leucemia linfocítica crónica B CD6+.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad de la administración del itolizumab en pacientes con SL CD6+. El objetivo colateral fue obtener evidencias preliminares del efecto terapéutico del producto en investigación.

MÉTODOS

La muestra evaluada se obtuvo del ensayo clínico "Evaluación de la seguridad del itolizumab (Anti-CD6) como monoterapia en pacientes con SL CD6 +, fase I" ejecutado en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), La Habana, Cuba.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con SL CD6+ (leucemia linfocítica crónica- B, linfoma no hodgkiniano B, linfoma T cutáneo y leucemia T) en recaída o progresión, después de haber recibido al menos dos regímenes de terapia estándar disponibles en el país.

La evaluación de la toxicidad asociada a la administración del itolizumab se realizó según CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versión 3.0, y la evaluación del beneficio clínico se definió según los criterios de respuesta, previamente establecidos por el *National Cancer Institute Work Group* (NCI WG), en remisión completa (RC), remisión parcial (RP), enfermedad estable (E), progresión (P) y recaída (R).

El anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab (anti-CD6) (producido por el Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba) se administró en monoterapia por vía EV en una dosis de 0,8 mg /kg de peso, una vez por semana durante 12 semanas.

La evaluación de la respuesta se realizó después de haber recibido 6 administraciones del itolizumab (semana 7), después de haber recibido las 12 administraciones del itolizumab

(semana 13), 6 semanas después de la última dosis (semana 18) y 12 semanas después de la última dosis (semana 24).

Los datos de cada paciente se recogieron en las historias clínicas.

RESULTADOS

Se incluyeron 4 pacientes con LLC-B, tres del sexo femenino y uno del masculino, en las edades comprendidas entre los 64 y los 85 años con una media de 69 años. La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 14 años. Al momento de la inclusión todos los pacientes se encontraban en un estadio III-IV de la enfermedad y previamente habían recibido varios esquemas de tratamiento.

En la [tabla 1](#) se presentan los eventos adversos (EA) encontrados en los pacientes que se trataron con el itolizumab. En nuestra investigación no se observaron EA serios ni graves. En el 100 % de los pacientes incluidos se reportó la aparición de fiebre y escalofríos relacionados con la primera infusión del fármaco. En un paciente se identificó elevación de las cifras de la creatinina, fosfatasa alcalina sérica y aminotransferasa, así como hematuria, que fue ligera con una relación improbable de causalidad. Otro paciente presentó elevación de la cifra de creatinina (relación improbable de causalidad), elevación transitoria de la fosfatasa alcalina sérica (relación probable de causalidad) y hematuria fugaz (relación posible de causalidad). Todos estos EA fueron ligeros por lo que no se requirió modificar el tratamiento. Solamente un paciente presentó fiebre, disnea y cianosis distal de intensidad moderada (grado 2) que cedió con la suspensión temporal de la administración del medicamento y la medicación con antipiréticos, antihistamínicos y esteroides por vía EV. No se reportó toxicidad hematológica ni complicaciones infecciosas con el uso del producto en investigación.

De los 4 pacientes incluidos solo tres resultaron evaluables clínicamente, ya que uno interrumpió el tratamiento de forma voluntaria después de la segunda administración, con lo que no se cumplió con el criterio establecido *a priori* en el estudio, que define que el paciente es evaluable clínicamente cuando haya recibido al menos 6 dosis del itolizumab.

La dosis acumulativa promedio alcanzada en los pacientes del ensayo con las 12 administraciones del itolizumab fue de 700 mg.

La [tabla 2](#) muestra la respuesta clínica al tratamiento según criterios del NCI WG y momento de la evaluación de los pacientes. La ausencia de la hepatoesplenomegalia después de haber recibido las 12 administraciones del itolizumab (semana 13) fue el signo más importante observado en el paciente 1. Con posterioridad a esta demostración de efecto terapéutico alcanzado, la esplenomegalia reapareció a las 6 semanas de haber terminado el tratamiento con el itolizumab. En el paciente 2, el hallazgo más importante fue el incremento de la cifra de hemoglobina acompañado de reducción de la esplenomegalia, en casi el 50 %; desaparición de la hepatomegalia y las adenopatías a la semana 7 de la evaluación. No obstante, esta respuesta fue transitoria, ya que la enfermedad progresó y se halló una esplenomegalia masiva a las 18 semanas de la evaluación, por lo que se inició tratamiento con esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona). A pesar de ello, la enfermedad continuó progresando.

Tabla 1. Eventos adversos (EA) reportados en los pacientes evaluados

Eventos adversos	Pacientes/ EA n (%)	Intensidad (grado)	Relación de causalidad	Resultado del EA
Fiebre	4 (100)	1- 2	Muy probable	Curado
Escalofríos	4 (100)	1	Muy probable	Curado
Temblores	2 (50)	1	Muy probable	Curado
Náuseas	2 (50)	1	Muy probable	Curado
Vómitos	1 (25)	1	Muy probable	Curado
Hematuria	2 (50)	1	Improbable (1) Posible(1)	Curado
Creatinina elevada	2 (50)	1-2	Improbable	Curado
ALT elevada	1 (25)	1	Improbable	Curado
FAL elevada	2 (50)	1	Improbable (1) Posible (1)	Curado
Disnea	1 (25)	2	Muy probable	Curado
Cianosis distal	1 (25)	2	Muy probable	Curado

n: número de casos
sérica

ALT: alanino aminotransferasa

FAL: Fosfatasa alcalina

En resumen, en los pacientes 1 y 2 la evidencia de una respuesta se perdió a las 6 semanas de haber terminado la administración del itolizumab. En el tercer paciente, la esplenomegalia desapareció y las cifras de hemoglobina se normalizaron durante la administración del itolizumab. Estos parámetros se mantuvieron sin cambios después de su suspensión y hasta las 24 semanas del estudio.

Tabla 2. Respuesta clínica al tratamiento según criterios del NCI WG y momento de evaluación

Evaluaciones	Ganglios linfáticos	B A z o	Hígad o	Linfocitos (x10 ⁹ /L)	Hemoglobina (g/L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Respuesta clínica
Paciente 1							
Inicial	0	5	2	71	106	200	-
Semana 7	0	1	0	76	105	232	E
Semana 13	0	0	0	83	99	310	E
Semana 18	0	3	0	40	103	299	P
Semana 24	0	3	0	91	93	468	P
Paciente 2							
Inicial	1.2- 2.0	10	4	97	100	150	-
Semana 7	0	6	0	105	115	138	RP
Semana 13	0	4	0	141	105	117	R
Semana 18*	0	12	4	120	99	150	P
Semana 24	1-2	8	3	158	nd	46	P
Paciente 3							
Inicial	0	3	0	21	85	60	-
Semana 7	0	0	0	20	115	55	E
Semana 13	0	0	0	22	122	47	E
Semana 18	0	0	0	21	117	47	E
Semana 24	0	0	0	42	116	60	E

E: enfermedad estable; P: progresión; RP: remisión parcial; R: recaída
nd: no disponible

* Inicio de quimioterapia con CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona)

DISCUSIÓN

A pesar del surgimiento de nuevos agentes terapéuticos con los cuales se ha alcanzado una mayor duración de la respuesta y mejoras de la calidad de vida de los pacientes, la LLC permanece siendo incurable, por lo que se continúa en la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la enfermedad, entre las que se encuentran los AcMs. Esta entidad tiene un patrón inmunofenotípico definido por la expresión de los antígenos de células B y fuerte positividad del antígeno T CD5. Específicamente las moléculas CD5 y CD6 se encuentran físicamente vinculadas,³ de ahí la justificación del uso del itolizumab en esta entidad.

Es conocido que aproximadamente el 90 % de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de un anticuerpo monoclonal ocurren durante el primer ciclo de tratamiento, y dentro de los 30-20 min de la administración, con una posterior

marcada disminución de la incidencia. Los principales síntomas incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, hipotensión y cefalea.¹⁰

En el estudio se encontró que el 100 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con el itolizumab presentaron efectos adversos inmediatos de intensidad grado 1-2 (fiebre y escalofríos) relacionados con la primera infusión, que no se repitieron en las infusiones subsiguientes, lo que se corresponde con los resultados planteados por otros investigadores en relación con el uso de esta variante humanizada en otras entidades no hematológicas.¹¹⁻¹³

En esta casuística se reporta alteración de algunos parámetros de laboratorio pero fueron ligeros y no estuvieron relacionados con la administración del itolizumab, por lo que no se requirieron modificaciones en el tratamiento. Estas anomalías de laboratorio pudieran estar relacionadas con la enfermedad y su estadio.

El efecto clínico del tratamiento con el itolizumab se manifestó de forma más evidente en relación con las adenopatías y las vísceromegalias, ya que el 100 % de los pacientes evaluados tuvieron, al menos, alguna mejoría clínica o hematológica. No obstante, creemos que una dosis incrementada del anticuerpo podría relacionarse con una mejor respuesta clínica, ya que algunos autores han señalado que con el uso de otros AcMs, como el rituximab, dirigido igualmente contra un antígeno linfocitario de células B (AcM anti-CD20), se ha mostrado una eficacia satisfactoria cuando se administra como monoterapia en dosis altas en la LLC.¹⁴⁻¹⁶ Los resultados expuestos hasta el momento con el uso del itolizumab en el tratamiento de pacientes con SL CD6+, evidencian que el producto en investigación es bien tolerado y es capaz de impactar positivamente en el curso de la enfermedad, pero se necesita de un mayor número de casos para llegar a conclusiones definitivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer NG, Fox DA, Haqqi TM, Beretta L, Endres JS, Prohaska S, et al. CD 6: expression during development, apoptosis and selection of human and mouse thymocytes. *Int Immunol*. 2002 Jun; 14(6):585-97. PMID: 12039910.
2. Gimferrer I, Calvo M, Mittelbrum M, Farnós M, Sarrías MR, Enrich C, et al. Relevance of CD6-mediated interactions in T cell activation and proliferation. *J Immunol*. 2004 Aug 15; 173(4):2262-70.
3. Socarrás BB, del Valle LO, Macías C, Marsán V, Sánchez M, Lam RM, et al. Expresión fenotípica de las moléculas CD5 y CD6 en la leucemia linfocítica crónica B-CD5+. *Rev Cubana de Hematol Inmunol Hemoter*. 2009; 25(1): 1-6.
4. Osorio LM, De Santiago A, Aguilar- Santelises M, Mellstedt H, Jondal M. CD 6 ligation modulates the bcl- 2/ Bax ratio and protects chronic lymphocytic leukemia B cell from apoptosis induced by anti- Igm. *Blood*. 1997 Apr 15; 89(8):2833- 41. PMID: 9108402.
5. Rodríguez T, García CA, Vázquez AM, Tormo B, Gavilondo J. Obtención de hibridomas de ratón productores de anticuerpos monoclonales que reconocen células humanas de origen T. *Interf y Biotecnol*. 1985; 2(1): 41- 51.
6. Alonso R. Caracterización del anticuerpo monoclonal humanizado T1h específico por la molécula CD 6 humana (tesis de maestría). La Habana: Centro de Inmunología Molecular; 2007.

7. García CA, Faxas ME, Gavilondo J, Amador JF, Expósito G. Topical treatment of Cutaneous T- cell Lymphoma skin lesions with the mouse anti- CD6 monoclonal antibody ior- t1 [online]. *Biotechnol Apl.* May-Ago 1990 [citado 2011 Mar 22]; 7(2):176-81.
8. Tormo BR, García CA, Chong A, Ochoa C, Faxas ME, Sagaró B, et al. Immunohistopatología de cutaneous T- cell lymphomas treated with topic ior t1 (anti CD6) monoclonal antibody. *Biotechnol Apl.* 1994; 11(1):20- 3.
9. Faxas ME, Barroso M, Ortiz AR, García CA. Observaciones clínicas de la fase I con el anticuerpo monoclonal ior-t1 en pacientes con linfoma T cutáneo. *Rev Cubana Oncol.* 1999; 15(1):36-42.
10. Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *J Oncol Pract.* 2010 Mar; 6(2): 91-3. doi: 10.1200/JOP.200001.
11. Prada DM, Molinero C, Torres R, López AM, Gómez JA, Hernández IM, et al. Observaciones clínicas en pacientes con artritis reumatoide tratados con anticuerpo monoclonal T1h (anti CD6). *Rev Cubana de Reumatol.* 2009; 11(13-14): 16-25.
12. Anand A, Assudani D, Nair P, Krishnamurthy S , Deodhar S, Arumugam M, et al. Safety, Efficacy and pharmacokinetics of T1h, a humanized anti-CD6 monoclonal antibody, in moderate to severe chronic plaque psoriasis -Results from a randomized phase II trial. *J Immunol.* 2010; 184,96-113.
13. Rodriguez PC, Torres- Moya R, Reyes G, Molinero C, Prada D, Lopez AM, et al. A clinical exploratory study with itolizumab, an anti- CD 6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis. *Results in Immunology.* 2012; 2: 204-11.
14. Sturm I, Oertel J, Oertel S, Westermann J, Pezzutto A. Succesful long-term monotherapy with rituximab in a patient with chronic lymphocytic leukemia of the B- cell- lineage: a case report. *J Medical Case Reports.* 2008; 2: 275.
15. Wiernik P, Adiga G. Single- agent rituximab in treatment-refractory or poor prognosis patients with chronic lymphocytic leukemia. *CMRO.* October 2011; 27(10): 1987-93.
16. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, Muthusamy N, Byrd JC. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* November 2010; 116(19): 3705-14.

Recibido: 16 de enero de 2014.

Aceptado: 5 de febrero de 2014.

Dra. *Lisete M. Izquierdo Cano.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu