



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA MÉDICA

EVALUACIÓN DE LA SUPERVIENCIA CON LA COMBINACIÓN DEL  
NIMOTUZUMAB Y CISPLATINO-VINOURELBINE EN PRIMERA LÍNEA DE  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA  
CERVICOUTERINO, RECURRENTE – PERSISTENTE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ONCOLOGO MÉDICO

PRESENTA

DR. DOMINGO EDUARDO CHARCO LOPEZ

TUTORA:

DRA. LUCELY DEL CARMEN CETINA PEREZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	3
Epidemiología	3
Tratamiento en enfermedad persistente o recurrente	3
Cáncer y Sistema EGF/EGF-R	5
Nimotuzumab	7
Toxicidad cardiaca	10
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	12
HIPOTESIS	13
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	28
REFERENCIAS	31

## RESUMEN

### EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA CON LA COMBINACIÓN DEL NIMOTUZUMAB Y CISPLATINO-VINORELBINE EN PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA CERVICOUTERINO, RECURRENTE – PERSISTENTE

El manejo actual del carcinoma cérvico uterino persistente o recurrente después del manejo convencional, es un desafío por las limitadas opciones. El manejo con quimioterapia permite supervivencias medias de 9 a 12 meses. El objetivo del trabajo es evaluar la supervivencia al agregar Nimotuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el EGFR, más la combinación de quimioterapia.

**Material y Métodos:** Es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que incluyó pacientes con recurrencia o persistencia del carcinoma cervico uterino. Fueron aleatorizadas a dos grupos, el brazo estándar con Quimioterapia (Cisplatino-Vinorelbine más placebo) o al experimental (Quimioterapia más Nimotuzumab). **Resultados:** Se presentan los resultados iniciales, con corte en diciembre 2011. Hay reclutadas 129 de 168 pacientes. La edad promedio 49 años, epidermoide (65%), recurrente (75%), con 1 o 2 sitios de metástasis (73%), con enfermedad local en 55%, los principales sitios de metástasis pulmón y retroperitoneo. Los brazos aun se encuentra cegados, se advierte una diferencia a favor del brazo 1, con mejora en las respuestas objetivas (34.6%), comparadas con 10% del brazo 2, sin alcanzar diferencia significativa ( $p$  0.78). Hay menor tasa de progresión a favor del brazo 1: 11.5 versus 33%. Los resultados a la fecha no son analizables para supervivencia global. **Conclusiones:** Aún no hay diferencia significativa, pero con mejora en las respuestas objetivas a favor de brazo 1 (cegado), que justifica continuar con el estudio. En un segundo análisis, se evaluará la supervivencia.

## **INTRODUCCION**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **Epidemiología**

El carcinoma cérvico-uterino representa un problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo a cifras del GLOBOCAN<sup>1</sup>, la incidencia anual es de poco más de 530mil casos, ocupa el segundo lugar en incidencia en mujeres, con una mortalidad del 275mil casos por año, colocándolo como tercera causa de muerte por cáncer en mujeres, solo detrás de mama y pulmón. En países en vías de desarrollo puede tener una tasa de incidencia de 10-25 casos por 100 mil habitantes, mientras que en países desarrollados, baja a 3-8 por 100 mil habitantes<sup>1</sup>. En México, representa la neoplasia con mayor incidencia en mujeres (la incidencia estimada es de 10 por 100 mil habitantes) y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres<sup>2</sup>. A pesar de los métodos de detección temprana, el 65% corresponde a lesiones invasoras, y alrededor del 80% se presentan a partir de las etapas clínicas IB2 a IVA.

#### **Tratamiento en enfermedad persistente o recurrente**

El manejo para las pacientes con estadio IB2 a IVA es a base de quimioterapia concomitante a radioterapia externa y posterior braquiterapia. Con este manejo se tiene en general libre de enfermedad entre 60-80% de las pacientes tratadas a 5 años<sup>3,4,5</sup>, es decir, que hasta 20-40% de las pacientes tratadas presentarán una recaída.

De acuerdo a las guías NCCN 2012<sup>6</sup>, en caso de recaída loco regional, en pacientes muy seleccionadas (sin afección a pared pélvica: ausencia de hidronefrosis, sin edema de miembros pélvicos por compresión venosa o linfática, sin dolor neuropático), se podría considerar la excenteración pélvica, con posibilidad de cura del 20-40%<sup>7</sup>. En el caso de no haber recibido manejo con Radioterapia, y en presencia de enfermedad localizada, se podrá manejar con Radioterapia.

En el caso de no ser resecable la recaída, haber recibido ya manejo previo con Radioterapia o presencia de estadio IVB desde el inicio, el manejo principal es a base de Quimioterapia<sup>6</sup>.

El agente más activo, el CDDP, produce respuestas en torno a 31% de los casos. La pobre eficacia de la quimioterapia en estos casos no es sorprendente ya que las pacientes han sido tratadas previamente con radioterapia, cirugía o ambas modalidades, que limita concentraciones adecuadas en epitelios. Además, la resistencia tumoral aumenta en relación directa al estado de progresión del tumor, siendo esperado que el tumor adquiera alteraciones genéticas y epigenéticas que le protejan del citotóxico o citostático. Un factor adicional que frecuentemente interfiere con el uso de quimioterapia es la pobre reserva de la médula ósea a consecuencia de la radioterapia pélvica previa<sup>8</sup>.

El agente más eficaz en este tumor es el Cisplatino. Se han ensayado estudios como monodroga, de los que se tienen resultados diversos: Cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con respuestas objetivas del 25 a 31%; ifosfamida con respuestas del 16 a 40% y Epirubicina con respuestas del 19 a 45%. Sin embargo, los estudios son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de las pacientes tratadas y por los amplios intervalos de confianza observados.

Los dobletes son basados fundamentalmente en cisplatino. Al respecto se ha evaluado solo o en doblete. A continuación se comentan 2 artículos y el beneficio observado<sup>9,10</sup>.

Moore en el 2004<sup>9</sup> publica un trabajo fase III de 264 pacientes con carcinoma cervical IVB, recurrente o persistente, comparando CDDP contra CDDP y Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup> y 135 mg/m<sup>2</sup>), por 6 ciclos, trisemanal. Los resultados muestran superioridad respuestas objetivas (19% vs 36%), con diferencia significativa (P = 0.002). También beneficio en sobrevida libre de progresión (2.8 vs 4.8 meses respectivamente, con p <0.001). La sobrevida global fue similar para ambos grupos (8.8 meses vs 9.7 meses), sin diferencia.

Un segundo trabajo<sup>10</sup>, comparó Cisplatino vs Cisplatino y Topotecan (50 mg/m<sup>2</sup> y 0.75 mg/m<sup>2</sup> días 1, 2 y 3, respectivamente, por 6 ciclos de 21 días). Los resultados en 293 pacientes demostraron respuestas objetivas en 13% con CDDP vs 27% con CDDP más Topotecan. La mediana de sobrevida libre de progresión favoreció al grupo de la combinación 2.9 vs 4.6 meses (p < .017) así como la mediana de sobrevida global (6.5 meses vs 9.4 meses).

Con base a estos, se realizó un trabajo de 4 brazos, el estudio GOG 204, publicado en 2009<sup>11</sup> (Monk 2009), que aleatorizó a uno de los siguientes brazos: Cisplatino/Gemcitabina vs Cisplatino/Vinorelbine vs Cisplatino/Paclitaxel vs Cisplatino/ Topotecan. Los resultados fueron similares en cuanto a respuesta, sobrevida libre de progresión y calidad de vida en los 4 brazos. La mediana de sobrevida oscilo entre 10 y 13 meses, sin diferencia entre ellos. La diferencia entre los regímenes varía en relación al tipo de efectos colaterales predominantes: mielosupresión en los regímenes de cisplatino con Gemcitabina o Topotecan, o neurotoxicidad en aquellas con cisplatino más Paclitaxel o Vinorelbine.

### **Cáncer y Sistema EGF/EGF-R**

En las últimas décadas, la investigación del cáncer se ha centrado en las diferentes rutas celulares de proliferación, con intención de su bloqueo y su reducir de la proliferación, invasión y capacidad metastásica. Dicho sea de paso, buscar rutas cruciales, capaces de ser bloqueadas por una “bala mágica”, un concepto planteado hace mas de un siglo por el médico alemán, Paul Ehrlich, que en su trabajo “Experimentellen Pathologie und Chemotherapie” publicado en 1909<sup>14</sup>, expresa la idea de la posibilidad de compuestos que selectivamente eliminan agentes patógenos. Esta idea es la clave de la quimioterapia, y más aún, de la Terapia Blanco.

En la década de los 80`s, en 1984, es publicado por Schechter<sup>15</sup> la sobre amplificación de un oncogen, el erb-b, que codifica un antígeno 185,000Mr, conocido posteriormente como Her2 o Erb-2, ha sido pieza calve en el tratamiento del cáncer de mama subtipo molecular Her2.

El EGF-R es una glicoproteína de membrana de 170 Kd. Su dominio intracelular está asociado a la actividad de la proteína tirosina-quinasa específica, que presenta homología estructural con el producto del oncogen v-Erb-B, evidencia que presupone su relación con el proceso de transformación maligna<sup>15,16,17,18</sup>.

La interacción del EGF y su receptor desencadena mecanismos de regulación del crecimiento celular y modula la diferenciación en algunos sistemas celulares<sup>19</sup>. Se ha demostrado que el EGF provoca estimulación sobre el crecimiento de líneas celulares de tumores EGF dependientes<sup>20,21</sup>. Por lo que la aparición de Ac anti-EGF, conducirá al bloqueo de la interacción EGF/ EGF-R.

Investigaciones previas con inmunoterapia pasiva asociadas al sistema EGF/EGF-R utilizando Anticuerpos mononucleares (AcM) contra el EGF-R, han demostrado que el Anticuerpo inhibe la unión del EGF, obteniendo un efecto inhibitor de la estimulación mitogénica de las células malignas<sup>22,23</sup>. Ya se comentó que este receptor se encuentra sobre expresado en la mama, sin embargo, no es exclusivo de ese órgano, sino que se expresa en diferentes tumores, como vejiga, riñón, ovario, pulmón, cerebro, páncreas, entre otros<sup>21</sup>. En específico, en cáncer cervical, se reporta sobre expresado entre un 64 a 100%<sup>24,25</sup>.

Al respecto de anticuerpos anti EGFR, se pueden agrupar en diferentes grupos, para fines de prácticos, se considera su origen. De este modo se tienen los de origen animal (sin secuencias humanas), Quiméricos (incluyen 65-90% secuencias humanas), los Humanizados (95% de secuencias humanas) y los de origen humano. La importancia de su origen proviene de sus efectos secundarios. De este modo, los anticuerpos animales son capaces de generar importantes reacciones de hipersensibilidad al ser reconocidos por el sistema inmune humano. En el otro extremo, los anticuerpos humanos no generan reacciones inmunes contra ellos<sup>26,27</sup>. La siguiente tabla ejemplifica algunos de ellos:

Origen	% secuencia humana	Ejemplo	Neoplasias en que se emplean
Animal	0		No
Quimérico	65-90%	Cetuximab	Cabeza y cuello <sup>28</sup>



			Pulmón <sup>29</sup> Colon <sup>30</sup>
Humanizado	95%	Trastuzumab	Mama <sup>31</sup> Estómago <sup>32</sup>
		Nimotuzumab	Cabeza y Cuello <sup>33</sup> Cerebro <sup>34</sup>
Humano	100%	Panitumab	Colon <sup>35</sup>

Estos anticuerpos comparten mecanismos de acción similares: 1) Inhiben la proliferación celular, invasión, metástasis y angiogénesis tumoral (inhibe producción TGF  $\alpha$  e IL8), 2) Detiene ciclo celular en G1 y no permite paso a S (incrementa p27, que inhibe a CDK2) y 3) Aumenta apoptosis y citotoxicidad por RT y QT<sup>36,37</sup>.

Con el objetivo de incrementar la eficacia terapéutica y disminuir la toxicidad asociada al AcM murino ior®egf/r3 se procedió a la humanización del Ac<sup>38</sup>. La humanización de Ac permite combinar las regiones hipervariables de Ac murino con el marco de soporte de una Ig humana y de esta forma fusionar la regiones de origen murino que reconocen con alta especificidad al antígeno con las cadenas pesadas de un Ac humano necesarias para su efectividad biológica.

El Ac humanizado Nimotuzumab (hR3) se obtuvo mediante clonaje a partir de la región variable del DNA obtenido del hibridoma murino ior®egf/r3. El mismo reconoce al EGF-R con similar afinidad que su predecesor murino (10-9 M), contiene las regiones hipervariables (CDRs) de origen murino (ior®egf/r3) y los marcos (Frs) de las regiones variables y de las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera de origen humano (REI y NEWN respectivamente)<sup>38</sup>.

### **Nimotuzumab**

El anticuerpo monoclonal Nimotuzumab (AcM hR3) es una inmunoglobulina (Ig) humanizada, de isotipo IgG1, que reconoce una secuencia situada en el dominio externo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). El AcM hR3 se une a su receptor con una afinidad de 109 mol/L<sup>39</sup>. El AcM hR3 está dirigido a bloquear el EGF-R sobreexpresado en los tumores de origen epitelial y asociados

con el mal pronóstico, la proliferación de las células malignas, la metastatización e invasividad a tejidos sanos y la angiogénesis. Cuando este AcM entra en contacto con el tumor, impide que el EGF interactúe con su receptor y envíe la señal al núcleo, lo que favorece el bloqueo de todas sus funciones activadoras <sup>39</sup>.

El anticuerpo se encuentra aún en investigación con información proveniente de algunos países, a saber Cuba, Canadá, India, Alemania y china, han publicado diferentes trabajos. Los ensayos con este producto comenzaron en Cuba en el año 1998. Hasta la fecha se han terminado 11 ensayos clínicos que se describen a continuación:

<b>Localización</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>País</b>
Tumores sólidos	12	Cuba
Cabeza y cuello	14	Cuba
Cabeza y cuello	10	Cuba
Cabeza y cuello	106	Cuba
Cabeza y cuello	10	Cuba
Glioma	29	Cuba
Cabeza y cuello	31	Canadá
Nasofaringe	137	China
Cabeza y cuello	93	India
Glioma (pediátrico)	47	Alemania
Páncreas	65	Alemania
<b>Total de pacientes</b>	<b>554</b>	

De los estudios Fase I, se obtiene que las dosis que se han manejado, han sido entre 50 y 400 mg, con reportes de efectos adversos leves y moderados. Estos consistieron en temblores, escalofríos, fiebre e hipertensión arterial. No se detectó respuesta HAMA y se definieron 5 órganos fuente, de acuerdo a la acumulación específica del AcM: hígado, bazo, corazón, riñones y vejiga.

En el primer estudio, Crombet<sup>40</sup> probó en un ensayo Fase Ib/IIa, 12 pacientes, el beneficio del anticuerpo concomitante a radioterapia. Recibieron 6 dosis del AcM

(3 pacientes para cada dosis: 50, 100, 200 y 400mg). Todos sobreexpresaban el EGF-R (IHQ). En este ensayo se reportaron reacciones adversas en 5 pacientes de los 14 tratados con la combinación del AcM y radioterapia. En todos los casos, las reacciones fueron clasificadas como leves o moderadas (fiebre y temblor), sin eventos adversos severos o muy severos. Se constató respuesta antitumoral (remisión completa, parcial ó estabilización de la enfermedad) en 11 pacientes: 6 remisión completa. La sobrevida global aumentó considerablemente con las dosis de 200 y 400 mg en comparación con dosis más bajas. La mediana de sobrevida de los pacientes tratados con dosis de AcM hR3 de 50 y 100 mg fue de 8.60 meses, mientras que la mediana de sobrevida de los pacientes tratados con AcM hR3 a niveles de dosis de 200 y 400 mg fue de 44.30 meses. La sobrevida a los tres años de los pacientes tratados a dosis más bajas fue de un 16.7% y de los pacientes tratados a dosis óptimas fue de 66.7%.

En otro trabajo, serie de pacientes, Bode en el 2008<sup>41</sup>, en Alemania, reclutaron pacientes pediátricos con glioma de alto grado que habían fracasado a todas las alternativas terapéuticas previas. A 47 pacientes, se brindó monoterapia con AcM hR3, 150 mg/m<sup>2</sup>. Se constató respuesta parcial o estabilización de la enfermedad en 16 de los 45 pacientes que resultaron evaluables. La respuesta resultó muy favorable en el grupo de 13 niños portadores de tumores del tallo cerebral donde 1 alcanzó respuesta parcial y 7 lograron estabilización de la enfermedad. La mediana de sobrevida fue de 8.9 meses para los pacientes que evidenciaron respuesta antitumoral en comparación con 3.3 meses para los niños no respondedores. La expectativa de vida de este grupo de pacientes al momento del inicio del ensayo era de 4 semanas<sup>41</sup>.

En Cuba, como parte del programa de uso expandido, se han tratado 53 pacientes pediátricos, 42 de ellos entre los años 2005 y 2006 y 11 pacientes en el 2007. Se han analizado los datos de 36 de los cuales se dispone de información exacta de seguimiento. Se han tratado pacientes con tumores malignos primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) de reciente diagnóstico o en recaída de la enfermedad, confirmado por patología o por imágenes, comprendidos entre 3 y 20

años de edad. El beneficio clínico (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable [EE]) se logró en 30 de 36 pacientes (83.3%). Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes portadores de tumores de tallo cerebral y glioma de alto grado de malignidad. 29 de los 36 pacientes incluidos se encuentran vivos a la fecha de cierre de este reporte para un 80.6%, con una media de supervivencia de 11.4 meses (rango 9.56-12.51 meses). La mediana de supervivencia global no se determina aún. El índice de supervivencia a 6 meses de inclusión en este programa es del 92% (N = 25) con 20 pacientes vivos y 5 fallecidos.

En todos los estudios previos se ha confirmado el alto perfil de seguridad del AcM hR3. No se han constatado eventos adversos severos o muy severos tras la administración repetida de este AcM como monoterapia o en combinación con la radioterapia. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con su administración fueron cefalea, escalofríos, fiebre, náuseas, temblores y elevación de la fosfatasa alcalina, la TGP y la TGO. Todos estos eventos adversos fueron grado 1-2. En

El AcM hR3 (Nimotuzumab) tiene registro en Cuba para la indicación de tumores avanzados de cabeza y cuello y glioma adulto y pediátrico. Está registrado para esta misma indicación en India, Argentina, Colombia e Indonesia. En China se encuentra registrado para el tratamiento de tumores nasofaríngeos y en Argentina se registró además para el tratamiento de tumores cerebrales.

### **Toxicidad cardíaca**

Se mencionó previamente la toxicidad cardíaca como uno de los efectos colaterales del tratamiento con quimioterapia. En trabajos en los que se ha estudiado un blanco molecular dirigido contra VEGF más quimioterapia se ha reportado toxicidad cardíaca, por lo cual es necesario considerarla. Actualmente la evaluación de la función cardíaca se lleva a cabo mediante medicina nuclear con un método seguro, efectivo y de bajo costo.

## **JUSTIFICACION**

El cáncer cérvico uterino es un problema de salud pública a nivel mundial, en nuestro país corresponde a la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en mujeres y le segunda causa de muerte por cáncer en mujeres.

De manera general, el tratamiento de la enfermedad recurrente y avanzada es la Quimioterapia, a base de dobles de cisplatino.

Los avances recientes en la medicina, han identificado al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como un blanco de tratamiento en diversos tumores. El Cáncer Cérvico Uterino sobre expresa este receptor. Por lo que el manejo con terapia blanco en concomitancia con quimioterapia, podría mejorar los beneficios alcanzados únicamente con quimioterapia.

Es necesario considerar nuevas estrategias de tratamiento para mejorar la supervivencia de las pacientes con aceptable calidad de vida.

En base a estudios previos, se propuso en este estudio combinar el tratamiento de quimioterapia Cisplatino/Vinorelbine por factibilidad con el Nimotuzumab en estas pacientes, tratando de mejorar la supervivencia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Evaluar la supervivencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix de origen epitelial en recaída o persistencia con la primera línea de quimioterapia (Cisplatino + Vinorelbine + Nimotuzumab [hR3] vs Cisplatino + Vinorelbine + Placebo).

### **Objetivos Específicos**

- ✓ Determinar la supervivencia global de las pacientes tratadas con AcM hR3 vs placebo con tumores de origen epitelial de cuello de útero en recaída o persistentes a la primera línea de tratamiento.
- ✓ Determinar la supervivencia libre de progresión de las pacientes tratadas con AcM hR3 vs placebo en pacientes con tumores de origen epitelial de cuello de útero en recaída o persistentes a la primera línea de tratamiento.
- ✓ Determinar la respuesta antitumoral del AcM hR3 vs placebo en pacientes con tumores de origen epitelial de cuello de útero en recaída o persistentes a la primera línea de tratamiento.
- ✓ Determinar el tiempo a la progresión en pacientes con tumores de origen epitelial de cuello de útero en recaída o persistentes a la primera línea de tratamiento, tratadas con AcM hR3 vs placebo en combinación con quimioterapia.
- ✓ Evaluar la seguridad del AcM hR3 vs placebo en el tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial de cuello de útero en recaída o persistentes a la primera línea de tratamiento en combinación con la quimioterapia.
- ✓ Evaluar la disminución de los síntomas asociados en pacientes con tumores de origen epitelial de cuello de útero en recaída o persistentes, tratadas con el AcM hR3 vs placebo.
- ✓ Evaluar la toxicidad con los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos v4.0. (CTCAE v4.0).
- ✓ Evaluar la toxicidad cardíaca por MUGA

## **HIPOTESIS**

Se espera que las pacientes tratadas con el AcM hR3, en combinación con quimioterapia, tengan una supervivencia global al año de tratamiento, al menos 4 meses superior con respecto al grupo control (10,5 meses para AcM hR3 más quimioterapia y 6,5 meses para QT más placebo). Para el caso de supervivencia al año se considerara para un hazard ratio de 1.615 una diferencia de 0.28 para el grupo control vs 0.42 para el grupo que recibe AcM hR3, es decir un 14% de diferencia.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, internacional, controlado, aleatorizado y doble ciego. Se incluirán 168 pacientes con tumores malignos de origen epitelial de cuello de útero persistente o en recaída después de primera línea de tratamiento, que serán atendidas en el servicio de ginecología y/u oncología de las instituciones participantes.

### **Pacientes**

La inclusión de las pacientes será aleatoria, de acuerdo con la lista de aleatorización que será confeccionada por el Centro de Inmunología Molecular en Cuba, se asignarán 84 pacientes por grupo de tratamiento.

Son incluidas las pacientes que:

- Otorguen su consentimiento para participar por escrito.
- Con cáncer cérvico-uterino persistente o recurrente local y/o sistémico con enfermedad medible por examen físico, TAC y/o RM según criterios RECIST. Se requiere de la confirmación por biopsia en caso que se trate de una lesión única menor de 2 cms.
- Diagnosticadas como persistentes o recurrentes al menos 90 días después de haber concluido la quimio-radioterapia a pelvis o a pelvis más campos extendidos (podrán haber recibido quimioterapia concomitante como radiosensibilizador).
- Con reporte histopatológico (RHP) de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, adenoescamoso o de células vidriosas.
- Con edades comprendidas entre 18 y 70 años.
- Con estado general según ECOG, de 0 a 2.
- Con expectativa de vida mayor a seis meses.
- Con FEVI > 50, por MUGA o ecocardiograma.
- Con funcionamiento normal de órganos y de la médula ósea definidos por los siguientes parámetros: hemoglobina  $\geq 9$  g/dl, leucocitos  $\geq 4,000/mm^3$ ;



conteo absoluto de neutrófilos  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ; conteo de plaquetas  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ; bilirrubina total hasta 1.5 veces el valor normal; albumina  $> 2$ ; TGP y TGO  $\leq 2.5$  veces el límite superior normal; creatinina sérica dentro de límites normales y aclaramiento de creatinina derivado de la fórmula de Cockcroft  $> 60$  ml. Sólo se valorará filtrado glomerular, a criterio clínico, en aquellas pacientes con sospecha de compromiso renal.

Son excluidas las pacientes que:

- Embarazadas o en período de lactancia.
- Con cáncer cérvico-uterino de células pequeñas y/o neuroendócrino.
- Estén recibiendo otro tratamiento onco-específico en investigación.
- Con historia de alergia a compuestos de estructura química o biológica semejantes al AcM en evaluación o a los agentes quimioterapéuticos a emplear.
- Portadoras de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas que contraindiquen la QT; insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca, diabetes descompensada y enfermedades psiquiátricas.
- Con presencia de un segundo tumor.
- Con malignidad previa o concomitante, excepto carcinoma de piel no melanoma.
- Con condiciones sociales, familiares o geográficas que sugieran un pobre apego al estudio.

Una vez iniciado el tratamiento, este se interrumpe si:

- A solicitud de la paciente.
- Progresión de la enfermedad que cause deterioro de la paciente en condiciones clínicas no manejables, con ECOG mayor o igual que 3.
- Aparición de un evento adverso muy severo (g4-5) según CTCAE v4.0.
- Aparición de reacciones de hipersensibilidad al producto en estudio.

- Cambio general o específico en las condiciones de la paciente que la incapaciten para la administración subsiguiente del medicamento a criterio del investigador.
- Retraso en la administración del AcM hR3 por más de dos semanas en la etapa de inducción y tres semanas en la etapa de mantenimiento.
- Fallecimiento de la paciente.
- En caso de que la paciente presente respuesta que haga operable el tumor y se decida realizar el tratamiento quirúrgico.

## **Tratamiento**

Se establecerán dos grupos de tratamiento: el grupo I recibirá QT con vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> d1 y d8 más CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> d1, cada 3 semanas más tratamiento con el AcM hR3 semanal durante 12 semanas; el grupo II recibirá vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> d1 y d8 más CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> d1 más placebo. (Luego de terminada las 12 semanas de inducción se mantendrá la administración del AcM hR3 o placebo cada 14 días hasta toxicidad no manejable, ECOG mayor de 3, retiro del consentimiento o defunción).

Se valorará respuesta tumoral por criterios RECIST después del ciclo 3 y del ciclo 6 de la primera línea de QT.

## **Ajuste de dosis de primera línea de quimioterapia**

Todos los pacientes deberán tener, previo a la administración de QT, cuenta absoluta de neutrófilos >1.5 mil/mm<sup>3</sup> y de plaquetas > 100 mil/mm<sup>3</sup>. De tener cifras menores, se retrasará el tratamiento hasta 2 semanas, hasta alcanzar estos niveles y se ajustará la dosis de vinorelbine y/o CDDP en los ciclos subsecuentes.

Las dosis de QT no deben ser mayores al cálculo de dosis inicial, a excepción de que la paciente tenga cambio ponderal mayor al 10% que obligue al nuevo cálculo de dosis. Una paciente a la cual no se le puede administrar el fármaco durante 6 semanas después de la última dosis debe ser discontinuada. La toxicidad aguda

se evaluará de acuerdo con los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE v4.0).

Ajuste de dosis de cisplatino: Durante cada ciclo se evaluará la depuración de creatinina calculada por fórmula de Cockcroft. En caso de depuración de creatinina de 45 a 59 ml/min deberá disminuirse la dosis de CDDP en 25%. En caso de depuración de creatinina menor a 45 ml/min, se omitirá la dosis del CDDP.

Ajuste de dosis de vinorelbine: En caso de toxicidad hematológica con leucopenia o neutropenia g3-4, la dosis de vinorelbine será retrasada hasta 2 semanas y omitida en el caso del día 8. En caso de toxicidad g3-4 la dosis podrá ser reducida en 25% ó 22.5 mg/m<sup>2</sup>. Una dosis similar de reducción tanto en el día 1 y día 8, se llevará a cabo en caso de neutropenia febril en los ciclos subsecuentes. En caso de toxicidad hematológica con trombocitopenia de 75 mil/mm<sup>3</sup> a 99 mil/mm<sup>3</sup> la dosis de reducción de vinorelbine será en 25% ó 22.5 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia menor de 75 mil/mm<sup>3</sup> se evitará la dosis. No se reducirá la dosis de vinorelbine si hubo toxicidad hematológica g1-2.

En caso de toxicidad gastrointestinal g3-4 o neurotoxicidad g3-4, deberá reducirse la dosis en 25% o 22.5 mg/m<sup>2</sup> y se aplicará nuevamente hasta que la toxicidad revierta a g1, pudiéndose retrasar hasta por 2 semanas. Si hay bilirrubinas entre 2.0 mg/dl y 3.0 mg/dl, se aplicará la misma dosis de reducción, y si la bilirrubina excede de 3.0 mg/dl, se discontinuará la aplicación de quimioterapia.

### **Aleatorización y asignación a los tratamientos**

La lista de asignación aleatoria es generada automáticamente en un ordenador en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) en Cuba, y se conserva en el departamento de Asuntos Regulatorios de este centro. Las pacientes incluidas en el ensayo luego de la firma del consentimiento informado y una vez que el investigador principal haya comprobado el cumplimiento de los criterios de inclusión. Esto debe realizarse lo más próximo posible al inicio del tratamiento.

Para la asignación al tratamiento el Investigador principal o coordinador de sitio se comunicará con el CIM, a través de correo electrónico o a los teléfonos:

### **Seguimiento**

Las visitas de seguimiento post-quimioterapia se realizarán cada 14 días, con laboratorios cada 4 semanas y con estudios de imagen cada 3 meses hasta toxicidad no manejable, ECOG mayor de 3, retiro del consentimiento ó defunción.

Los cuestionarios EORTC QLQ-30 y QLQ Cx-24 se realizarán, durante el seguimiento cada 6 meses los dos primeros años ó hasta toxicidad no manejable, ECOG mayor de 3, retiro del consentimiento ó defunción.

Aquellas pacientes evaluables para continuar en el estudio después de 2 años serán seguidas con los criterios de evaluación establecidos.

### **Evaluación de la respuesta**

Se toman las siguientes definiciones. *Supervivencia*: se determinará a partir del momento de la inclusión hasta el fallecimiento de la paciente. *Supervivencia libre de enfermedad*: se valorará la sobrevida de las pacientes a partir de la respuesta completa y hasta el momento de aparición de la progresión. *Respuesta antitumoral*: Se evaluará la respuesta o progresión utilizando los nuevos criterios internacionales propuestos por el Comité de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) (EJC 2009; 45: 228-247). Se valorará la respuesta a la inclusión en el estudio; después del tercer y sexto ciclos de la primera línea de quimioterapia; después del tercer y sexto ciclos de la segunda línea de quimioterapia, y luego cada 3 meses hasta el segundo año de seguimiento de cada paciente.

La respuesta se clasificará como: *Respuesta Completa (RC)*: desaparición de todas las lesiones diana. *Respuesta Parcial (RP)*: reducción de al menos el 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros mayores de base. *Progresión de la Enfermedad (PE)*: incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros

mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. *Enfermedad Estable (EE)*: reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores desde el inicio del tratamiento. *Tiempo a la progresión*: duración del tiempo después del tratamiento en el que la enfermedad no progresa. Se evaluará a través de la respuesta antitumoral en los ciclos 3 y 6 de tratamiento con quimioterapia de primera línea, y de la segunda línea y cada 3 meses durante el seguimiento de los primeros 2 años. *Seguridad*: se valorará a través de la ocurrencia de algún EA en el sujeto. Se hará la descripción del EA, incluyendo duración, tratamiento aplicado, intensidad, relación de causalidad, actitud seguida ante la aparición del EA y resultado del tratamiento aplicado para contrarrestar el EA. *Toxicidad*: se evaluarán en cada visita los eventos adversos que presenten las pacientes en los dos grupos de tratamiento de acuerdo con los criterios CTCAE v4.0, durante la administración de AcM hR3 vs placebo más QT de primera línea y segunda línea, y durante el seguimiento con AcM hR3 vs placebo.

## **Estadística**

### Tamaño muestral

Se considera para el cálculo de tamaño de muestra la variable principal supervivencia. Las curvas de supervivencia se compararán con la prueba de longrank que considera como hipótesis nula que la proporción de riesgos es igual en los dos grupos de tratamiento (experimental y placebo). Se asume que la proporción de riesgos se mantiene constante.

*Tamaño del efecto*: se considera una supervivencia mediana de 6.5 meses para el grupo que recibe tratamiento con placebo contra una mediana de supervivencia de 10.5 meses para el grupo de tratamiento experimental (dato disponible en este estudio a partir del criterio de los investigadores participantes). Esto es equivalente a considerar que la proporción de supervivencia al año es de 0.28 en el primer

grupo y de 0.42 en el segundo y la razón de Hazard 1.615. Este efecto se seleccionó como el efecto más pequeño que sería importante descubrir y que es razonable, en el sentido que podría preverse un efecto de esta magnitud en este tipo de pacientes al recibir el tratamiento. Se consideró un alfa de 0.05 y beta 0.20. En el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el software estadístico Sample Size Calculator - Clinical Trials 6.htm. Considerando el diseño propuesto y los valores planteados se debe incluir un total de 150 pacientes, 75 pacientes en cada grupo de tratamiento. Si se asume un 10% de sujetos perdidos durante el estudio, se deben incluir entonces 84 sujetos por grupo de tratamiento, lo que hace un total de 168 pacientes en el ensayo. Con estas consideraciones el estudio tendrá una potencia de 80% al declarar un resultado como estadísticamente significativo.

#### Análisis intermedios

Se asume que se harán dos análisis intermedios: uno al haber incluido 56 y otro a las 112 pacientes respectivamente. Aplicando el procedimiento de múltiples pruebas de O'Brien & Fleming, en particular para 3 pruebas (los 2 análisis intermedios y el análisis final), dividimos las 168 pacientes en 3 partes de 56 pacientes cada etapa y para poder conservar al final del estudio un nivel de significación (alfa) de 0.05. Se considerarán en los dos análisis intermedios anteriores valores de alfa de 0.000207 y 0.012097, respectivamente.

En cada análisis intermedio se considerarán criterios de parada del ensayo si en los análisis de logrank se rechaza la hipótesis nula con el alfa mencionado anteriormente de la siguiente manera: si la supervivencia de grupo tratamiento con AcM hR3 es superior al grupo control se considera parada por eficacia del tratamiento en caso que se cumplan las probabilidades establecidas para cada parada. Si la supervivencia en el grupo de tratamiento con AcM hR3 es inferior al grupo control se parará por ineficacia del tratamiento. En caso de no rechazo de la hipótesis nula se continuará el estudio.

No se detendrá la inclusión de pacientes en el estudio para realizar los cortes parciales, se recogerán los FRC después de monitoreo en tiempo real y se

mantendrá la actualización de las bases de datos y una vez que se llegue al número de pacientes establecido para el corte se hará el procesamiento estadístico.

Número de pacientes a incluir en cada etapa:

	Etapa I	Etapa II	Etapa III
Grupo I	28	28	28
Grupo II	28	28	28
Total	56	56	56

*Variables generales de las características particulares de la paciente*

Variablen	Tipo de Análisis
Sexo	Distribución y Gráfico de frecuencias absolutas y relativas (Pie), Chi-Cuadrada
Raza	Distribución y Gráfico de frecuencias absolutas y relativas (Pie), Chi-Cuadrada
Edad	Estadígrafos descriptivos (media, desviación estándar, kurtosis, skewness) por grupo. Gráficos boxplots. T-test

*Comportamiento de las variables primarias relacionadas con la respuesta clínica*

Variablen	Tipo de Análisis
Respuesta de beneficio clínico	Estimación de la proporción (e intervalo de confianza) de respuesta de beneficio clínico. Prueba binomial

### *Variables secundarias relacionadas con la respuesta clínica*

#### *Variables de respuesta clínica*

Variables	Tipo de Análisis
Tiempo de aparición de la respuesta	Curvas de Kaplan-Meier
Duración de la respuesta	Estimación de las medias del tiempo de duración de la respuesta
Tiempo de progresión	Curvas de Kaplan-Meier Prueba de logrank
Tiempo de supervivencia	Curvas de Kaplan-Meier y prueba de logrank

#### *Evaluación de la eficacia*

Variable principal en este estudio: supervivencia (considerando como evento inicial la inclusión del sujeto en el estudio y evento final la muerte)

Tiempo de Supervivencia: Se estimarán los tiempos de supervivencia de todas las pacientes a partir de la administración del AcM hR3 mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se estimarán las varianzas y los intervalos de confianza para estos. Se compararán las curvas de la supervivencia mediante la prueba de logrank, considerándose una prueba bilateral, y el nivel de significación prefijado en 15.1.

Se aplicará el Formato de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en el tiempo de supervivencia. Previo a esto se chequearán los supuestos de aplicación de la prueba para su correcta elección. También se calcularán los tiempos de supervivencia considerando como evento inicial el diagnóstico de la enfermedad y la progresión.

Respuesta tumoral: se evaluará la respuesta objetiva según los criterios RECIST, considerando como respuesta aquellas pacientes que desarrollen al menos una



estabilización de la enfermedad como mínimo de 6 meses, además de aquellos que logren respuesta objetiva (parcial o completa).

Tiempo a la progresión: se estimarán los tiempos a los cuales progresan las pacientes, realizándose además las curvas de Kaplan-Meier. Se evaluará la comparación con el grupo de pacientes con el tratamiento soporte del ensayo clínico concurrente mediante la prueba logrank, utilizándose un nivel de significación  $\alpha=0.05$ .

De estos análisis se obtendrán las primeras evidencias del perfil de respuesta de las pacientes con una mayor respuesta clínica, supervivencia, y tiempo de respuesta.

Análisis de datos de variabilidad de estudios cardiológicos: Se considerará en el análisis de intención a tratar. En este análisis se incluirán todas las pacientes que han sido aleatorizadas en el ensayo y cumplieron con los datos de evaluación cardiológica en México. Se analizará por estadística descriptiva e inferencial. Se evaluará la variabilidad de los estudios por pruebas Kappa y Rho de Spearman dependiendo del tipo de variables.

## RESULTADOS

### CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES

Al punto de corte, diciembre de 2011, se han incluido a 129 de las 168 pacientes planeadas por reclutar. Del total, 44 pacientes son mexicanas y 85 cubanas. Los resultados que se mencionan a continuación son datos cegados, por lo que no es posible aseverar aún el beneficio para el anticuerpo o no. Se señalan las características generales de las pacientes en la tabla 1.

Ambos grupos se encuentran bien pareados, sin diferencia significativa entre ellos (Tabla 1). La edad de las pacientes con tendencia a ser mayor en el brazo 1 que el brazo 2, con mediana de 54 y 47 años, respectivamente. La mayoría de las pacientes mostró un buen estado funcional (89% con ECOG 0-1). La histología más frecuente fue la de Carcinoma de Células escamosas, en 65%, seguida por el Adenocarcinoma. 3 de cada 4 pacientes ingresaron por recaída, el resto persistencia tras manejo inicial, siendo la Quimioradioterapia concomitante seguida por Braquiterapia, el manejo más frecuentemente empleado (66% de las paciente), Tabla 2. El estadio inicial fue I-III en 83.1%, mientras que el estadio IVA fue 1.8%.

La gran mayoría de las pacientes ingresó con enfermedad oligometastásica, de hecho 73% de las pacientes tuvo enfermedad metastásica en 1 o 2 sitios, siendo el retroperitoneo y el pulmón los sitios más frecuentemente afectados (representaron el 48%), mientras que a nivel local, 51% ingresaron con persistencia de la enfermedad.

Tabla1. Características generales de las pacientes.

	Brazo 1		Brazo 2		Total		P
	N	%	N	%	N 56	%	
Edad							0.095
Mediana	54		47		49		
Rango	35-75		26-71		26-75		
Histología							0.9945
Carcinoma Epidermoide	15	65%	19	65%	34	65%	
Adenocarcinoma	5	22%	7	24%	12	23%	
Adenoescamoso	0	0%	0	0%	0	0%	
Otros	3	13%	3	10%	6	11%	
Enfermedad							
Recurrencia	21	80%	21	70%	42	75%	0.537
Persistencia	5	19%	9	30%	14	25%	0.537
Tiempo desde diagnóstico							
Mediana (meses)	15.86		13.8				
Rango	6- 126		4.4 - 49.7				
Estadio Clínico inicial							0.174
FIGO	0	0	0	0	0	0	
Ib1	1	3.8%	5	16.7%	6	10.7%	
Ib2	1	3.8%	1	3.3%	2	3.6%	
IIa	12	46.2%	13	43.3%	25	44.6%	
IIb	1	3.8%	0	0	1	1.8%	
IIIa	7	26.9%	10	33.3%	17	30.4%	
IIIB	0	0	1	3.3%	1	1.8%	
IVA	4	15.4%	0	0	4	7.1%	
No Clasificable							
ECOG							0.754
0	14	53%	14	46%	27	49%	
1	10	40%	12	40%	22	40%	
>2	2	8%	4	13%	6	11%	
# de sitios con Metástasis							0.600
1 sitio de metastasis	11	42%	14	46%	25	44%	
2 sitios de metastasis	8	30%	8	26.7%	16	29%	
3 sitios de metastasis	2	8%	5	17%	7	12.5%	
4> sitios de metastasis	5	19.2%	3	10%	8	14.3%	
Sitios afectados							0.758
Local	13	50%	16	50%	29	51.8%	
RTP	7	27%	6	20%	13	23%	
Pumón	1	27%	7	23%	14	25%	
Hígado	1	3.8%	1	3.3%	2	3.6%	
Otros	14	54%	17	57%	31	55%	

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. RTP: Retroperitoneo.

Tabla 2. Características del tratamiento de las pacientes.

	Brazo 1 N=26	Brazo 2 N=30	Total 56	P
Terapia primaria				0.386
Quimio /Radioterapia	6 (23%)	4 (14%)	10 (18%)	
Quimio /Radioterapia + BT	15 (58%)	21 (72%)	36 (66%)	
Radioterapia + BT	1 (4%)	1 (3%)	2 (4%)	
Cirugía + Quimio/Radioterapia + BT	0	2 (7%)	2 (4%)	
Quimio /Radioterapia + BT + QT/Rt RTP	1 (4%)	0	1 (2%)	
Cirugía + Quimio /Radioterapia	3 (11%)	1 (3%)	4 (7%)	
Total	26	29	55	
No. de pacientes con primera línea	23	29	52	0.74
Promedio	8.83	8.45	8.62	
Rango	2-12	1-12	1-12	
Mediana de duración de 1era línea de QT				0.77
Mediana (meses)	3.7	3.5	3.7	
Rango	0-4	0-12.17	0-12.4	

BT: Braquiterapia. QT: Quimioterapia.

52 pacientes fueron llevadas a manejo de primera línea, al momento, 14 fueron candidatas a manejo con segunda línea, conservando el Anticuerpo en su manejo.

## EFICACIA

La duración del manejo con primera línea, fue de 3.7 meses, sin diferencia entre ambos grupos. De manera general, el brazo 1 presentó una mayor tasa de respuestas objetivas, con 38.4% comparada con el 10% en el brazo 2 (incluso 1 respuesta completa, 3.8% en el brazo 1), sin embargo, no se alcanza diferencia significativa (p 0.46). La progresión en general fue menor en el brazo 1 versus el brazo 2, 11.5 vs 33%, que sin embargo, no alcanzo diferencia significativa.

Al analizar de acuerdo a la primera o segunda línea, se encuentra lo siguiente.

### Primera línea de tratamiento

La respuesta objetiva se encuentra favorecida en el brazo 1 (Tabla 3), con un total de 34.6%, inclusive con 1 respuesta patológica, comparada con 10% en el brazo

2, que sin embargo, logró un mayor porcentaje en Enfermedad estable (35 vs 47%). La Progresión de la enfermedad fue menor el brazo 1, que reportó 11.5 vs 33% de progresión. Nuevamente estos valores no alcanzan la diferencia significativa (p 0.78).

Tabla 3: Respuesta al tratamiento.

	Brazo 1		Brazo 2		Total	P
	N	26 (%)	N	30 (%)		
Respuesta Global %						0.46
RC	1	(3.8%)	0		1	(1.8%)
RP	9	(34.6%)	3	(10%)	12	(21%)
EE	8	(31 %)	14	(47%)	22	(39%)
PE	3	(11.5%)	10	(33%)	13	(23%)
NV	5	(19%)	3	(10%)	8	(14%)
Total	26		30		56	
Mejor respuesta a primera línea						0.78
RC	1	(3.8%)	0		1	(1.8%)
RP	8	(30.8%)	3	(10%)	11	(20%)
EE	9	(35%)	14	(47%)	23	(41%)
PE	3	(11.5%)	10	(33%)	13	(23%)
NV	5	(19%)	3	(10%)	8	(14%)
Total	26		30		56	

RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta Parcial. EE: Enfermedad Estable. PE: Progresión de la Enfermedad. NV: No Valorable.

### **Supervivencia Global, Supervivencia libre de progresión, Toxicidad**

Al momento del corte aun no se tienen resultados al respecto, estos serán evaluados tras finalizar el reclutamiento de las pacientes.

## DISCUSION

En la era de la medicina molecular, con los conceptos de terapia blanco y la emergencia de nuevos fármacos, con impacto en la supervivencia de diversos cánceres, como en Mama, Riñón, Pulmón, Colon, Estómago, cabeza y Cuello, Linfomas, ha abierto una nueva posibilidad de tratamiento para el cáncer.

El objetivo del trabajo es evaluar la supervivencia global con el empleo del Anticuerpo Monoclonal IgG1, humanizado, anti EGFR, Nimotuzumab. Analizamos la posibilidad de una nueva herramienta en el manejo del Cáncer Cérvico Uterino.

El objetivo primario aún no es valorable con los datos disponibles a la fecha de corte (diciembre 2011) con el análisis interino que se presenta. Al corte en diciembre de 2011, se han reclutado a 76% de las pacientes contempladas al inicio.

A decir de los resultados, si bien no está abierto el ciego, se empieza a vislumbrar una diferencia entre ambos brazos. Se observa de manera general una mayor tasa de respuesta objetiva en el brazo 1, con 34.6% versus 10% en el brazo 2, no obstante y pese a la diferencia, esta no es significativa. La causa de este es atribuido al número de pacientes analizados. Al completar los pacientes planeados y su seguimiento, es posible aparezca una diferencia significativa.

Previamente Monk en el 2009<sup>11</sup>, mostró que la tasa de respuesta a Cisplatino Vinorelbine (1 de los 4 brazos incluidos en el estudio), reportó 25.9% de respuesta objetivas (7.4% completa y 18.5% parcial). Al momento, este trabajo muestra una mayor tasa de respuesta objetiva, 34.6% en primera línea, que claro se habrá de confirmar con los resultados completos.

En otras neoplasias, se ha mostrado un beneficio en el periodo libre de progresión, con el empleo de nimotuzumab, como se señaló previamente, por lo que es factible pensar este beneficio pueda ser secundario al anticuerpo.

A decir del trabajo de Monk<sup>11</sup>, la Supervivencia Global con cisplatino vinorelbine fue de 9.9 meses, con una Supervivencia Libre de Progresión de 3.9 meses. Estos resultados aún no se encuentran disponibles en este trabajo.

Otro punto importante y que se encuentra contemplado en el diseño del trabajo, es la terapia de mantenimiento tras alcanzar la respuesta completa, parcial o estable tras la primera. Este concepto, relativamente nuevo, ha mostrado en otras neoplasias, un beneficio en la supervivencia libre de progresión así como en respuesta global con agentes citotóxicos y terapia blanco. Ejemplos el Pemetrexed y Erlotinib en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, en que se documenta beneficio en SLP. El estudio PARAMOUNT mostró beneficio de 4.1 para Pemetrexed<sup>45</sup>; mientras que el Erlotinib en el estudio SATURN mostró beneficio en supervivencia general de 12 vs 11 meses a favor del mantenimiento<sup>46</sup>. El Bevacizumab también ha mostrado beneficio como lo demuestra el ECOG 4599, con beneficio en el tiempo a la progresión a favor del mantenimiento en cáncer de pulmón, células no pequeñas (6.2 vs 4.5 meses con  $p < 0.001$ )<sup>47</sup>. Los resultados se deberán tomar con cautela, dado que no se cuenta con un brazo sin mantenimiento tras empleo de anticuerpo en la concomitancia con citotóxico.

Se encuentra contemplado además la evaluación del perfil de toxicidad, del que se mostrarán resultados al completar el análisis.

Con los resultados finales se permitirá conocer el papel del anticuerpo Nimotuzumab y el impacto sobre la supervivencia en el carcinoma cérvico uterino.

## REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
2. INEGI 2008. Serie Estadísticas Vitales. Edición 2008
3. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:2804-10.
4. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 966-72
5. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22:872-80.
6. NCCN Guidelines Versión 1.2012. Cervical cancer.
7. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, Hatch KD, Baker VV, Austin JM Jr. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:1027-34.
8. Dueñas GA, Cetina PL, Oñate OL, Rivera L, López GC, Gonzalez EA, et al. Multimodal Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. *Archives of Medical Research*. 2004 July 12. In press.
9. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-9.
10. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23: 4626-33.
11. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4649-55



12. Klee M, Thranov I, Msachin D. Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 5-13.
13. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Cervical Cancer Module. EORTC QLQ- CX 24. *Cancer* 2006; 107: 1812-1822.
14. Paul Ehrlich, "Experimentellen Pathologie und Chemotherapie" 1909.
15. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312:513-6.
16. Ullrich A, Schellinger J. Signal transduction by receptor with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61(2): 203-12.
17. Aaronson AS. Growth Factors and Cancer. *Science* 1991; 254: 1146-1152.
18. Pérez R, Lage A. Los factores de crecimiento y sus relaciones con la transformación maligna. *Interferon y Biotecnología* 1994; 3: 179-209.
19. Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, Phung Y, Pedersen RA, Werb Z, et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 1995; 376: 337-41.
20. Osborne CK, Arteaga CL. Autocrine and Paracrine Growth Factor regulation of breast cancer: Clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 3-11.
21. Dobashi Y, Stren DF. Membrane anchored form of EGF stimulate focus formation and intercellular communication. *Oncogene* 1991; 6:1151-1159.
22. Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anticancer therapy. *Pharmacol Ther* 1994; 64:127
23. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19: 6550-6565.
24. Bellone S, Frera G, Landolfi G, Romani C, Bandiera E, Tognon G, et al. Over-expression of epidermal growth factor type-1 (EGF-R1) on cervical cancer: Implications for Cetuximab-mediated therapy in recurrent/metastatic disease. *Gynecol Oncol* 2007; 106:513-520.
25. Shen L, Shui Y, Wang X, Sheng L, Yang Z, Xue D, et al EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases: Implications for targeted radiotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8: 232.

26. Lancet Oncol 2004; 5: 292–302
27. Cancer Chemoth. and Bioth. Princ and Pract 5th Ed 2011
28. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 354:567, 2006
29. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet 373:1525, 2009
30. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2311-9.
31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001 15;344(11):783-92.
32. Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung H, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687–97
33. Vallis KA, Reilly RM, Chen P. A phase I study of 99mTc-Nimotuzumab hR3 (DiaCIM), a humanized immunoconjugate directed towards the epidermal growth factor receptor. Nucl Med Commun 2002; 23:1155-1164.
34. Bodel U, Windelberg M, Massimino M. Phase III trial of Nimotuzumab for the treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas in children and adolescents. ASCO Meeting 2008.
35. Wainberg Z, Hecht JR. Panitumumab in colon cancer: a review and summary of ongoing trials. Expert Opin Biol Ther. 2006;6(11):1229-35.
36. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008;358:1160-74
37. Capdevila J, Elez E, Macarulla T, Ramos FJ, Ruiz-Echarri M, Tabernero J. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. Cancer Treatment Reviews 2009; 35 : 354–363
38. Mateo C, Moreno E, Amour K, Lorbardero J, Harris W, Pérez R. Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the epidermal growth factor receptor: Recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology* 1997; 3: 71-81.

39. Lage A, Crombet T, González G. Targeting epidermal growth factor receptor signaling: early results and future trends in oncology. *Ann Med* 2003; 35: 327-336.
40. Crombet T, Torres O, Neningen. A. Phase I clinical evaluation of a neutralizing monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16:93-102.
41. Bodel U, Windelberg M, Massimino M, *et al.* Phase III trial of Nimotuzumab for the treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas in children and adolescents. ASCO Meeting 2008.
42. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, *et al.* Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European Heart J* 2004; 25: 1940-65.
43. López Gandul S, Catell Conesa J. Estudio comparativo entre los valores de fracción de eyección obtenidos mediante ecocardiografía 2D y Gated SPECT. *Rev Enferm Cardiol* 2003; 30: 23-27.
44. Cadet K, Silva R, Acuña M. Valor diagnóstico de la Ecocardiografía Tridimensional, técnicas y aplicación. Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica, La Habana, Mayo 2001.
45. Paz-Ares L, Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J, Bidoli P, *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT). *Lancet Oncol* 2012; 13: 247–55
46. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhasz E, *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521–9
47. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, *et al.* Paclitaxelcarboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542–50.