

CASE REPORTS / REPORTE DE CASO

Evaluación de Nimotuzumab para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello: Meta-análisis de ensayos controlados

Evaluation of Nimotuzumab for the treatment of head and neck cancer: Meta-analysis of controlled trials

Carmen Viada¹, Aliz M. Vega¹, Mayte Robaina², Aliuska Frías¹, Mabel Álvarez¹, Yanela Santiesteban¹, Yuliannis Santiesteban¹, Lázara García¹, Braulio Mestre³, Marta Osorio³, Leslie Pérez¹, Amparo Macías¹, Tania Crombet¹, Mayra Ramos¹

DOI. 10.21931/RB/2020.05.01.8

1056

Resumen: Nimotuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico: proteína altamente expresada en tumores malignos de origen epitelial. Ha sido registrado para tumores de cabeza y cuello desde el año 2002. El objetivo de este artículo fue determinar la efectividad del Nimotuzumab en el cáncer de cabeza y cuello a través de la técnica de meta-análisis combinado. Se efectuó una búsqueda en PubMed, en revista indexada con las palabras "Nimotuzumab", "cabeza y cuello", se detectaron 48 artículos publicados por autores cubanos y extranjeros entre el 1 de abril de 2005 y el 31 de julio del 2019, en los que se describen los resultados de los estudios clínicos realizados con el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab. Se describen siete ensayos clínicos realizados en Cuba de 2005–2019 con Nimotuzumab; tres Fase I/II (con 14, 10 y 10 pacientes respectivamente), un Fase II/III con 106 pacientes, un Fase II con 37 pacientes, dos Fase IV (con 386 y 225 pacientes cada uno) y un estudio promovido por el investigador con 17 pacientes. De estos estudios fueron seleccionados por el diagrama de flujo PRISMA los tres ensayos controlados. El meta-análisis consistió en la construcción del gráfico de Forest Plot, el análisis de sensibilidad y el análisis acumulado. El meta-análisis arroja resultados favorables al Nimotuzumab, sin heterogeneidad ($I^2=0\%$). El análisis de sensibilidad revela que el ensayo que más difiere de los demás es el Fase II/III. El análisis acumulativo indica que después del segundo ensayo ya existen evidencias suficientes.

Palabras clave: Receptor del factor de crecimiento epidérmico, nimotuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado, tumores de cabeza y cuello.

Abstract: Nimotuzumab, humanized monoclonal antibody, directed against the epidermal growth factor receptor: highly expressed protein in malignant tumors of epithelial origin. It has been registered for head and neck tumors since 2002. To determine the effectiveness of Nimotuzumab in head and neck cancer through the combined meta-analysis technique. A search was conducted in PubMed, in an indexed magazine with the words "Nimotuzumab", "head and neck," 48 articles published by Cuban and foreign authors were detected between April 1, 2005, and July 31, 2019, in which the results of clinical studies conducted with the monoclonal antibody Nimotuzumab are described. Seven clinical trials conducted in Cuba from 2005-2019 with Nimotuzumab are described; three Phase I / II (with 14, 10 and 10 patients respectively), a Phase II / III with 106 patients, a Phase II with 37 patients, two Phase IV (with 386 and 225 patients each) and a study promoted by the Researcher with 17 patients. From these studies, the three controlled trials were selected by the PRISMA flow chart. The meta-analysis consisted of the construction of the Forest Plot graph, the sensitivity analysis and the cumulative analysis. The meta-analysis shows favorable results for Nimotuzumab, without heterogeneity ($I^2 = 0\%$). The sensitivity analysis reveals that the test that differs most from the others is Phase II / III. The cumulative analysis indicates that after the second trial, there is already sufficient evidence.

Key words: Epidermal growth factor receptor, nimotuzumab, humanized monoclonal antibody, head and neck tumors.

Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína transmembranal relacionada con la proliferación y maduración celular, fundamentalmente en células de origen epitelial: piel, mucosa intestinal e hígado¹. Su activación depende de varios ligandos entre ellos: el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que contribuyen a la activación de la cascada de señalización del sistema EGF-EGFR, una vez que ocurre la dimerización de dos receptores y la fosforilación de la porción transmembranal.

Ese sistema se ha estudiado ampliamente, y es muy atractivo como blanco para la terapia del cáncer. Se asocia con la proliferación anárquica, la inmortalización celular, la inhibi-

ción de la apoptosis, la neoangiogénesis y la metástasis: signos de mal pronóstico que provocan resistencia a los tratamientos oncológicos convencionales, como la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia²⁻⁴.

La inmunoterapia pasiva con AcMs es de las más efectivas contra el EGFR⁵. Actualmente existen varios AcM contra ese receptor, registrados para el tratamiento de algunos tumores sólidos de origen epitelial: Cetuximab[®] (AcM quimérico), nimotuzumab (AcM humanizado) y Panitumumab[®] (AcM humano)⁶.

Nimotuzumab es la denominación genérica internacional del AcM humanizado cubana, que se conoce alternativamente a nivel mundial con otras marcas como Theraloc[®] (registrada

¹ Centro de Inmunología Molecular, CIM Calle 206 No. 1926 e/ 19 y 21, Atabey, Playa, CP 11600, La Habana, Cuba.

² Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Calle 5ta A e/ 60 y 62, Playa, CP 11300, La Habana, Cuba.

³ Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Calle 29 e/ F y D, Vedado, Plaza de la Revolución, La Habana Cuba.

para la Unión Europea), TheraCIM® (registrada para Canadá, Indonesia y otros países asiáticos), CIMAhér® (registrada para Cuba y América Latina) y BIOMAb-EGFR® (registrada del producto producido en la India).

En este artículo se resumen las evidencias clínicas más recientes que avalan su uso.

Mecanismos de acción y farmacología clínica

Nimotuzumab es un AcM humanizado, inmunoglobina de isotipo IgG1, obtenido por tecnología de ADN recombinante y producido en líneas de células de mamífero (mieloma murino NSO)^{7,8}. Reconoce al EGFR con una afinidad intermedia de 10-9 M⁷, contiene las regiones hipervariables (CDR) de origen murino (ior egf/r3) y los marcos de las regiones variables y de las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera de origen humano⁷.

Su unión bloquea la interacción de los dos principales ligandos del EGFR: el EGF y el TGF- α . Esto inhibe la actividad tirosina quinasa del receptor y arresta el ciclo celular en la fase G1-S, con un marcado efecto anti-proliferativo^{8,9,10}. Además ejerce un efecto antiangiogénico y proapoptótico en aquellos tumores que sobreexpresan el EGFR⁹⁻¹², y reduce el número de células CD133+: células madres tumorales, responsables de la radiorresistencia entre otras características funcionales¹³.

Eficacia clínica del Nimotuzumab

Han concluido más de 10 ensayos clínicos para su evaluación en varios tumores, como pruebas de concepto, pruebas de eficacia y de eficacia terapéutica, que avalaron su registro sanitario en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia, quimioterapia o ambas.

También se ha evaluado el empleo del nimotuzumab en combinación con citostáticos, con agentes alquilantes (ciclofosfamida, platino, carboplatino), alcaloides de la vinca (vinblastina, vinorelbina, etopósido), inhibidores de topoisomerasa (irinotecan), antibióticos citostáticos (adriamicina, mitoxantrone), antimetabolitos (metotrexato, 5-fluorouracilo) y taxanos (docetaxel), entre otros^{18, 19, 22-24}. Los pacientes que se han tratado con tales combinaciones las han tolerado muy bien. Seguidamente se detallan los principales resultados clínicos en las enfermedades para las que se ha registrado.

Tumores avanzados de cabeza y cuello

Los ensayos (fases I y II) para la evaluación de las dosis y el efecto terapéutico del nimotuzumab en tumores avanzados de cabeza y cuello, efectuados en Cuba y Canadá, demuestran que, si se combina con radioterapia, incrementa el porcentaje de respuesta objetiva entre 70 y 100 %, en comparación con la respuesta objetiva de la terapia radiactiva, que es de 30 a 40 %^{10, 25}.

Para confirmar la eficacia del nimotuzumab en pacientes con tumores irreseccables avanzados de cabeza y cuello de nuevo diagnóstico, se efectuaron tres estudios comparativos, controlados y aleatorizados^{16-18, 26}.

En un primer ensayo en Cuba, se evaluó la combinación de nimotuzumab con radioterapia, frente a la radioterapia más placebo. La tasa de respuesta en los pacientes que recibieron nimotuzumab y radioterapia fue de 59.5 %, significativamente superior al valor en aquellos que recibieron radioterapia y placebo, que fue de 34.2 % (prueba exacta de Fisher, $p = 0.038$). Hubo un incremento significativo de la supervivencia de los sujetos tratados con nimotuzumab (Mediana: 12.5 meses), en comparación con el grupo que recibió placebo (Mediana: 9.5

meses), según la prueba estadística de Harrington-Fleming ($p < 0.05$). En el subgrupo de pacientes con alta expresión de EGFR (3+), de peor pronóstico, hubo un beneficio aún mayor en aquellos que recibieron nimotuzumab: 19.6 meses de supervivencia, en contraste con el grupo que solo recibió radioterapia: 6.4 meses ($p < 0.05$)¹⁶.

En el segundo ensayo, aleatorizado, efectuado en la India, se evaluó el efecto del nimotuzumab combinado con radioterapia y quimiorradioterapia (QRT). La tasa de respuesta objetiva en los grupos que recibieron nimotuzumab en combinación con radioterapia fue del 76 %, y del 100 % en los que recibieron nimotuzumab en combinación con QRT. En los otros dos grupos de pacientes que recibieron solo radioterapia y QRT, la tasa de respuesta objetiva fue del 40 y 76 %, respectivamente. Tales diferencias fueron estadísticamente significativas. La adición del AcM a la radioterapia y a la QRT también incrementó significativamente la supervivencia, que se estimó en una Mediana de 49.4 meses en comparación con 16.4 meses, en aquellos que solo recibieron radioterapia y la QRT convencional (riesgo de muerte, HR: 0.517)^{17, 18}. La tasa de supervivencia a 48 meses, fue significativamente superior en los dos grupos de pacientes: 47 % en el que recibió nimotuzumab y QRT, frente a 21 % en el grupo que recibió QRT. Mientras que la tasa de supervivencia en el grupo que recibió nimotuzumab y radioterapia fue de 34 %, en comparación con el grupo de pacientes tratados con radioterapia convencional, que fue del 13 %²⁷.

Un tercer ensayo en pacientes con tumores avanzados de nasofaringe, en China, evaluó el empleo del nimotuzumab en combinación con radioterapia. La tasa de respuesta objetiva a las 17 semanas del tratamiento fue del 90.6 %; y del 51.5 %, en el grupo tratado solo con radioterapia. Posteriormente se estudió la evolución de los pacientes, y el grupo de pacientes que recibió el tratamiento combinado de nimotuzumab y radioterapia tuvo una supervivencia de 3 años: 84.3 %; en comparación con el grupo tratado solo con radioterapia, que fue 77.6 % ($p < 0.05$)²⁶.

Experiencia pos comercial en la indicación de tumores avanzados de cabeza y cuello

Se realizó un estudio clínico observacional, en Cuba, para evaluar el tratamiento combinado de nimotuzumab y radioterapia, y de nimotuzumab y QRT, en pacientes con tumor avanzado de cabeza y cuello. En este estudio se estimó una tasa de supervivencia a 48 meses del 62 %²⁸. En un análisis de supervivencia según el número de dosis de nimotuzumab recibidas, se observó que los pacientes que recibieron solamente el tratamiento de inducción (6 dosis) alcanzaron una Mediana de supervivencia de 12.3 meses²⁹. Ese tiempo fue equivalente al descrito en estudios previos a su registro, en los que se aplicó un régimen terapéutico idéntico, de solo 6 dosis en combinación con radioterapia (12.5 meses y 14.4 meses)^{16, 18}. En los pacientes a quienes se les continuó el tratamiento del monoclonal como mantenimiento más allá de 6 dosis no se alcanzó la Mediana²⁹. Este resultado sirvió de fundamento para proponer la extensión de la posología del nimotuzumab como mantenimiento.

Un estudio posterior al registro (fase IV), en Cuba, evalúa la terapia combinada del AcM con radioterapia y quimioterapia, así como la terapia de mantenimiento. En el análisis final se estimó una mediana de supervivencia para el grupo de nimotuzumab y radioterapia de 24.9 meses, mientras que la combinación del AcM con QRT concurrente fue de 32.5 meses (comunicación personal con Piedra P, Nimomeeting 2012).

Otro estudio posterior al registro (fase IV), en Cuba, evalúa la terapia combinada del AcM con radioterapia y quimio-

terapia, así como la terapia de mantenimiento. En el análisis final se estimó una mediana de supervivencia para el grupo de nimotuzumab y radioterapia de 12.62 meses, mientras que la combinación del AcM con QRT concurrente fue de 24.39 meses (Vega A, Nimomeeting 2018).

En términos de supervivencia, estos estudios en población abierta confirman la efectividad de la combinación de nimotuzumab con la radioterapia convencional en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello; y sustentan que como terapia de mantenimiento contribuye también al beneficio clínico.

Materiales y métodos

En la Tabla 1 se dispone de 10 ensayos clínicos terminados, de estos se rechazan 5 por ser ensayos fase I/II, que tienen como objetivo definir las condiciones de experimentación, y 3 por ser fase IV, o sea no tener un brazo de contraste o control y uno controlado con quimioterapia solamente. En la Tabla 2 se presentan 4 estudios clínicos en curso. Este proceso es recortado por los criterios PRISMA que pueden ser consultados en¹⁵, ver Figura 1. Se incluyen finalmente 3 ensayos controlados: EC055 Fase II/III de Cuba y Fase II y Fase III de India. Al final se obtiene que el tamaño de la población total de estos cuatro ensayos es de 688 pacientes⁴⁹⁻⁵⁵.

Número de estudio Ubicación	Fase	Dosis de Nimotuzumab	Agente (s) de estudio	Número de Pacientes Tratamiento/Dosis
IIC RD EC-040 (Cuba)	I/II	50, 100, 200, or 400 mg	RT + nimotuzumab	3/50 mg 4/100 mg 3/200 mg 4/400 mg
IIC RD EC-046 (Cuba)	I/II	200 or 400 mg	RT + nimotuzumab	5/200 mg 5/400 mg
IIC RD EC-076 (Cuba)	I	200 or 400 mg	RT + nimotuzumab	5/200 mg 5/400 mg
YMB-1000-004 (Canada)	I/II	100 or 200 mg	RT + nimotuzumab	14/100 mg 17/200 mg
IIC RD EC-055 (Cuba)	II/III	200 mg	RT ± nimotuzumab	54/RT + nimotuzumab, 52/RT + placebo
hR3/SCCHN/001/IND (India)	II	200 mg	QT ± RT ± nimotuzumab	23/ RT + cisplatin + nimotuzumab, 23/RT + cisplatin, 23/RT + nimotuzumab, 23/RT alone
CLG16/BIO009/SCCHN/h-R3/2006 (India)	IV	200 mg	QT/RT + nimotuzumab; QT + nimotuzumab, RT + nimotuzumab, Nimotuzumab alone	105/QT/RT+nimotuzumab 25/RT + nimotuzumab, 19/QT + nimotuzumab, 1/nimotuzumab alone
IIC RD EC-0113 (Cuba)	IV	200 mg	QT/RT + nimotuzumab, QT + nimotuzumab, RT + nimotuzumab, Nimotuzumab alone	152/QT/RT+nimotuzumab 58/QT + nimotuzumab, 45/RT + nimotuzumab, 131/nimotuzumab alone
M9/CIMAB/AEC-04 (Cuba)	IV	200 mg	QT/RT + nimotuzumab	105/QT/RT+nimotuzumab 32/QT + nimotuzumab, 20/RT + nimotuzumab, 68/nimotuzumab alone
PL 013 (Cuba)	I	200 mg	QT+RT+nimotuzumab	17 nimo+QT+RT

Tabla 1. Ensayos clínicos terminados con Nimotuzumab en tumores avanzados de cabeza y cuello.

Leyenda: RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia, QT+RT: Quimioradioterapia
 IIC RD-EC040 (RPCEC00000071), IIC RD-EC0113 (RPCEC00000089), PL013 N-QRT-CC (RPCEC00000241), M9/CIMAB/AEC-4 (RPCEC00000145).

Número de estudio Ubicación	Fase	Dosis de Nimotuzumab	Terapia Combinada	Incluidos /No. de Pacientes a ser Incluidos
IB/NCCS-01 (Singapore)	I	200 mg	QT/RT + nimotuzumab	37/37
IIC RD EC-0137 (Cuba)	II	200 mg	QT/RT ± nimotuzumab	35/172
IHN01 (Singapore)	III	200 mg	QT/RT ± nimotuzumab	360/420
Nimotuzumab/SCC HN/2010 (India)	III	200 mg	QT/RT + nimotuzumab	468/536

Tabla 2. Ensayos clínicos en curso con Nimotuzumab en tumores avanzados de cabeza y cuello.

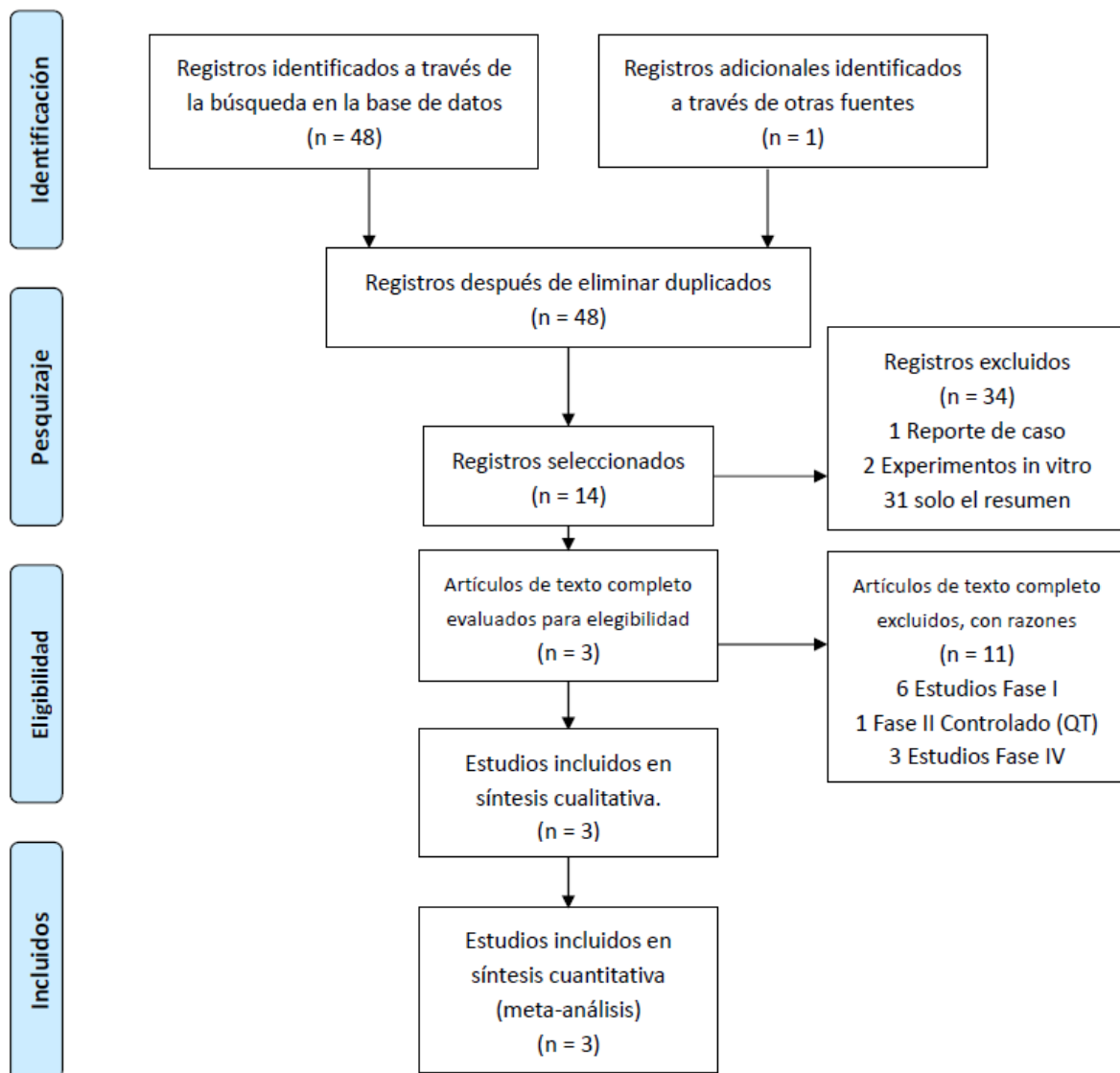


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA para el proceso de selección de los estudios con Nimotuzumab.

Resultados y discusión

En esta sección se resumirán los resultados obtenidos de la aplicación de los modelos a cada ensayo de forma independiente, y posteriormente se unirán buscando el tamaño de efecto combinado. Para realizar el meta-análisis se utilizó el sistema Review Manager 5.3 Versión: 5.3.5 y los métodos plan-

teados¹⁵. Se asume el modelo de efectos fijos, pues se dispone de los datos individuales de cada ensayo¹⁷.

En la Figura 2 se muestran los resultados de HR y su intervalo de confianza del 95%. Hay dos indicadores de que el efecto combinado es favorable a la combinación Nimotuzu-

mab+QRT: el p-valor, que se encuentra por debajo de 0.05, y el z-valor, que es mayor en módulo que 1.96 que es el valor crítico de admisión, o sea el valor que marca la región donde el efecto no es significativo. Se muestran los resultados del Forest Plot, de la prueba de heterogeneidad el valor de I^2 y su intervalo de confianza que corrobora los resultados anteriores.

El ensayo de mayor peso 61.5% es el EC055, por la consistencia de los datos. Se chequeó la heterogeneidad según los criterios Cochrane³⁵. Se puede concluir parcialmente que el efecto es favorable al Nimotuzumab, pues el diamante (que representa el efecto combinado y sus intervalos de confianza) no atraviesa la hipótesis nula.

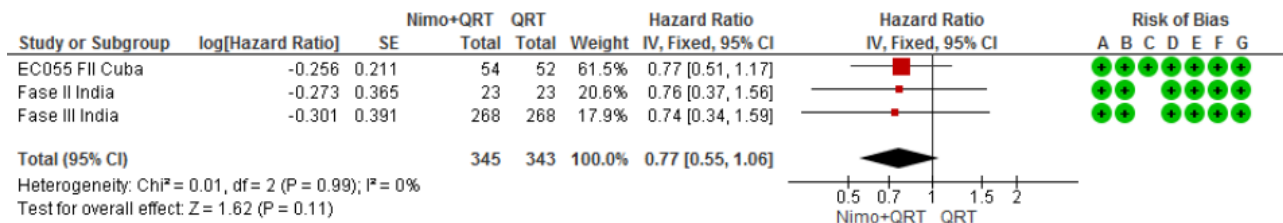
En la Figura 3 se muestra el análisis de sensibilidad, necesario para revelar cuál es el estudio más discordante. En la misma aparece el HR y su intervalo de confianza al 95% omitiendo cada uno de los ensayos, así como la estimación combinada de todos los estudios a la vez. Se presentan los resultados del Forest Plot que corrobora los resultados anteriores.

En esta salida de Review Manager 5.3 Versión: 5.3.5 es posible observar que el estudio que más difiere de los demás es el EC055, pues es el que tiene mayor peso (61.5%).

En la Figura 4 se muestra el análisis acumulativo, necesario para revelar cuál es el estudio más discordante. En la misma aparece el HR y su intervalo de confianza al 95% añadiendo cada uno de los ensayos, así como la estimación combinada de todos los estudios a la vez. Se presentan los resultados del Forest Plot que corrobora los resultados anteriores.

En esta salida de Review Manager 5.3 Versión: 5.3.5 es posible observar que cuando se incluye toda la evidencia acumulada a favor del Nimotuzumab+QRT es cuando el p-valor es más pequeño y el rombo se separa más del HR=1.

Por último, se puede apreciar que a través del gráfico Funnel Plot que prácticamente no existe sesgo de publicación, pues el último estudio incluido ya se encuentra publicado³⁷. Figura 5.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 2. Forest plot para el modelo de efectos fijos.

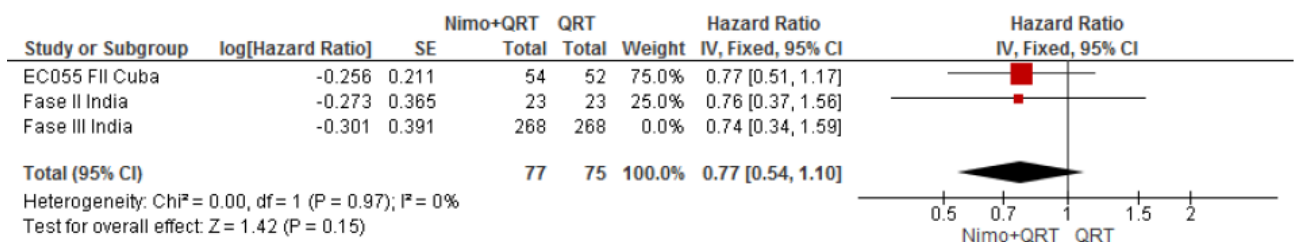
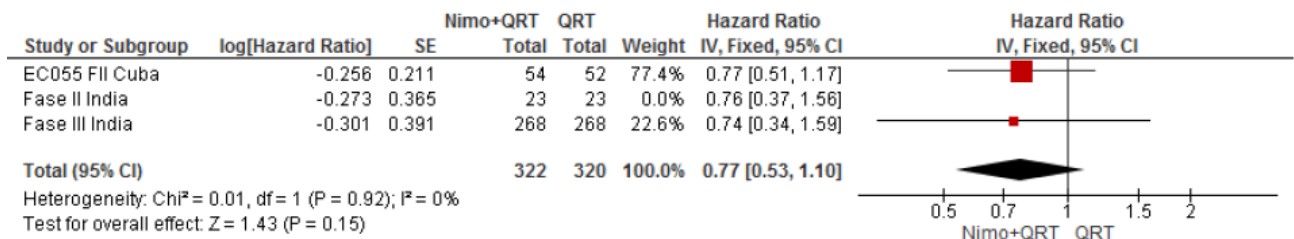
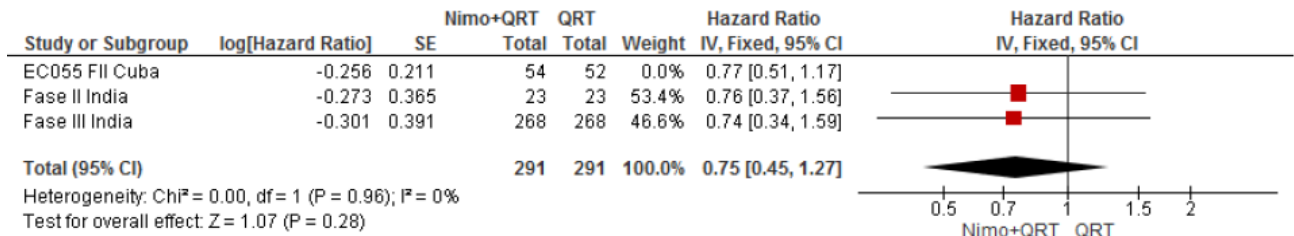


Figura 3. Análisis de sensibilidad.

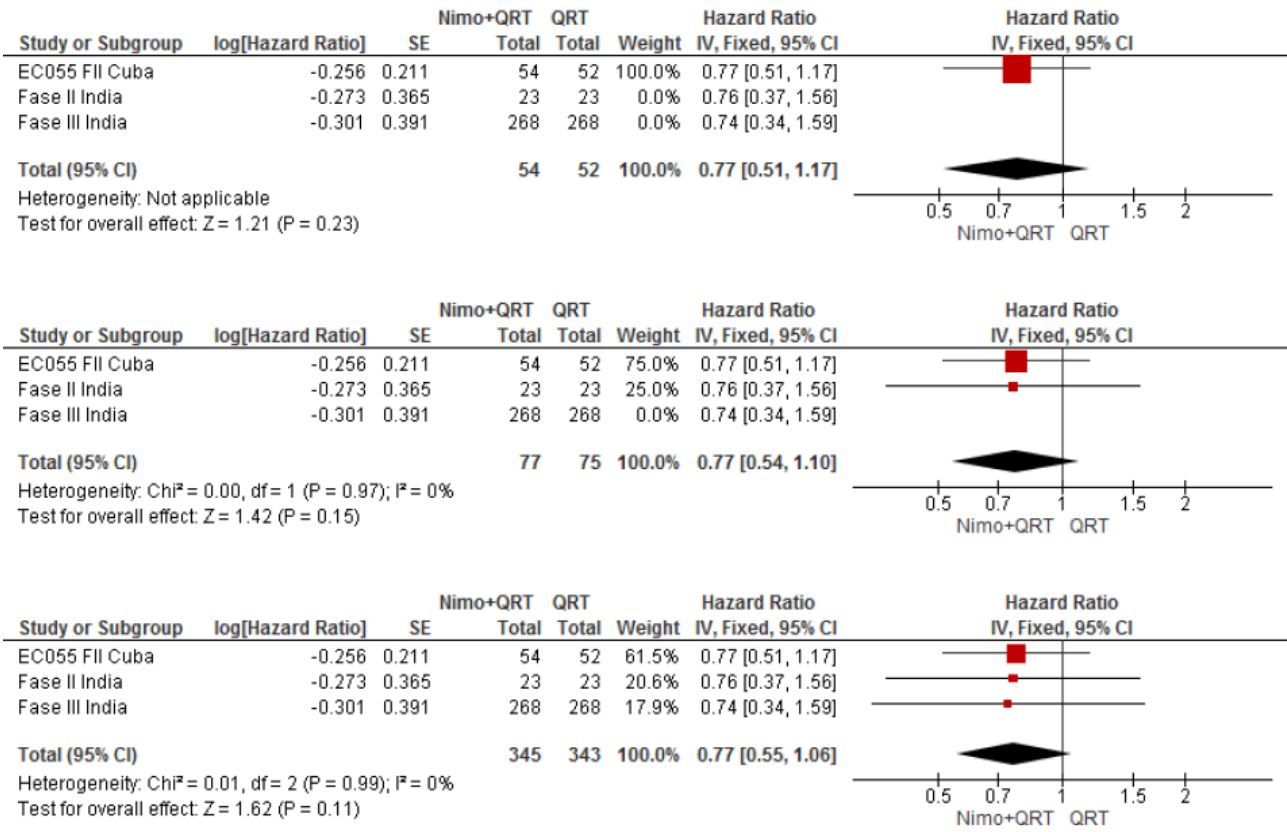


Figura 4. Análisis acumulativo.

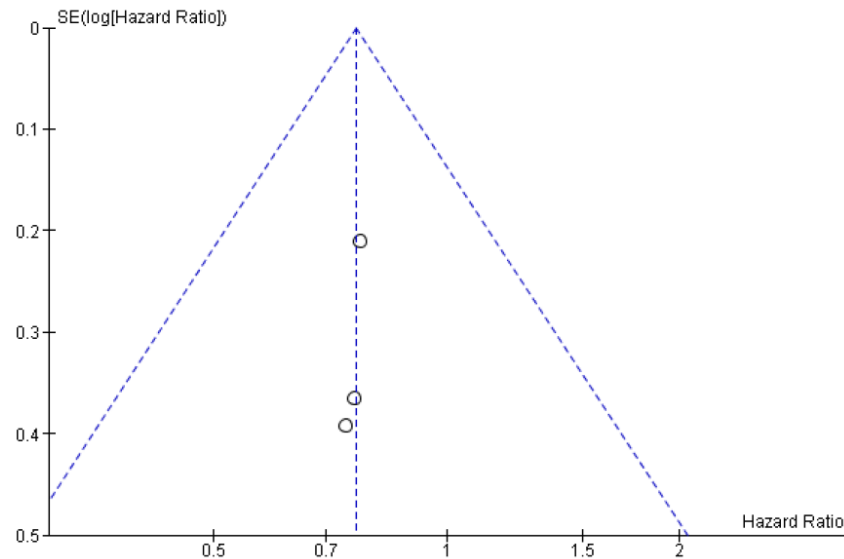


Figura 5. Sesgo de Publicación.

Conclusiones

El nimotuzumab es un novedoso AcM humanizado con efecto antitumoral, que trasciende por el aumento de la supervivencia de los pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, demostrado por estudios controlados y en la práctica médica. Su perfil de seguridad supera los de otros anticuerpos monoclonales anti-EGFR, lo cual favorece su uso combinado con otras terapias convencionales, su uso como medicamento de mantenimiento prolongado y en poblaciones vulnerables como ancianos y niños.

Sus potencialidades terapéuticas en tumores de origen epitelial, garantizan la continuidad de los actuales estudios de seguridad y eficacia en varias enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating in-cisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962; 237:1555-62.
2. Cowley GP, Smith JA, Gusterson BA. Increased EGF receptors on human squamous carcinoma cell lines. *Br J Cancer.* 1986;53(2):223-9.
3. Ciardiello F, Tortora G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer.* 2003;39(10):1348-54.
4. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene.* 2000;19(56):6550-65.

5. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with Recurrente y/o metastasico squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2659-65.
6. Agulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Med Oncol*. 2012; 29(4):2481-91.
7. Mateo C, Moreno E, Amour K, Lombardero J, Harris W, Perez R. Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the epidermal growth factor receptor: recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology*. 1997;3(1):71-81.
8. Prieto Y, Rojas L, Hinojosa L, González I, Aguiar D, de la Luz K, et al. Towards the molecular characterization of the stable producer phenotype of recombinant antibody-producing NSO myeloma cells. *Cytotechnology*. 2011;63(4):351-62.
9. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, Viloria-Petit A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer*. 2002;101(6):567-75.
10. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2004; 22(9):1646-54.
11. Crombet T, Pérez R, Lage A, Osorio M, Cruz T. Anticuerpo monoclonal humanizado h-R3: un nuevo concepto terapéutico para el tratamiento del cáncer avanzado. *Biotechnol Apl*. 2003;20(1):33-51.
12. Diaz Miqueli A, Blanco R, Garcia B, Badia T, Batista AE, Alonso R, et al. Biological activity in vitro of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies with different affinities. *Hybridoma*. 2007;26(6):423-31.
13. Diaz Miqueli A, Rolff J, Lemm M, Fichtner I, Perez R, Montero E. Radiosensitisation of U87MG brain tumours by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Br J Cancer*. 2009; 100(6):950-8.
14. Akashi Y, Okamoto I, Iwasa T, Yoshida T, Suzuki M, Hatashita E, et al. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer*. 2008; 98(4):749-55.
15. Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, Melarkode R, Montero E, Nair P. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naive head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther*. 2010;10(7):673-81.
16. Rodriguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, Muchuli CR, Bilbao MA, Vinageras EN, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(5):343-9.
17. Rojo F, Gracias E, Villena N, Cruz T, Corominas JM, Corradino I, et al. Pharmacodynamic trial of nimotuzumab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a SENDO Foundation study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(8): 2474-82.
18. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *mAbs*. 2009;1(1):41-8.
19. Zhao XY, Guo Y, Zhu YX, Wang Y, Zhu GP, Hu CS, et al. Clinical analysis of nimotuzumab plus cisplatin and fluorouracil regimen as induction treatment in resectable head and neck squamous cell carcinoma. *Chinese J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2012;47(7):536-9.
20. Crombet T, Torres L, Neninger E, Catala M, Solano ME, Perera A, et al. Pharmacological evaluation of humanized anti-epidermal growth factor receptor, monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer. *J Immunother*. 2003;26(2):139-48.
21. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Registro sanitario de medicamentos. La Habana: Cecmed. c2012[cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://www.cecmec.com/Pages/RegSan.htm>
22. Meng J, Gu QP, Meng QF, Zhang J, Li ZP, Si YM, et al. Efficacy of nimotuzumab combined with docetaxel-cisplatin-fluorouracil regimen in treatment of advanced oral carcinoma. *Cell Biochem Biophys*. 2014;68(1):181-4.
23. Yan S, Jiang X, Yang J, Yan D, Wang YX. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma and combined capecitabine and nimotuzumab treatment for lung metastases in a liver transplantation recipient: a case experience of sustained complete response. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012; 27(8):519-23.
24. Verduzco-Rodriguez L, Aguirre-Gonzalez EH, Verduzco-Aguirre HC. Durable complete response induced by paclitaxel-nimotuzumab-methotrexate chemotherapy in a patient with metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011;4(4):182-4.
25. Winquist E, Nabid A, Sicheri D, Ganguly P, Venkatesan V, Schneider K, et al. A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT) [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:91a.
26. Huang XD, Yi JL, Gao L, Xu GZ, Jin J, Yang WZ, et al. Multi-center phase II clinical trial of humanized anti-epidermal factor receptor monoclonal antibody h-R3 combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2007;29(3):197-201.
27. Babu K, Joseph B, Vidyasagar MS, Bonanthaya R, Pasha CT, Bapsy PP, et al. An open-label, randomized, study of h-R3mAb (nimotuzumab) in patients with advanced (stage III or IVa) squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Four-year survival results from a phase IIb study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(15 Suppl):428s.
28. Piedra P, Morejón O. Report of the Fifth Nimotuzumab Global Meeting. *Biotechnol Apl*. 2010;27(1):56-61.
29. Piedra P, Saurez G, Barroso M, Ledón N. Observational clinical study in patients with advanced stage epithelial tumors treated with nimotuzumab [Abstract]. *Can J Clin Pharmacol*. 2010;17(1):e234.
30. Centro de Inmunología Molecular. Estudio de toxicidad local de nimotuzumab en conejos. La Habana: Centro de Investigación de Evaluaciones Biológicas (CIEB); 1997.
31. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). c2013. Geneva: WHO [cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://apps.who.int/ictpr/search/en/>
32. Arteaga ME, Ledon N, Casaco A, Pardo B, Garcia M, Boleda M, et al. Systemic and skin toxicity in Cercopithecus aethiops sabaeus monkeys treated during 26 weeks with a high intravenous dose of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody Nimotuzumab. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(9):1390-5.
33. Arteaga-Perez ME, Maceira M, Casaco A, Hernandez-Sosa O, Bada-Barro AM, Leon-Goni A, et al. Multiple dose toxicity study of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 intravenously administered to Cercopithecus aethiops sabaeus monkeys. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23(5):219-27.
34. Cimamer (nimotuzumab). Resumen de las características del producto. Habana: CIMAB S. A. c2013 [cited 2013 Dec 4]. Available from: http://www.cecmec.com/Pages/RCP_Med.htm
35. Boland WK, Bebb G. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(9):1199-206.
36. Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, Yang E, Gracia E, Iznaga N, et al. Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: a contribution to explain antibody clinical profile. *Cancer Biol Ther*. 2011;11(4):373-82.
37. Patil VM et al. A randomized phase 3 trial comparing nimotuzumab plus cisplatin chemoradiotherapy versus cisplatin chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2019. DOI: 10.1002/cncr.32179.

Received: 12 diciembre 2019

Accepted: 15 enero 2020