

Nimotuzumab combinado con un esquema de quimioterapia GEMOX en pacientes con cáncer pancreático avanzado

Mayté Lima-Pérez^{1*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Jorge Luis Soriano-García ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Masiel González-Meisozo ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Raidel Rodríguez-Barrios ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4611-1342>

Yenisleidy Vals-Machado ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4082-5982>

Carlos Domínguez-Álvarez ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

Dunia Morales-Morgado ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Vilma Fleites-Calvo ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Iván Ramón-Concepción ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Noyde Batista-Albuerne ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

email: mayte.lima@infomed.sld.cu

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado, tratados con Nimotuzumab combinado con un esquema de quimioterapia GEMOX, atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras entre 2013 y 2019 (n=118), cuyo objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento y la supervivencia global según variables clínicas, histopatológicas y tratamiento. Se utilizó método chi-cuadrado para la asociación de variables. Se evaluó la supervivencia global por el método de *Kaplan Meier* y se utilizó la prueba de Log-Rank y Breslow para la comparación de las curvas, con valor $p < 0.05$. La tasa de control de la enfermedad fue 44,9. La mediana de supervivencia fue de 13,8 meses (IC95%:11,7-15,8). Las variables estadísticamente significativas asociadas con mayor respuesta al tratamiento y supervivencia fueron: no hábitos tabáquicos; índice plaquetas-linfocitos por debajo de 200; tumores primarios T2-T3, de localización predominantemente en cabeza pancreática; no presencia de metástasis al diagnóstico y más de seis dosis de quimioterapia o Nimotuzumab. Los pacientes con clasificación de bajo peso y albúmina sérica baja tuvieron peor supervivencia ($p < 0.05$). En 42 pacientes se realizó una segunda línea de quimioterapia y se obtuvo supervivencia de 17,4 meses (IC95%:13,5-21,4). Las toxicidades clasificadas como grado 3-4 se reportaron en 27 pacientes (22,9%), las más frecuentemente observadas fueron: neuropatía (14,4%), neutropenia (10,2%) y trombopenia (9,3%). En condiciones de práctica clínica, con el Nimotuzumab combinado con quimioterapia GEMOX se obtuvieron óptimas tasas de control de la enfermedad y supervivencia con buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Nimotuzumab; cáncer pancreático; quimioterapia; análisis de supervivencia.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) es un importante problema de salud y representa la cuarta causa de muerte por cáncer, con más de 100.000 muertes anuales en países occidentales. Su incidencia es muy similar a la mortalidad. En Estados Unidos, la incidencia aumentó en 10 años debido al incremento de la prevalencia de la obesidad, el envejecimiento poblacional y otros factores desconocidos, mientras que las tasas de mortalidad se han mantenido prácticamente sin cambios.⁽¹⁾ En Europa,

el CP es el séptimo más frecuente en incidencia, y en 2016, se situó entre las 10 primeras causas de muerte en ambos sexos.⁽¹⁾ En Cuba, se encuentra entre las primeras 15 localizaciones de incidencia de cáncer y la novena en mortalidad.⁽²⁾

El CP es una enfermedad con un mal pronóstico. La supervivencia a 5 años es inferior al 5% debido, fundamentalmente, a que más del 80% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, no subsidiarios de tratamiento quirúrgico curativo. La mayoría de los pacientes con CP desarrollan una enfermedad localmente

* Especialista de Segundo Grado en Oncología. Profesor e Investigador Auxiliar. Máster en Oncología Digestiva. Jefe de hospitalización del Servicio de Oncología y coordinadora de la Unidad Funcional de Tumores Digestivos del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

avanzada o metastásica durante una fase asintomática del tumor. A diferencia de otros cánceres, que han mejorado la supervivencia en las últimas décadas, el pronóstico de esta enfermedad no ha mejorado en los últimos 20 años y su incidencia y alta mortalidad se han mantenido prácticamente constantes.⁽³⁾

La piedra angular del tratamiento en etapas avanzadas ha sido la quimioterapia. Pocos citostáticos han demostrado ser activos en el tratamiento de esta neoplasia maligna y la quimioterapia basada en gemcitabina ha sido la más utilizada, aunque con modestos beneficios en la supervivencia o calidad de vida.⁽⁴⁾ La quimioterapia combinada con gemcitabina mejora significativamente la supervivencia general en comparación con la monoquimioterapia en pacientes con CP avanzado, pero también aumenta los eventos adversos. El efecto quimioterapéutico no solo depende del plan terapéutico, sino también del estado de salud del paciente, el estado fisiológico individual y los exámenes de laboratorio.^(4,5)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) parece desempeñar un papel particularmente importante en la carcinogénesis de cánceres humanos, incluido el CP. La sobreexpresión del EGFR y su ligando se detecta en el 60% de los casos de CP y se correlaciona con incremento de metástasis, disminución de supervivencia, mal pronóstico y resistencia al tratamiento.⁽⁶⁾ El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-EGFR con cuya aplicación se han documentado mejoras en la tasa de respuesta tumoral y supervivencia en pacientes con CP, además de demostrarse, en estudios clínicos, que la combinación de Nimotuzumab con la quimioterapia con gemcitabina es eficaz, segura y bien tolerada.^(7,8) El objetivo del presente trabajo es evaluar la respuesta al tratamiento y supervivencia global (SV), en pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado, tratados con Nimotuzumab combinado con quimioterapia con esquema GEMOX, en la práctica clínica del mundo real.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico de CP avanzado, atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HHA), en el período de enero 2013 hasta diciembre de 2019. El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico de CP en estadios avanzados e irresecables (n=249). La muestra

incluida en el estudio debió cumplir con los criterios de selección: edad >18 años, diagnóstico confirmado cito/histológico de adenocarcinoma ductal, haber sido discutida su conducta en el grupo multidisciplinario, que recibieran tratamiento de quimioterapia con esquema GEMOX (ver más adelante) combinado con Nimotuzumab y adecuado seguimiento. La muestra quedó constituida por 118 pacientes. No se incluyeron 131 pacientes debido a que recibieron solo tratamiento paliativo (n=39), quimioterapia con otros esquemas (n=88) y cuatro pacientes que una vez diagnosticados y tomada la decisión terapéutica, abandonaron antes de iniciar el tratamiento propuesto.

Se realizaron los estudios de extensión, estadificación y confirmación diagnóstica, acorde al protocolo de actuación para esta enfermedad neoplásica aprobado en el hospital. Se realizaron el examen clínico, los exámenes hematológicos y hemoquímicos, ecografía (ultrasonido) abdominal/pélvica, rayos x de tórax y tomografía axial computarizada (TAC) torácica, abdominal y pélvica (simple y contrastada) en todos los pacientes. La laparoscopia se realizó para detectar pequeños nódulos peritoneales y hepáticos e identificar los pacientes con enfermedad irresecable. La colangiografía retrógrada endoscópica solo se realizó en casos de obstrucción completa o estenosis del conducto pancreático (con ictericia) para la colocación de una endo-prótesis. La confirmación cito o histopatológica, guiada o no por ecografía y TAC, se realizó en todos los casos de la serie.

Plan de tratamiento

Una vez realizada la estadificación, el paciente se valoró en la consulta multidisciplinaria de la Unidad Funcional de Tumores Digestivos del HHA. Cuando en la discusión colectiva se declaró que el paciente era irresecable y que no era tributario de tratamiento local (cirugía o radioterapia) con intención curativa, se decidió aplicar la quimioterapia que se determinó sobre la base de los factores siguientes: estado general, función de órganos vitales, enfermedades asociadas, posibilidad de adherencias al tratamiento propuesto, preferencias del paciente y la tolerancia que pudiera tener. El esquema de quimioterapia GEMOX consistió en infusión intravenosa de gemcitabina (1.000 mg/m²) días 1 y 8 y la infusión de oxaliplatino (85 mg/m²) día 1, cada 3 semanas, por ocho ciclos. El Nimotuzumab (200 mg) se administró por vía intravenosa, cada 14 días, hasta que las condiciones del enfermo lo permitiesen, a juicio del médico tratante.

La evaluación de respuesta se realizó según los criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1). Se evaluó a las 8 semanas del comienzo de la quimioterapia. Los pacientes que fallecieron antes del periodo establecido para la primera evaluación se consideraron como progresores.

En caso de realizarse la necropsia, se tomó como respuesta el resultado de la misma y como fecha de evaluación, la del fallecimiento. A los efectos prácticos, se agruparon bajo el término de índice de control de la enfermedad, los pacientes que alcanzaron respuesta parcial o estabilización de la misma. La toxicidad se evaluó utilizando la clasificación NCI-CTC-AE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, por sus siglas en inglés).

Procedimientos para el análisis de la información

Se revisaron las historias clínicas y planillas de tratamiento de los pacientes diagnosticados y tratados por CP. Se confeccionó una base de datos en programa Excel que se procesó con la ayuda del paquete estadístico SPSS-v.20.0. Se emplearon medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes, además de la prueba estadística chi-cuadrado de Pearson (χ^2) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables. Se estimó la probabilidad de SV mediante el empleo del método de *Kaplan Meier*. Para la comparación de las diferentes curvas se empleó la prueba de Log-Rank y Breslow. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

Aspectos éticos

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de los mismos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación del HHA.

Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento y forman parte del protocolo de actuación asistencial de atención a esta enfermedad, con el consentimiento informado asistencial. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado al paciente específicamente para esta investigación.

Resultados

Los síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico de la enfermedad fueron: ictero, dolor abdominal y pérdida de peso en 40,7%, 26,3% y 23,7% del total de pacientes, respectivamente. Las comorbilidades asociadas más frecuentemente referidas por los enfermos fueron la hipertensión en el 59,3% y la diabetes mellitus en 38,1%. Un 25,4% de los pacientes presentaron ambas enfermedades. La respuesta al tratamiento (índice de control de enfermedad) de Nimotuzumab combinado con quimioterapia con esquema GEMOX fue de 44,9% (respuesta parcial y enfermedad estable, con 16,1% y 28,8%, respectivamente).

La Tabla 1 muestra la respuesta al tratamiento según las variables relacionadas con el paciente, las cuales reflejan un predominio del sexo masculino, de los mayores de 60 años de edad, del color de piel blanca, ECOG (escala de la Eastern Cooperative Oncology Group, por sus siglas en inglés) 1 y los hábitos tabáquicos. La mayoría de los pacientes presentaron índices de masa corporales, neutrófilos-linfocitos, plaquetas-linfocitos y niveles de albúmina séricas en rangos de normalidad. Solo el hábito tabáquico y el índice de plaquetas-linfocitos tuvieron una significación estadística en relación con la respuesta al tratamiento ($p < 0,05$).

Fueron más frecuentes los pacientes con tumores clasificados como T4, con mayor compromiso de la cabeza pancreática, moderadamente diferenciados, con ganglios regionales positivos y con enfermedad metastásica al diagnóstico. Solo el 38,1% de los pacientes presentaron valores de antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19,9) por encima de 20 veces el límite superior normal. La mayoría de los pacientes recibieron dosis inferiores al 75% de lo planificado en la quimioterapia, sin embargo, el 77,1% recibió seis o más dosis de Nimotuzumab. Las variables relacionadas con peor respuesta y significación estadística fueron los tumores clasificados como T4, en cuerpo-cola pancreático, con enfermedad metastásica y haber recibido menos dosis de quimioterapia y Nimotuzumab (Tabla 2).

La mediana de supervivencia fue de 13,8 meses (IC95%:11,7-15,8). La Tabla 3 muestra una mayor SV y estadísticamente significativa para aquellos pacientes sin antecedentes tabáquicos, con índice de masa corporal normal o sobrepeso, niveles de albúmina sérica normales e índice plaquetas-linfocitos por debajo de 200.

Tabla 1. Respuesta al tratamiento según variables relacionadas con el paciente (n=118).

Característica	n (%)	Índice de Control de la Enfermedad (ICE) RC + RP + EE (%)	Progresión (%)	x²
Edad				
≤ 60 años	69 (58,5)	34 (49,3)	35 (50,7)	0,173
> 60 años	49 (41,5)	19 (38,8)	30 (61,2)	
Sexo				
Masculino	72 (61,0)	30 (41,7)	42 (58,3)	0,243
Femenino	46 (39,0)	23 (50,0)	23 (50,0)	
Color de la piel				
Blanca	71 (60,2)	34 (47,9)	37 (52,1)	0,272
No Blanca	47 (39,8)	19 (40,4)	28 (59,6)	
Hábito tabáquico (IPA>300)				
No	39 (33,1)	23 (59,0)	16 (41,0)	0,025
Sí	79 (66,9)	30 (38,0)	49 (62,0)	
Escala ECOG				
0	33 (18,0)	16 (48,5)	17 (51,5)	0,664
1	68 (57,6)	31 (49,6)	37 (54,4)	
2	17 (14,4)	6 (35,3)	11 (64,7)	
Índice de masa corporal				
≤18,5 kg/m ²	15 (12,7)	3 (20,0)	12 (80,0)	0,107
18,5-24,9 kg/m ²	66 (55,9)	33 (50,0)	33 (50,0)	
>25 kg/m ²	37 (31,4)	17 (45,9)	20 (54,1)	
Albúmina sérica				
≤ 35 g/L	28 (23,7)	11 (39,3)	17 (60,7)	0,321
> 35 g/L	90 (76,3)	42 (46,7)	48 (53,3)	
Índice neutrófilo-linfocito				
≤ 3	81 (68,6)	40 (49,4)	41 (50,6)	0,106
> 3	37 (31,4)	13 (35,1)	24 (64,9)	
Índice plaqueta-linfocito				
≤ 200	81 (68,6)	43 (53,1)	38 (46,9)	0,007
> 200	37 (31,4)	10 (27,0)	27 (73,0)	

ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group, por su siglas en inglés; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; x²: chi cuadrado; IPA: índice de paquete de cigarrillos anual.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento según variables relacionadas con el tumor y tratamiento (n=118).

Característica	n (%)	Índice de Control de la Enfermedad (ICE) RC + RP + EE (%)	Progresión (%)	x ²
Tumor (T)				
T2-T3	57 (48,3)	31 (54,4)	26 (45,6)	0,035
T4	61 (51,7)	22 (36,1)	39 (63,9)	
Ganglios regionales (N)				
Negativos	29 (24,6)	14 (48,3)	15 (51,7)	0,418
Positivos	89 (75,4)	39 (43,8)	50 (56,2)	
Metástasis (M)				
No	51(43,2)	35 (68,6)	16 (31,4)	0,001
Sí	67(56,8)	18 (26,9)	49 (73,1)	
Localización predominante del tumor primario en el páncreas				
Cabeza	82 (69,5)	43 (52,4)	39 (47,6)	0,001
Cuerpo o cola	36 (30,5)	10 (27,8)	26 (72,2)	
Extensión de la enfermedad al diagnóstico				
LA	51 (43,2)	35 (68,6)	16 (31,4)	0,001
Metastásico	37 (31,4)	9 (24,3)	28 (75,7)	
LA y metastásico	30 (25,4)	9 (30,0)	21(70,0)	
Grado de diferenciación				
BD	20 (16,9)	12 (60,0)	8 (40,0)	0,073
MD	75 (63,6)	35 (46,7)	40 (53,3)	
PD	23 (19,5)	6 (26,1)	17 (73,9)	
Marcador tumoral CA 19,9 (rango: hasta 37 U/L)				
Hasta 740 U/L (20 x LSN)	73 (61,9)	38 (52,1)	35 (47,9)	0,544
> 740 U/L	45 (38,1)	15 (33,3)	30 (66,7)	
Número de ciclos de quimioterapia				
< 6	66 (55,9)	22 (33,3)	44 (66,7)	0,004
≥ 6	52 (44,1)	31 (59,6)	21 (40,4)	
Número de dosis de Nimotuzumab				
< 6	27 (22,9)	6 (22,2)	21 (77,8)	0,006
≥ 6	91 (77,1)	47 (51,6)	44 (48,4)	

BD: bien diferenciado; MD: moderadamente diferenciado; PD: poco diferenciado; CA 19,9: antígeno carbohidratado 19-9; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; LA: localmente avanzado o irresecable; LSN: límite superior normal; x²: chi cuadrado.

Tabla 3. Supervivencia según variables relacionadas con el paciente (n=118).

Característica	n	Mediana de SV (meses)	(IC95%)	p
Edad				
≤ 60 años	69	14,7	12,9-16,6	0,109
> 60 años	49	12,0	8,1-15,8	
Sexo				
Masculino	72	12,0	8,0-16,0	0,744
Femenino	46	14,5	13,0-16,0	
Color de la piel				
Blanca	71	14,6	11,0-18,2	0,278
No Blanca	47	12,5	8,4-16,5	
Hábito tabáquico (IPA>300)				
No	39	16,7	14,1-19,3	0,022
Sí	79	11,4	9,4-13,5	
Escala ECOG				
0	33	14,7	10,1-19,4	0,149
1	68	13,0	9,1-16,8	
2	17	14,5	2,5-26,5	
Índice de masa corporal				
≤18,5 kg/m ²	15	6,3	4,3-8,4	0,001
18,5-24,9 kg/m ²	66	14,6	13,1-16,1	
>25 kg/m ²	37	16,6	11,2-22,0	
Albúmina sérica				
≤ 35 g/L	28	8,9	4,6-13,2	0,001
> 35 g/L	90	15,5	13,5-17,5	
Índice neutrófilo-linfocito				
≤ 3	81	14,6	10,8-18,3	0,097
> 3	37	12,5	8,8-16,2	
Índice plaqueta-linfocito				
≤ 200	81	14,6	12,1-17,1	0,003
> 200	37	10,9	7,6-14,3	

ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group; SV: supervivencia; IPA: índice de paquete de cigarrillos anual.

Los pacientes con tumores T2-T3, localizados predominantemente en cabeza pancreática, localmente avanzados y que recibieron más dosis de quimioterapia y Nimotuzumab tienen mayores probabilidades de SV y son estadísticamente significativos ($p < 0,05$) (Tabla 4). Los pacientes que alcanzaron control de la enfermedad, tuvieron 2,5 veces mayor probabilidad de sobrevivir que aquellos que no lo alcanzaron. De igual forma, aquellos que obtuvieron una respuesta parcial alcanzaron una mediana de SV de 27,9 meses (IC95%:19,4-36,4). En 42

pacientes (35,6%) se pudo realizar una segunda línea de quimioterapia, donde el 73,8% (31 pacientes) utilizaron esquemas basados en fluoropirimidinas. En su conjunto, los que pudieron realizarse segundas líneas obtuvieron mediana de SV de 17,4 meses (IC95%:13,5-21,4) frente a 11,7 meses (IC95%: 9,3-14,1). Las metástasis en hígado y la carcinosis peritoneal, como únicos sitios metastásicos ocurrieron en 71,6% (48/67) y 14,9% (10/67) de los pacientes, respectivamente.

Tabla 4. Supervivencia según variables relacionadas con el tumor y tratamiento (n=118).

Característica	n	Mediana de SV (meses)	(IC95%)	p
Tumor (T)				
T2-T3	57	15,7	13,2-18,3	0,042*
T4	61	11,4	8,4-14,4	
Ganglios Regionales (N)				
Negativos	29	16,6	11,8-21,4	0,155
Positivos	89	12,5	9,1-15,9	
Metástasis (M)				
No	51	18,2	13,7-22,6	0,001
Sí	67	10,2	6,7-13,7	
Localización predominante del tumor primario en el páncreas				
Cabeza	82	14,7	13,0-16,5	0,006
Cuerpo o cola	36	10,0	6,5-13,5	
Extensión de la enfermedad al diagnóstico				
LA	54	18,2	13,7-22,6	0,001
Metastásico	34	10,6	5,8-15,3	
LA y Metastásico	30	9,6	6,3-12,9	
Grado de diferenciación				
BD	20	13,8	12,3-15,2	0,513
MD	75	14,6	10,9-18,3	
PD	23	12,0	5,2-18,9	
Marcador Tumoral CA 19,9 (rango: hasta 37 U/L)				
Hasta 740 U/L (20 x LSN)	73	14,5	12,2-16,8	0,202
> 740 U/L	45	12,0	7,9-16,2	
Número de ciclos de quimioterapia				
< 6	66	10,0	7,1 ; 13,0	0,005
≥ 6	52	15,5	13,0 ; 18,0	
Número de dosis de Nimotuzumab				
< 6	27	6,5	6,2-6,7	0,001
≥ 6	91	15,5	14,2-16,8	

SV: supervivencia; LA: localmente avanzado o irreseccable; LSN: límite superior normal; BD: bien diferenciado; MD: moderadamente diferenciado; PD: poco diferenciado; CA 19,9: antígeno carbohidratado 19-9; Test de Breslow.

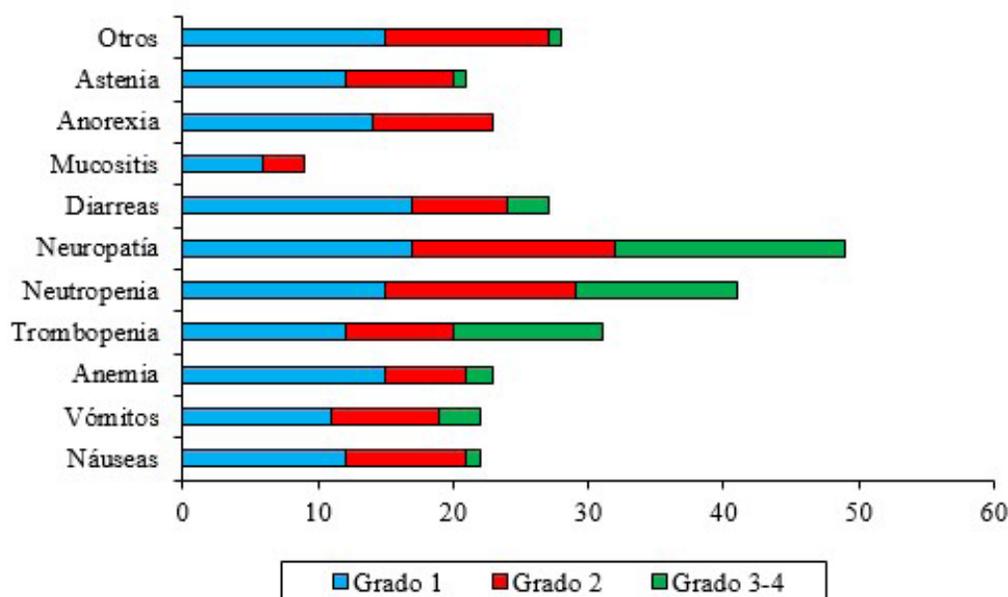


Fig. 1. Toxicidades clasificadas por NCI-CTC-AE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, por sus siglas en inglés), n=118.

Las toxicidades más frecuentes observadas en la serie fueron: neuropatías, neutropenia, trombopenia, diarreas, anorexia y anemia. De las toxicidades clasificadas como grado 3-4, se reportaron 51 y estas ocurrieron en 27 pacientes (22,9%). Los eventos adversos grado 3-4 observados más frecuentemente fueron: neuropatía (14,4%), neutropenia (10,2%) y trombopenia (9,3%) (Fig. 1).

Discusión

La serie de pacientes presentada en este estudio se corresponde con la presentación habitual de los pacientes con CP avanzado, que son candidatos a recibir algún tratamiento con quimioterapia, y coincide con lo reportado por otros autores donde existe un predominio del sexo masculino, presentación en la sexta década de la vida, tumor primario predominantemente localizado en la cabeza y con ECOG entre 0 y 1.^(3,4)

La quimioterapia se ha consolidado como tratamiento de referencia en pacientes con CP avanzado y consigue un modesto beneficio tanto en SV, supervivencia libre de progresión (SLP), como en control sintomático cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte.⁽⁹⁾ La gemcitabina ha demostrado actividad en pacientes con CP y es un agente paliativo útil, ya sea en monoterapia o combinado con otros fármacos como el oxaliplatino,

incrementando la SV a 9 meses.^(9,10) Otros esquemas de quimioterapia como el Nab-paclitaxel o la combinación de fluoracilo con oxaliplatino (FOLFIRINOX) obtienen SV entre 9 y 11 meses y son considerados tratamientos estándares para pacientes con CP avanzado, pero su efectividad se limita fundamentalmente a pacientes con excelente estado general (ECOG 0) y en casos muy selectivos con ECOG 1.⁽⁹⁾

En el 2012, se protocoliza el tratamiento sistémico de pacientes con CP avanzado para recibir esquema de quimioterapia con GEMOX, con estado general bueno, fundamentalmente aquellos clasificados como ECOG 0-1 y casos seleccionados de ECOG 2, dada la evidencia aportada por el estudio de meta análisis de Hu, et al.⁽¹¹⁾ Un estudio publicado hace pocos años, compara los costos de los tratamientos en relación con la eficacia obtenida entre los diferentes esquemas utilizados como primera línea en la enfermedad avanzada; este estudio posiciona muy favorablemente el esquema GEMOX, basado en diferentes factores (edad, estado general, enfermedades asociadas y carga tumoral) para obtener una terapia realmente personalizada.⁽¹²⁾

El sistema EGF-EGFR es muy atractivo como blanco para la terapia tumoral y varios ensayos clínicos han sugerido que una terapia enfocada hacia el EGFR, puede mejorar la actividad antitumoral de la quimioterapia

en el tratamiento de carcinoma pancreático.⁽¹³⁾ El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el dominio extracelular del EGFR bloqueando la unión a sus ligandos. Posee propiedades farmacodinámicas únicas que permiten tratar a pacientes durante períodos prolongados con muy baja toxicidad. Recientemente, se han reportado posibles nuevos mecanismos de acción que involucran la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa.⁽¹³⁾

El Grupo Cooperativo Germánico dirigido por Strumberg, publicó los primeros resultados de seguridad y eficacia de Nimotuzumab en CP avanzado.⁽¹⁴⁾ Posteriormente, en un ensayo fase IIb, el grupo experimental que recibió gemcitabina más Nimotuzumab obtuvo una tasa de control de la enfermedad y mediana de SV de 63,4% y 8,6 meses, respectivamente. En pacientes con tumores KRAS (gen Kirsten rat sarcoma viral oncogene, por sus siglas en inglés) de tipo salvaje se ha alcanzado una SV de 11,6 meses.⁽⁷⁾ Este beneficio en supervivencia, observado en pacientes tratados con Nimotuzumab se compara muy favorablemente con el régimen FOLFIRINOX, solo apropiado para pacientes más jóvenes, con buen estado general o con régimen gemcitabina más nab-paclitaxel.⁽⁹⁾ Los favorables resultados de combinar Nimotuzumab a gemcitabina fue reproducido en un pequeño estudio observacional realizado por Su y colaboradores donde obtienen una tasa de control de la enfermedad de 55,6%, con mediana de SV de 9,3 meses (IC95% 5,5-13,1) y tasa de SV a un año de 38,9%.⁽⁸⁾

Tanto la gemcitabina como el oxaliplatino ayudan a las células tumorales a expresar patrones moleculares asociados al daño (DAMP, por sus siglas en inglés) que interactúan con el sistema inmunológico e inducen inmunogenicidad.^(15,16) La combinación de gemcitabina con la quimioterapia inhibe la señalización de Factor de Crecimiento transformante β (TGF β) y bloquea el punto de control de chequeo inmunológico, restaurando eficazmente la inmunidad antitumoral que resulta en un beneficio significativo de supervivencia. La administración de gemcitabina a largo plazo conduce a una reprogramación extensa del microambiente tumoral, particularmente con respecto a la inmunogenicidad del tumor.⁽¹⁵⁾ A diferencia de los agentes antineoplásicos convencionales que son inmunosupresores, el oxaliplatino tiene la capacidad de estimular efectos inmunológicos en respuesta a la presentación de DAMP provocados por la muerte celular. Sin embargo, los efectos del tratamiento con oxaliplatino sobre las respuestas inmunitarias sistémicas siguen siendo en gran parte desconocidos, y a pesar de inducir muerte celular

inmunogénica, no provoca respuesta inflamatoria en el tracto gastrointestinal.⁽¹⁶⁾ Una posible explicación del incremento de SV en el presente estudio (4-5 meses) en comparación con los de referencia, pudiera estar en la sinergia de acción inmunológica y antitumoral de los fármacos contenidos en el esquema GEMOX con el Nimotuzumab, teniendo en cuenta que los efectos de este sobre las células NK inducen maduración de células dendríticas y células T CD8+. Además, es capaz de restaurar la expresión de HLA-1 en las células tumorales, revirtiendo un mecanismo de inmunoescape que puede beneficiar a los tumores.⁽¹⁴⁾ Estas propiedades, junto con su bajo perfil de toxicidad, permiten la estimulación a largo plazo de una respuesta inmunitaria eficaz en los pacientes tratados, y por tanto, pueden incrementar las posibilidades de tratamiento con segundas líneas de quimioterapia.

Otros estudios clínicos utilizando el mismo blanco terapéutico han fallado en obtener beneficios terapéuticos. Un gran ensayo cooperativo (S0205), reclutó 745 pacientes con CP avanzado o metastásico los que fueron asignados al azar para recibir gemcitabina sola o gemcitabina más cetuximab. No se observaron diferencias significativas entre los dos brazos del estudio con respecto a la mediana de SV (6,3 meses para el brazo experimental frente a 5,9 meses en el brazo de solo gemcitabina).⁽¹⁷⁾ Por último, erlotinib, un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido al EGF-R, también fue aprobado en el escenario antes mencionado por obtener un control de la enfermedad de 55,0% y una tasa de SV al año de 28,5% (IC95%: 24,0%-33,4%), pero rara vez es utilizado debido al beneficio marginal de solo 0,4 meses.⁽¹⁸⁾

Nuestros resultados demostraron que el mayor número de dosis de Nimotuzumab se asoció a una mayor probabilidad de respuesta objetiva y supervivencia ($p=0,001$). La adición de Nimotuzumab a la quimioterapia no incrementa la toxicidad y el esquema y pauta de administración es muy bien tolerado. Las toxicidades reportadas y el por ciento de eventos adversos clasificados como grado 3-4 no constituyeron motivo para suspensión o abandono del tratamiento y fueron mayores que los reportados por otros estudios clínicos de combinación de Nimotuzumab con quimioterapia, aunque con un costo directo mucho menor.^(7,8) Se parece más al espectro de eventos adversos de los estudios iniciales con el esquema GEMOX descritos por Louvet, et al,⁽¹⁰⁾ pero muy inferior a los reportados en otros estudios con esquemas considerados como estándar terapéutico a nivel mundial.^(3,9,19)

En el presente estudio, de los índices evaluados, solo un alto valor del índice plaqueta-linfocito se asoció con un pronóstico desfavorable (progresión de la enfermedad y SV más corta) ($p < 0.01$). Similar resultado fue obtenido en un artículo de meta análisis por Zhou, et al, quienes plantean que independientemente de que el mecanismo subyacente del valor pronóstico de este índice en el CP sigue sin estar claro, las plaquetas pueden promover el crecimiento tumoral, angiogénesis, metástasis y trombosis asociada al cáncer.⁽²⁰⁾ Otro marcador circulante de respuesta inflamatoria que habitualmente se asocia significativamente a peor SV es el índice neutrófilo-linfocito, sin embargo, en la serie hubo proporcionalmente un por ciento mayor de pacientes con enfermedad solo localmente avanzada, en comparación con otros estudios en que predominan los enfermos solo metastásicos, que es donde tiene mayor utilidad como marcador.⁽²¹⁾

No existe un claro consenso en el estado del arte si la sobre-expresión del EGF-R y la mutación del KRAS constituyen marcadores predictivos de respuesta clínica para las terapias anti-EGFR en el CP localmente avanzado o metastásico, por lo que se hace necesario ulteriores estudios que incluyan KRAS (no disponible hasta el momento de la publicación por parte del grupo) y de otros biomarcadores que emergen de la investigación en este campo, con un número mayor de pacientes, que permita una valoración más certera de un marcador predictivo de respuesta, así como tratar de identificar qué patrón molecular se desarrolla en los pacientes cuando ocurre resistencia a esta terapia.⁽¹⁴⁾

Comentarios finales

A pesar de las limitaciones inherentes de cualquier estudio monocéntrico y retrospectivo, el Nimotuzumab en dosis de 200 mg, administrado por vía intravenosa, combinado con quimioterapia con esquema GEMOX, en CP avanzado, resultó seguro y bien tolerado. Las respuestas alcanzadas demuestran que se pueden obtener resultados similares, e incluso superiores a los publicados por otros investigadores en términos de supervivencia, efectos adversos y con pautas de administración más racionales, con una disminución de los costos para los sistemas sanitarios públicos. Los resultados presentados en este estudio abren nuevas perspectivas para la realización de estudios futuros de combinación de Nimotuzumab con terapias existentes, en esta y otras localizaciones de cáncer, así como estudios moleculares y económicos que avalen la utilización de este producto

como parte de la estrategia terapéutica en la atención de pacientes con cáncer avanzado.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Roles de autoría

Mayté Lima-Pérez participó en la conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano-García participó en la conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Masiel González-Meisozo participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Raidel Rodríguez-Barrios participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Yenisleidy Vals-Machado participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Carlos Domínguez-Álvarez participó en la supervisión patológica, redacción, redacción, revisión y edición.

Dunia Morales-Morgado participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Vilma Fleites-Calvo participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Iván Ramón-Concepción participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Noyde Batista-Albuerne participó en la curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68:394-424. doi: <https://10.3322/caac.21492>.
2. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud. 2019. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/AnuarioElectronico-Espanol-2019-ed-2020.pdf>.
3. Goess R, Friess H. A look at the progress of treating pancreatic cancer over the past 20 years. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(3):295-304. doi: <https://10.1080/14737140.2018.1428093>.

4. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85. doi: [https://10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://10.1016/S0140-6736(16)00141-0).
5. Jin SF, Fan ZK, Pan L, Jin LM. Gemcitabine-based combination therapy compared with gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(3):236-44. doi: [https://10.1016/s1499-3872\(17\)60022-5](https://10.1016/s1499-3872(17)60022-5).
6. Lee S, Heinrich EL, Lu J, Lee W, Choi AH, Luu C, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Signaling to the Mitogen Activated Protein Kinase Pathway Bypasses Ras in Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas*. 2016;45(2):286-92. doi: <https://10.1097/MPA.0000000000000379>.
7. Schultheis B, Reuter D, Ebert MP, Siveke J, Kerkhoff A, Berdel WE, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wild-type patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2429-35. doi: <https://10.1093/annonc/mdx343>.
8. Su D, Jiao SC, Wang LJ, Shi WW, Long YY, Li J, et al. Efficacy of nimotuzumab plus gemcitabine usage as first-line treatment in patients with advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(3):2313-8. doi: <https://10.1007/s13277-013-1306-x>.
9. Ghosn M, Ibrahim T, Assi T, El Rassy E, Kourie HR, Kattan J. Dilemma of first line regimens in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(46):10124-30. doi: <https://10.3748/wjg.v22.i46.10124>.
10. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3509-16. doi: <https://10.1200/JCO.2005.06.023>.
11. Hu J, Zhao G, Wang HX, Tang L, Xu YC, Ma Y, et al. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Hematol Oncol*. 2011;4:11. doi: <https://10.1186/1756-8722-4-11>.
12. Giuliani J, Bonetti A. The gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) for advanced pancreatic cancer: the reports of my death have been greatly exaggerated? *Recenti Prog Med*. 2017;108(12):521-7. doi: <https://10.1701/2829.28584>.
13. Mazorra Z, Chao L, Lavastida A, Sanchez B, Ramos M, Iznaga N, Crombet T. Nimotuzumab: beyond the EGFR signaling cascade inhibition. *Semin Oncol*. 2018;45(1-2):18-26. doi: <https://10.1053/j.seminoncol.2018.04.008>.
14. Strumberg D, Schultheis B, Scheulen ME, Hilger RA, Krauss J, Marschner N, et al. Phase II study of nimotuzumab, a humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1138-43. doi: <https://10.1007/s10637-010-9619-8>.
15. Principe DR, Narbutis M, Kumar S, Park A, Viswakarma N, Dorman MJ, et al. Long-term gemcitabine treatment reshapes the pancreatic tumor microenvironment and sensitizes murine carcinoma to combination immunotherapy. *Cancer Res*. 2020;80(15):3101-15. doi: <https://10.1158/0008-5472.CAN-19-2959>.
16. Stojanovska V, Prakash M, McQuade R, Fraser S, Apostolopoulos V, Sakkal S, et al. Oxaliplatin treatment alters systemic immune responses. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4650695. doi: <https://10.1155/2019/4650695>.
17. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3605-10. doi: <https://10.1200/JCO.2009.25.7550>.
18. Wang Y, Hu GF, Zhang QQ, Tang N, Guo J, Liu LY, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1961-72. doi: <https://10.2147/DDDT.S105442>.
19. Kim GP, Parisi MF, Patel MB, Pelletier CL, Belk KW. Comparison of treatment patterns, resource utilization, and cost of care in patients with metastatic pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel plus gemcitabine or FOLFIRINOX. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(5):559-5. doi: <https://10.1080/17512433.2017.1302330>.
20. Zhou Y, Cheng S, Fathy AH, Qian H, Zhao Y. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a comprehensive meta-analysis of 17 cohort studies. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1899-08. doi: <https://10.2147/OTT.S154162>.
21. Piciucchi M, Stigliano S, Archibugi L, Zerboni G, Signoretti M, Barucca V, et al. The Neutrophil/Lymphocyte ratio at diagnosis is significantly associated with survival in metastatic pancreatic cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):730. doi: <https://10.3390/ijms18040730>.

Nimotuzumab combined with GEMOX chemotherapy regimen in patients with advanced pancreatic cancer

Abstract

A retrospective and observational study was carried out in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma, treated with Nimotuzumab combined with a GEMOX chemotherapy scheme, in the Clinical Oncology Service at the Ameijeiras Hospital, between 2013 and 2019 (n =118), whose objective was to evaluate the response to the treatment and overall survival according to clinical, histopathological and treatment variables. The chi-square method was used for the association of variables. Overall survival was evaluated by the *Kaplan Meier* method and the Log-Rank and Breslow test for the comparison of the curves, with $p < 0.05$. The disease control rate was 44.9. The median survival was 13.8 months (95% CI: 11.7-15.8). The statistically significant variables associated with greater response to treatment and survival were: no smoking habits; platelet-lymphocyte index below 200; T2-T3 primary tumors, predominantly located in the pancreatic head; no presence of metastases at diagnosis and greater than six doses of chemotherapy and Nimotuzumab. Patients classified as underweight and low serum albumin had worse survival ($p < 0.05$). Second-line chemotherapy was performed in 42 patients and it was obtained SV of 17.4 months (95% CI: 13.5-21.4). Toxicities classified as grade 3-4 were reported in 27 patients (22.9%); the most frequently observed were: neuropathy (14.4%), neutropenia (10.2%) and thrombopenia (9.3%). Under clinical practice conditions, Nimotuzumab combined with GEMOX chemotherapy obtained optimal disease control and survival rates with a good safety profile.

Keywords: Nimotuzumab; pancreatic cancer; drug therapy; survival analysis.

Recibido: 20 de abril del 2021

Aceptado: 8 de junio de 2021