

Meta-análisis de ensayos clínicos controlados de Nimotuzumab combinado con quimiorradioterapia en cáncer esofágico avanzado
Meta-analysis of controlled clinical trials of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in advanced esophageal cancer

Carmen Elena Viada González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1604-3545>

Mayté Lima Pérez² <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Jorge Luis Soriano García² <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Martha María Fors López³ <https://orcid.org/0000-0002-9697-0743>

Yuliannis Santiesteban González¹ <https://orcid.org/0000-0002-1190-2021>

Yanela Santiesteban González¹ <https://orcid.org/0000-0003-2580-4235>

Yaimarelis Saumell Nápoles¹ <https://orcid.org/0000-0003-3570-0317>

Mayra Ramos Suzarte¹ <https://orcid.org/0000-0002-9058-3224>

¹Centro de Inmunología Molecular, Dirección de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA), Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

³Universidad de Las Américas. Quito, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: carmen@cim.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Existe una evidencia creciente que el Nimotuzumab combinado con quimiorradioterapia puede ser efectivo y seguro en pacientes con cáncer avanzado de esófago.

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica y seguridad de Nimotuzumab combinado a terapia convencional mediante una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Métodos: Se realizó meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados identificados mediante búsquedas en PubMed y ClinicalTrials.gov; se utilizó términos temáticos y libres. El resultado primario fue supervivencia global, expresado como tasa de riesgo con intervalo de confianza de 95 %. Se evaluaron adicionalmente los índices de control de enfermedad y respuesta objetiva, así como toxicidad. Este estudio fue realizado acorde a la guía PRISMA.

Resultados: En total, siete estudios fueron incluidos, con 443 pacientes entre 2012 y 2018. En general, el tratamiento con Nimotuzumab mejoró significativamente la supervivencia (HR: 0,71; IC 95 %: 0,57-0,89; $p < 0,002$), índice de control de enfermedad (RR: 1,15; IC 95 %: 1,01-1,31, $p < 0,04$), e índice de respuesta objetiva (RR: 1,39; IC 95 %: 1,20-1,61, $p < 0,0001$). El tratamiento con Nimotuzumab incrementó discretamente la toxicidad hematológica, y la diarrea, pero fue tolerable, y no se encontraron diferencias significativas en efectos adversos entre los dos grupos. Existió sesgo de publicación.

Conclusiones: Nimotuzumab combinado a quimiorradioterapia mejoró significativamente el índice de control de enfermedad, respuesta objetiva y supervivencia de pacientes con cáncer esofágico avanzado con un perfil de seguridad aceptable.

Palabras clave: nimotuzumab; cáncer de esófago; receptor del factor de crecimiento epidérmico; meta-análisis.

ABSTRACT

Introduction: There is growing evidence that nimotuzumab combined with chemoradiotherapy may be effective and safe in patients with advanced esophageal cancer.

Objective: Evaluate the clinical efficacy and safety of nimotuzumab combined with conventional therapy by means of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.

Methods: A meta-analysis was conducted of randomized controlled trials retrieved from PubMed and ClinicalTrials.gov. Free and topic search terms were used. The primary outcome was overall survival, expressed as a risk rate with a

95% confidence interval. Disease control indices, objective response and toxicity were also evaluated. The study complied with the PRISMA guidelines.

Results: Seven studies were included, with 443 patients evaluated from 2012 to 2018. In general terms, treatment with nimotuzumab significantly improved survival (RH: 0.71; CI 95%: 0.57-0.89; $p < 0.002$), the disease control index (RR: 1.15; CI 95%: 1.01-1.31, $p < 0.04$) and the objective response index (RR: 1.39; CI 95%: 1.20-1.61, $p < 0.0001$). Treatment with nimotuzumab slightly increased hematological toxicity and diarrhea, but it was tolerable, and significant differences were not found in adverse events between the two groups. There was publication bias.

Conclusions: Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy significantly improved the disease control index, objective response and survival in patients with advanced esophageal cancer with an acceptable safety profile.

Key words: nimotuzumab, esophageal cancer, epidermal growth factor receptor, meta-analysis.

Recibido: 02/08/2021

Aceptado: 31/08/2021

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de esófago (CE) ocupa el séptimo lugar en incidencia y sexto en mortalidad general.⁽¹⁾ En Cuba, es la décima causa más común en incidencia, y de muerte relacionada con cáncer.^(2,3) El riesgo de enfermar y morir por este cáncer en Cuba es inferior a lo reportado como media mundial.^(2,3,4) Esta es una enfermedad maligna caracterizada por su mal pronóstico, en la que la mayoría de los pacientes tienen un tiempo de supervivencia global (SG) de 8 a 10 meses, y solo del 5 a 17 % de los pacientes sobreviven a cinco años.⁽⁵⁾

La quimiorradioterapia se ha convertido en el tratamiento estándar en pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado o metastásico, pero se

relaciona con mayor riesgo de toxicidad, y a pesar de ello, las tasas de respuesta a la quimioterapia sistémica basada en cisplatino y 5-FU son bajas (15 a 45 %).^(5,6) El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína transmembranal relacionada con la proliferación y maduración celular, fundamentalmente de origen epitelial: piel, mucosa intestinal e hígado. En esencia, su activación depende de dos ligandos: el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- α), que contribuyen a la activación de la cascada de señalización del sistema EGF-EGFR, una vez que ocurre la fosforilación y la formación dimérica de ese receptor.⁽⁷⁾ La señalización de la vía EGFR está implicada en la proliferación, invasión, angiogénesis y supervivencia de las células tumorales. Además, la sobreexpresión del EGFR en el cáncer esofágico se ha asociado a un mal pronóstico. Estudios previos han demostrado efectos sinérgicos entre los inhibidores de EGFR y los tratamientos convencionales.^(8,9)

Varios agentes anti-EGFR como cetuximab, nimotuzumab, panitumumab, erlotinib y gefitinib, se utilizan para el tratamiento del cáncer de esófago, sin embargo, el papel de estos fármacos en combinación con los tratamientos convencionales es controvertido y la toxicidad asociada es variable e incierta.⁽⁹⁾ El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el dominio extracelular del EGFR, que bloquea la unión a sus ligandos, y posee propiedades farmacodinámicas únicas que permiten tratar a los pacientes durante períodos prolongados, con muy baja toxicidad. El nimotuzumab ha sido aprobado en Cuba y en otros países para el tratamiento de diferentes tumores epiteliales, basado en su efecto clínico, con resultados prometedores de mejora en tasa de respuesta tumoral y supervivencia, incluyendo el cáncer de esófago.^(10,11)

El objetivo de la investigación fue evaluar la eficacia clínica y seguridad de Nimotuzumab combinado a terapia convencional mediante una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Métodos

Estrategia de búsqueda de literatura

Una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y ClinicalTrials.gov fue realizada por dos autores para identificar los estudios elegibles. Luego, se realizó una búsqueda manual de todos los artículos recuperados y revistas relevantes para identificar adicionalmente los estudios elegibles. Los siguientes términos de búsqueda principales fueron utilizados en PubMed: "esophageal cancer", "nimotuzumab", "randomized controlled trial" "and" "clinical trial", combinadas mediante los operadores lógicos: "and" y "or", mientras que para la base de datos ClinicalTrials.gov, la estrategia de búsqueda fue la siguiente: #1 "condition or disease": "esophageal neoplasms"; #2 "intervention/treatment": "nimotuzumab"; #3 "study results": "studies with results".

Dos autores examinaron de forma independiente los estudios basados sobre los criterios de selección. Inicialmente, cada título y resumen fueron seleccionados, y el texto completo de los estudios elegibles fue recuperado.

Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios elegibles se incluyeron si cumplían con los siguientes criterios: pacientes con confirmación histológica de cáncer de esófago en estadios avanzados; tratamiento de Nimotuzumab combinado con quimioterapia más radiaciones ionizantes frente a tratamiento convencional (quimioterapia más radiaciones ionizantes); y ensayo clínico controlado.

Se excluyeron los estudios repetidos, revisiones, comentarios, cartas, presentaciones de casos, resúmenes de reuniones, o protocolos de estudio. La extracción de datos y evaluación de calidad se llevó a cabo por dos autores independientes, y las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso con un tercer autor.

Extracción de datos y evaluación de calidad

La información extraída para cada estudio elegible incluyó nombre del primer autor, año de publicación, país, diseño del estudio, período de inscripción, tamaño de la muestra, edad media/mediana de los pacientes (rango, años),

protocolo de tratamiento y los principales resultados clínicos: supervivencia global (SG), índice de respuesta objetiva (IRO), índice de control de enfermedad (ICE) y toxicidades grado 3-5.

La calidad de cada estudio elegible se evaluó mediante el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones V.6.0 (www.training.cochrane.org/handbook).⁽¹²⁾ Se examinaron los informes para clasificar cada estudio elegible en alguna de las tres categorías: (A) bajo, (B) moderado o (C) alto riesgo de sesgo. Las variables utilizadas fueron: generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultados incompletos y/o selectivos.

Análisis estadístico

El resultado primario fue SG, expresado como tasa de riesgo (HR) con un intervalo de confianza (IC) de 95 %. La SG se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte y/o fecha de última noticia de seguimiento. Las toxicidades hematológicas y no hematológicas se clasificaron según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés).⁽¹³⁾ El IRO se definió como la tasa de respuesta parcial (RP) y respuesta completa (RC), y se definió ICE como la suma de RC, RP y estabilización de la enfermedad.

Se evaluó la heterogeneidad estadística entre los estudios la prueba de χ^2 , con un nivel de significación establecido en $p < 0,1$, y cuantificado con el estadígrafo I^2 . El modelo de efectos fijos se utilizó si la prueba de heterogeneidad no mostró significación estadística ($I^2 < 50\%$; $p > 0,1$); de lo contrario, se adoptó el modelo de efectos aleatorios. Se evaluó el sesgo de publicación mediante los diagramas de embudo (*funnel plot*) en busca de asimetrías y valores atípicos. Se realizó un análisis de sensibilidad para explorar la solidez de resultados mediante la exclusión de ciertos estudios para volver a calcular las estimaciones combinadas de HR y RR, según correspondan.

Todos los análisis se realizaron con Review Manager V.5.3 (Colaboración Cochrane, Oxford, Reino Unido). Se consideró significativo para todos los análisis, $p < 0,05$ a dos caras. Este estudio fue realizado acorde a la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).⁽¹⁴⁾

Aspectos éticos

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los estudios clínicos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico del Centro de Inmunología Molecular.

Resultados

Se identificaron un total de 54 registros mediante búsqueda de bases de datos, y cinco se encontraron en registros adicionales de otras fuentes de registros secundarios de la base de datos biomédicos de China. Luego de eliminar los duplicados, quedaron 36 registros. Se excluyeron 14 registros por no cumplir con los requisitos de elegibilidad: trece fueron estudios experimentales y otro correspondía a un trabajo en glioma. De los 22 registros seleccionados, uno tuvo que ser excluido, pues solo se pudo obtener el resumen. De los 21 artículos a texto completo obtenidos, se excluyeron cinco por corresponder a ensayos clínicos fase I, dos a ensayos fase II no controlado, cuatro a ensayos controlados, pero el brazo control no correspondió a QRT, y cuatro estudios fueron estudios observacionales. Finalmente, siete ECA (ensayo clínico aleatorizado) fueron incluidos en la síntesis cuantitativa para este meta-análisis. El diagrama de flujo del proceso de selección se muestra en la figura 1.

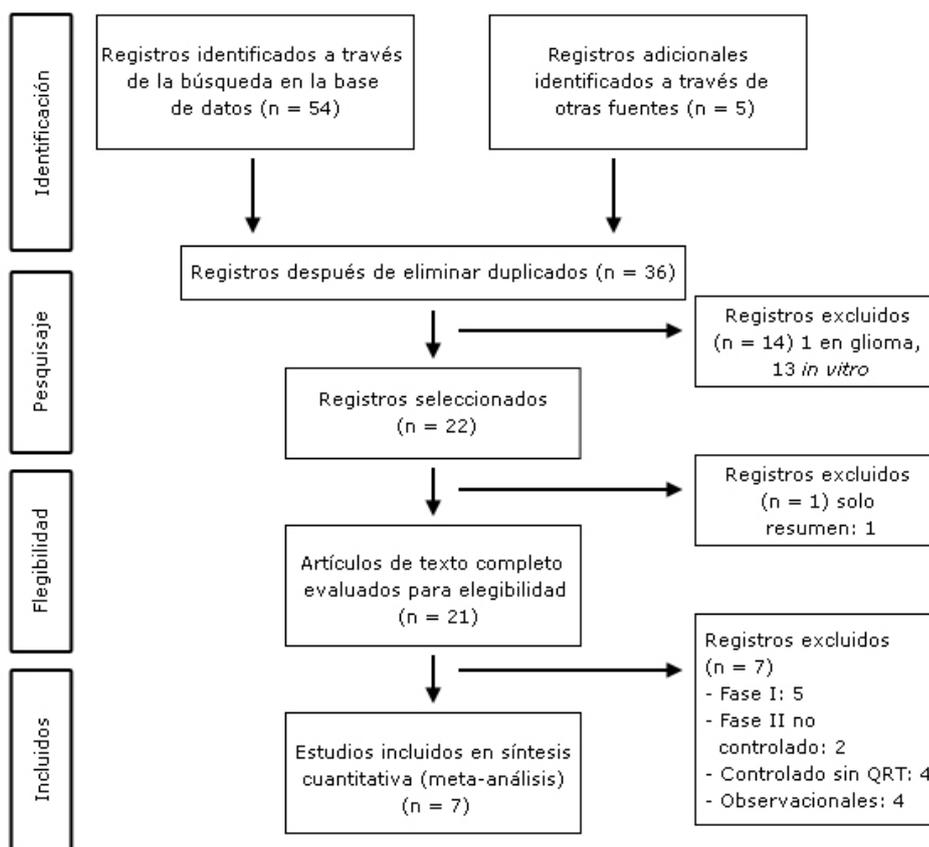


Fig. 1- Diagrama de flujo PRISMA para el proceso de selección de los estudios con Nimotuzumab.

Características del estudio

Los estudios elegibles se publicaron entre 2012 y 2018, y se incluyó a un total de 443 pacientes en este meta-análisis. Los tamaños de muestra de los estudios variaron de 32 a 107 pacientes. En total, 223 pacientes estaban en brazo de Nimotuzumab y 220 pacientes estaban en el grupo de tratamiento convencional de QRT. La mediana de edad de los pacientes osciló entre 54 y 62 años. Se realizaron cinco estudios en China, uno en Brasil, y uno en Cuba. Todos los pacientes fueron tratados con radiaciones ionizantes, y solo difirieron en el tipo de quimioterapia utilizada (170 pacientes con platino y fluorouracilo, 74 pacientes con cisplatino y paclitaxel, 80 pacientes con docetaxel y cisplatino, y 55 pacientes con docetaxel, y 64 pacientes con nadaplatino, en monoterapia). Las características de los siete estudios seleccionados se presentan en la tabla 1.

Tabla 1- Características de los estudios clínicos incluidos en el estudio

Estudio (referencia)-año	Diseño del estudio	País	Tamaño de muestra		Mediana de edad	Tipo de quimioterapia
			Nimo	Control		
(15) 2012	ECA-MC	Cuba	33	30	58	CDDP + Fu
(16) 2014	ECA-UC	China	21	21	54	CDDP + Pac
(17) 2014	ECA-UC	China	16	16	55	CDDP + Pac
(18) 2015	ECA-UC	China	28	27	62	Doc
(19) 2016	ECA-UC	China	32	32	54	Nad
(20) 2017	ECA-UC	China	40	40	61	CDDP + Doc
(21) 2018	ECA-MC	Brasil	53	54	59	CDDP + Fu

ECA: ensayo clínico aleatorizado; Nimo: Nimotuzumab; UC: unicéntrico; MC: multicéntrico; CDDP: cisplatino; Fu: fluorouracilo; Doc: docetaxel; Pac: paclitaxel; Nad: nadaplatino.

Evaluación de calidad

Los datos de evaluación de la calidad de cada estudio se muestran en la tabla 2. Ningún estudio se calificó como nivel A, cinco estudios como nivel B y dos estudios como nivel C. No se identificó ninguna otra fuente de sesgo en estos estudios.

Tabla 2- Evaluación de calidad de los estudios clínicos incluidos en el estudio

Estudio (referencia)-año	Generación de secuencia aleatoria	Asignación oculta	Cegamiento de participantes	Cegamiento de evaluación de resultados	Datos incompletos de resultados	Reportes Selectivos	Categoría Asignada
(15) 2012	Sí	NE	No	No	Sí	Sí	C
(16) 2014	NE	NE	NE	NE	Sí	Sí	B
(17) 2014	NE	NE	NE	NE	Sí	Sí	B
(18) 2015	NE	NE	NE	NE	Sí	Sí	B
(19) 2016	NE	NE	NE	NE	Sí	Sí	B
(20) 2017	NE	NE	NE	NE	Sí	Sí	B
(21) 2018	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	C

NE: no especificado.

Análisis de eficacia

Se incluyeron seis estudios en el análisis de SG, que mostró una mejora significativa en el brazo de Nimotuzumab (HR: 0,71; IC 95%: 0,57-0,89; $p < 0,002$); ($I^2 = 0\%$, $p = 0,93$), con heterogeneidad baja (Fig. 2).

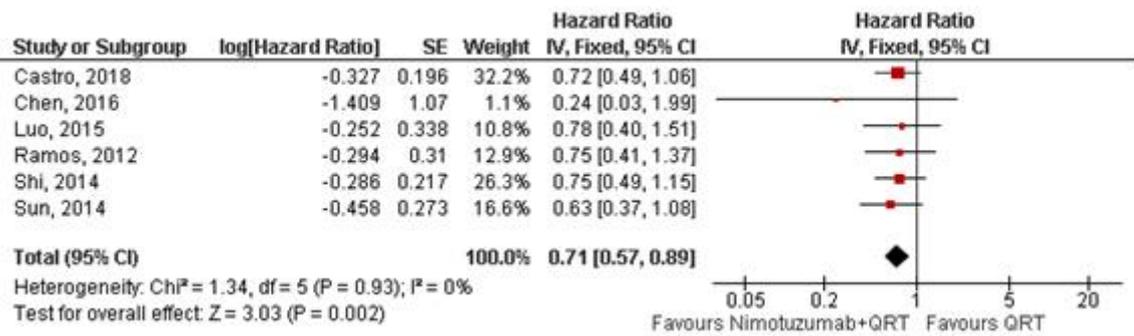
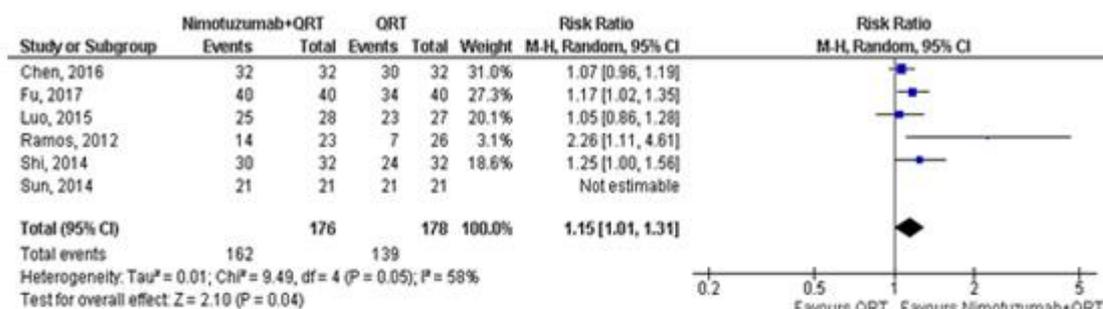
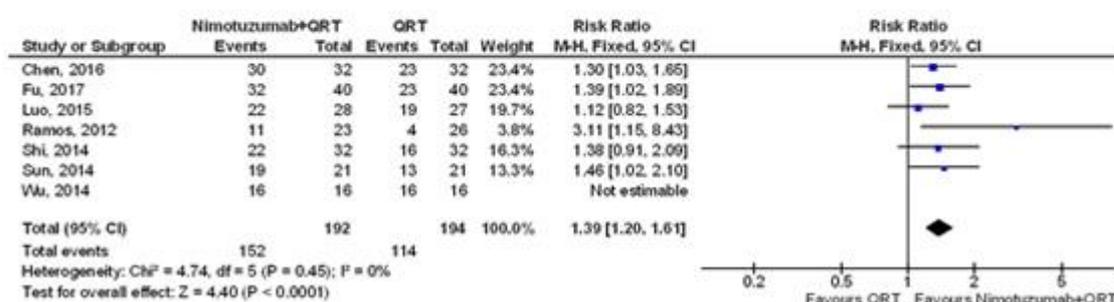


Fig. 2- Forest plot de supervivencia global de pacientes con cáncer de esófago avanzado tratados con Nimotuzumab combinado con quimiorradioterapia frente a quimiorradioterapia sola.

En la figura 3A se muestran seis de los siete estudios que evaluaron el ICE. Se observó que el ICE es globalmente significativo en el brazo de Nimotuzumab (RR: 1,15; IC 95 %: 1,01-1,31, $p < 0,04$; $I^2 = 58 \%$, $p = 0,05$), aunque por la heterogeneidad mostrada, hubo que realizar un modelo aleatorio. Igualmente, pero en siete estudios se reportó un IRO más significativo en pacientes con cáncer esofágico que recibieron Nimotuzumab en combinación con quimiorradioterapia. (RR: 1,39; IC 95 %: 1,20-1,61, $p < 0,0001$; $I^2 = 0 \%$, $p = 0,45$) (Fig. 3B).



A



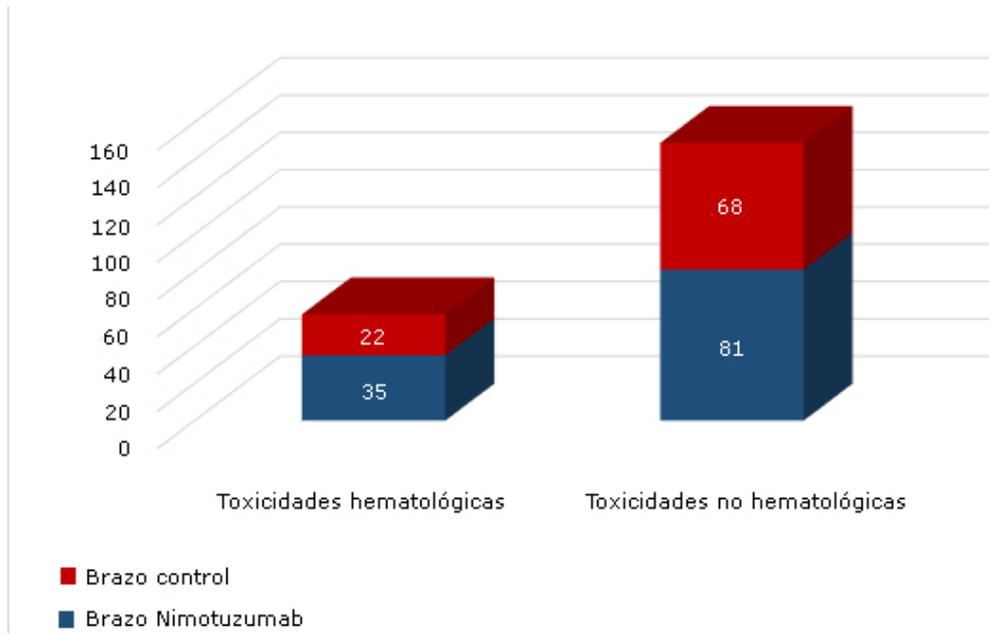
B

Fig. 3- Forest plot de análisis de eficacia según respuesta obtenida. A). Índice de control de enfermedad. B). Índice de respuesta objetiva

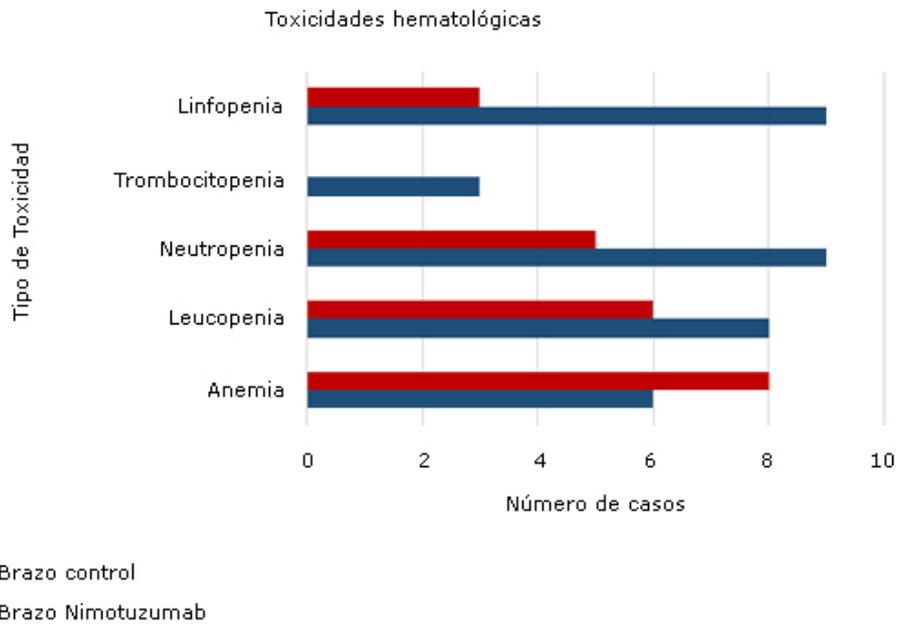
Análisis de seguridad

Los resultados del análisis de toxicidades solo se pudieron realizar del ECA realizado en Brasil, y parcialmente del de Cuba.^(15,16,17,18,19,20,21) En el ensayo realizado en Cuba, la diarrea fue la toxicidad más divergente entre ambos brazos con un RR: 2,73; IC 95 %: 0,60-12,49, $p = 0,20$). No hubo diferencias significativas entre ambos brazos.⁽¹⁵⁾

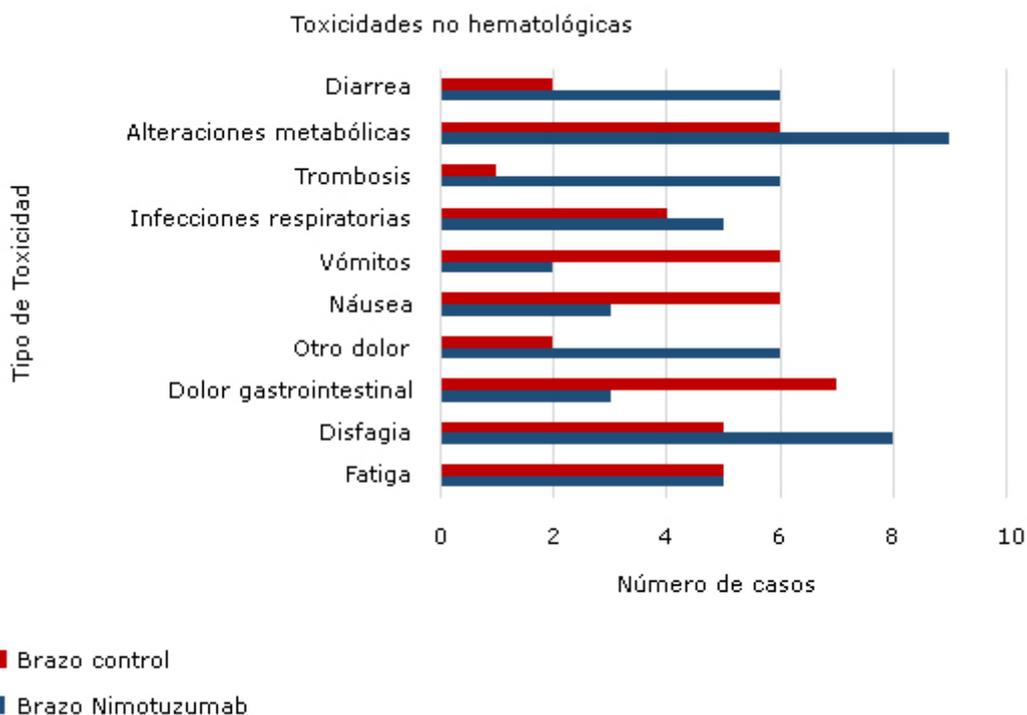
En la figura 4 se muestra el perfil de seguridad del ECA realizado en Brasil. El brazo de Nimotuzumab tuvo 1,6 y 1,2 veces más toxicidades de tipo hematológicas y no hematológicas respectivamente, en comparación al grupo control. Según tipo de toxicidades hematológicas, estas fueron más frecuentes en el brazo Nimotuzumab. La leucopenia (RR: 1,36; IC 95 %: 0,51-3,65, $p = 0,32$), neutropenia (RR: 1,83; IC 95 %: 0,66-5,11, $p = 0,56$), trombocitopenia (RR: 7,13; IC 95 %: 0,38-134,77, $p = 0,43$) y linfopenia (RR: 3,06; IC 95 %: 0,88-10,67, $p = 0,47$) a pesar de ser más frecuentes que en el brazo control, no fueron significativos.



A



B



C

Fig. 4- Perfil de seguridad del ECA.⁽²¹⁾ A). Frecuencia de casos según toxicidades hematológicas y no hematológicas. B). Frecuencia de casos según tipo de toxicidades hematológicas (≥ 5). C). Frecuencia de casos según toxicidades no hematológicas (≥ 5).

Análisis de sensibilidad

Para el análisis de sensibilidad, no hubo cambios significativos en las estimaciones agrupadas de SG, ICE e IRO, que indican que los resultados fueron estadísticamente estables y confiables. Ningún otro análisis de sensibilidad tuvo efecto sobre los resultados.

Sesgo de publicación

Se utilizó un gráfico de embudo, para evaluar la posibilidad de sesgo de publicación de los estudios incluidos, y mostró una asimetría, lo que indica que existió sesgo de publicación (Fig. 5).

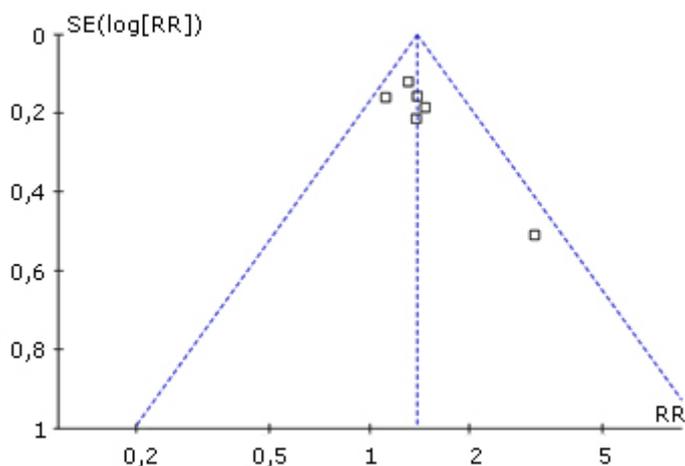


Fig. 5- Sesgo de publicación.

Discusión

En la actualidad, los agentes anti-EGFR se utilizan comúnmente como opciones terapéuticas valiosas para el cáncer de esófago. Sin embargo, diversos estudios han publicado resultados contradictorios con respecto al uso de estos fármacos, por lo que el grupo de trabajo realizó este meta-análisis de ECA para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada de Nimotuzumab con QRT en comparación con QRT sola. Los hallazgos de este meta-análisis indicaron que el tratamiento anti-EGFR con Nimotuzumab podría tener un efecto aditivo a la eficacia de los tratamientos sin Nimotuzumab en términos de prolongar SV y aumentar tanto ICE, como IRO en pacientes con cáncer de esófago, tributarios de tratamiento con quimiorradioterapia.

Se han desarrollado otros fármacos para inhibir la señalización de EGFR, ya sea anticuerpos monoclonales como cetuximab, que reconocen la región extracelular de EGFR para bloquear la unión de EGF al receptor, o de inhibidores de pequeña molécula (tirosina quinasas), como erlotinib y gefitinib, que actúan sobre la región intracelular del receptor. Estos fármacos dirigidos, sin un beneficio claro en la supervivencia, incrementan las tasas de respuesta a tratamiento y supervivencia libre de progresión, pero incrementan los costos, y los efectos

secundarios, en comparación al tratamiento convencional considerado como estándar, que es la quimio radioterapia.⁽²²⁾

En el caso específico del cetuximab, un anticuerpo quimérico anti-EGFR, en un meta-análisis publicado muestra que la adición de este a la terapia convencional incrementa significativamente la tasa de respuesta objetiva y control de la enfermedad en pacientes con carcinoma esofágico metastásico en comparación con los tumores localmente avanzados, sin embargo, falla en incrementar la SV en ambos grupos de pacientes, con un aumento significativo de eventos adversos.⁽²³⁾ *Jing* y otros, en un estudio retrospectivo, compara la eficacia de nimotuzumab *versus* cetuximab más quimiorradioterapia concurrente en pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado de esófago, en el que la tasa de respuesta objetiva es 61,0 % para nimotuzumab versus 43,5 % para cetuximab, aunque sin diferencia significativa ($p = 0,81$), mientras que la mediana de SV del grupo nimotuzumab y cetuximab es 24,5 y 20,9 meses, respectivamente.⁽²⁴⁾

En este meta-análisis, se pudieron incluir los datos de SV de seis de los siete ECA incluidos en el estudio, donde se observó que la mayoría de los pacientes (poco más de 45 % del peso) utilizaron quimioterapia de combinación de cisplatino con fluoracilo, muy similar a la usada en la mayoría de los ECA contemplados en el artículo de meta-análisis de cetuximab. No obstante, nuevos estudios deberán realizarse en el futuro, donde puedan utilizarse combinaciones de quimioterapia de taxanos con sales de platino en pacientes con carcinomas epidermoides, que se han empleado mayormente en adenocarcinomas.⁽²⁵⁾ En estudios más recientes, realizados en práctica clínica del llamado “mundo real”, la mediana de SV alcanzada por Nimotuzumab combinado a quimiorradioterapia es de 13 meses, mientras que cuando se emplea quimioterapia con taxanos, se incrementa la SV a poco más de 18 meses.⁽²⁶⁾

Los beneficios clínicos del nimotuzumab pueden explicarse por su capacidad para inhibir directamente la vía de señalización del EGFR, lo que produce un efecto antiproliferativo sobre las células tumorales.⁽²⁷⁾ Además, nimotuzumab mejora la sensibilidad de las células tumorales a la RT y QT, lo que puede explicar los resultados positivos obtenidos en este estudio, mientras que se ha sugerido que

la eficacia reducida de cetuximab en combinación con QRT se debe a los efectos proliferativos pro-inflamatorios y antitumorales de este anticuerpo monoclonal.^(27,28)

Por otra parte, parece que algunos anticuerpos monoclonales que se dirigen a los antígenos tumorales son capaces de inducir una respuesta inmunitaria adaptativa, y transforma una inmunoterapia pasiva, monoclonal y de corta duración en una respuesta inmunitaria activa, policlonal y de larga duración.^(10,29) Las células NK activadas con nimotuzumab inducen la maduración de las células dendríticas y las células T CD8 + antígeno tumoral específica. Además, el nimotuzumab puede restaurar la expresión de HLA-I en las células tumorales, capaz de invertir un mecanismo de inmunescape mediado por EGFR que puede beneficiar a los tumores. Estas propiedades, junto con su bajo perfil tóxico, pueden permitir la estimulación a largo plazo de una respuesta inmunitaria eficaz en los pacientes tratados. Aún no se ha determinado si el nimotuzumab combinado con agentes dirigidos a moléculas importantes que regulan la respuesta inmunitaria en el microambiente del tumor, como el eje PDL1 / PD-1, que podría mejorar esta respuesta de células T y mejorar la eficacia clínica.^(10,30)

En términos de supervivencia, los estudios en población abierta confirman la efectividad de la combinación de nimotuzumab con quimiorradioterapia convencional en pacientes con tumores avanzados de esófago, y arrojan que la edad, sexo y tratamientos previos podrían ser factores predictivos potenciales de supervivencia en pacientes, y aquellos que recibieron nimotuzumab con más de seis dosis podrían beneficiarse más de la terapia con nimotuzumab y sustentan la terapia de mantenimiento que contribuye también al beneficio clínico.^(11,26) En otro estudio, desarrollado en Cuba, en el mundo real, se observa que los pacientes que reciben mayor número de dosis alcanzan una mediana de supervivencia de 18,0 meses, lo que constituye básicamente el núcleo principal de los largos supervivientes.⁽³¹⁾

Con respecto a las tasas de respuestas, tanto de control de la enfermedad, como objetivas, los resultados expuestos aquí fueron consistentes con los de algunos estudios previos que indican una ventaja significativa de combinar fármacos anti-

EGFR con otras terapias como quimioterapia, radiaciones o combinaciones de estas.^(23,26,28,31,32)

Las características biológicas de nimotuzumab difieren de las de otros agentes anti-EGFR, lo que podría explicar sus diferentes efectos clínicos, y muy fundamentalmente, los efectos secundarios, en comparación a otros fármacos anti-EGFR.^(27,30,33)

Lamentablemente solo dos artículos de ECA incluidos en el estudio describen las toxicidades encontradas, pero al exponerlas de formas totalmente diferentes no pudo ser posible realizar con la metodología de los estudios de meta-análisis.^(15,21)

En el primer estudio realizado en Cuba, no hubo diferencias significativas entre los brazos de Nimotuzumab más QRT frente a QRT sola, en cuanto a toxicidades grados ≥ 3 , siendo la diarrea, el efecto adverso más frecuentemente observado en comparación al brazo control.⁽¹⁵⁾ Los mecanismos subyacentes de los efectos que causan la diarrea de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR siguen siendo poco conocidos y podrían deberse a múltiples factores, que incluyen la alteración de la motilidad intestinal, el daño de las criptas colónicas, los cambios en la microbiota intestinal y el transporte colónico alterado. Una explicación plausible podría ser la inhibición de la vía EGFR en enterocitos. Por lo tanto, una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes puede ayudar en la identificación de nuevos enfoques para la profilaxis, reducción de riesgo y desarrollo de un tratamiento más eficaz de la diarrea.⁽³⁴⁾

Las toxicidades hematológicas y no hematológicas fueron 1,6 y 1,2 veces más frecuentes en los pacientes que recibieron Nimotuzumab combinado a quimiorradioterapia en el estudio realizado en Brasil.⁽²¹⁾ En particular, el Nimotuzumab aumenta el riesgo de mielosupresión, que podría deberse a la capacidad del nimotuzumab para mejorar la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a la falta de suficientes ECA de alta calidad, multicéntricos y de grandes muestras. La erupción similar al acné es el efecto secundario más común de los agentes anti-EGFR, que en este estudio fue más frecuente (tres veces) en el brazo de Nimotuzumab en relación al control. No obstante, esta frecuencia es extremadamente baja, cuando se compara con otros inhibidores del receptor de

EGF.⁽³⁵⁾ Esto es debido a la menor afinidad del nimotuzumab por el EGFR y la consiguiente falta de acumulación en piel y mucosas, y a su vez, permite un buen cumplimiento de la planificación de la quimioterapia y las radiaciones ionizantes. Se deben considerar varias limitaciones al interpretar los resultados de este metanálisis. Primero, no se pudo tener acceso a datos de pacientes individuales, que pudieran ser la causa que provocó sesgo de publicación, informe o selección; Segundo, debido al número insuficiente de estudios realizados, diferentes esquemas de tratamiento con quimioterapia utilizados que aumentó la heterogeneidad clínica de los datos; tercero, al tamaño de muestra insuficiente de cada uno de los estudios; y cuarto, los métodos no estaban claros de la mayoría de los ECA, que podría haber afectado la calidad de la metodología global de los estudios. Por todo lo anterior, y a pesar de las limitaciones, los resultados de este meta-análisis debe interpretarse con cautela, y es necesaria más investigación para corroborar los efectos de Nimotuzumab en el cáncer esofágico avanzado. No obstante, y a pesar de lo anterior, existe un beneficio clínico del uso de Nimotuzumab combinado a la terapia convencional en este escenario.

Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2019. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud: La Habana. 2020 [acceso 20/07/2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/AnuarioElectrónico-Español-2019-ed-2020.pdf>
3. Galán Y, Iglesias Y, Kindelan G, Planas S, Fernandez LM. Incidencia de cáncer en Cuba en el 2016. Rev Cub Oncol. 2020 [acceso 20/07/2021];18(3):e_46. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/46/36>

4. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO. 2020 [acceso 30/05/2021]. Disponible en: www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-andglobal-health-estimates/ghe-leadingcauses-of-death
5. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017;390:2383-96. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9.
6. Yang J, Liu X, Cao S, Dong X, Rao S, Cai K. Understanding esophageal cancer: the challenges and opportunities for the next decade. *Front Oncol*. 2020;10:1727. DOI:10.3389/fonc.2020.01727
7. Rajaram P, Chandra P, Ticku S, Pallavi BK, Rudresh KB, Mansabdar P, et al. Epidermal growth factor receptor: Role in human cancer. *Indian J Dent Res*. 2017;28(6):687-94. DOI:10.4103/ijdr.IJDR_534_16.
8. Yoshioka M, Ohashi S, Ida T, Nakai Y, Kikuchi O, Amanuma Y, et al. Distinct effects of EGFR inhibitors on epithelial- and mesenchymal-like esophageal squamous cell carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):101. DOI: 10.1186/s13046-017-0572-7.
9. Hirano H, Kato K. Systemic treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: chemotherapy, molecular-targeting therapy and immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(5):412-20. DOI: 10.1093/jjco/hyz034.
10. Mazorra Z, Chao L, Lavastida A, Sánchez B, Ramos M, Iznaga N, et al. Nimotuzumab: beyond the EGFR signaling cascade inhibition. *Semin Oncol*. 2018;45(1-2):18-26. DOI:10.1053/j.seminoncol.2018.04.008.
11. Xu S, Ramos-Suzarte M, Bai X, Xu B. Treatment outcome of nimotuzumab plus chemotherapy in advanced cancer patients: A single institute experience. *Oncotarget*. 2016;7:33391-407. DOI:10.18632/oncotarget.8516.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
13. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Washington. 27 [acceso 15/07/2021];2017. Disponible en:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71.
15. Ramos-Suzarte M, Lorenzo-Luaces P, Lazo NG, Perez ML, Soriano JL, Gonzalez CE, et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumours with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy. *Cancer Biol Ther.* 2012;13(8):600-5. DOI: 10.4161/cbt.19849.
16. Sun CJ, Chen Y. The clinical research of Nimotuzumab combined with radiotherapy and chemotherapy for advanced esophageal cancer. *J Clin Med Liter.* 2014;1:2346-8.
17. Wu CR, Zhang QZ, Yang W. Clinical study on Nimotuzumab combined with intensity- modulated radiotherapy and chemotherapy for esophageal cancer. *J Chin Oncol.* 2014;20:500-3.
18. Luo HT, Liang CX. Effect of intensity-modulated radiotherapy combined with docetaxel and Nimotuzumab in treatment of patients with esophageal carcinoma. *Modern Oncol.* 2015;23:219-22.
19. Chen YL, SP L, Lian YN. Clinical study on Nimotuzumab combined with nadaplatin concurrent chemoradiotherapy for local advanced esophageal carcinoma. *J North Pharm.* 2016;13:140-1.
20. Fu GL. Curative effect of Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *Chin J Prim Med Pharm.* 2017;24:3457-61.
21. de Castro Junior G, Segalla JG, de Azevedo SJ, Andrade CJ, Grabarz D, de Araújo Lima França B, et al. A randomized phase II study of chemoradiotherapy with or without Nimotuzumab in locally advanced oesophageal cancer: NICE trial. *Eur J Cancer.* 2018;88:21-30. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.005.
22. Yang YM, Hong P, Xu WW, He QY, Li B. Advances in targeted therapy for esophageal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):229. DOI:10.1038/s41392-020-00323-3.

23. Huang ZH, Ma XW, Zhang J, Li X, Lai NL, Zhang SX, et al. Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1170. DOI:10.1186/s12885-018-5040-z
24. Jing W, Yan W, Liu Y, Li J, Yu J, Zhu H, et al. Slight advantages of nimotuzumab versus cetuximab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(8):1121-6. DOI:10.1080/15384047.2019.1598760
25. Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, et al. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:539-53. DOI: 10.2147/DDDT.S189514
26. Lima-Pérez M, Soriano-García JL, López-Díaz L, Fleites-Calvo V, Domínguez-Álvarez C, González-Meisozo M, et al. Nimotuzumab combinado con quimiorradioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide esofágico avanzado en el mundo real. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2021 [acceso 15/07/2021];40(5):e1564. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1564>.
27. Berger C, Krengel U, Stang E, Moreno E, Madshus IH. Nimotuzumab and cetuximab block ligand independent EGF receptor signaling efficiently at different concentrations. *J Immunother*. 2011;34:550-5. DOI:10.1097/CJI.0b013e31822a5ca6.
28. Han X, Lu N, Pan Y, Xu J. Nimotuzumab combined with chemotherapy is a promising treatment for locally advanced and metastatic esophageal cancer. *Med Sci Monit*. 2017;23:412-8. DOI:10.12659/msm.902645.
29. Concha-Benavente F, Ferris RL. Reversing EGFR mediated immunoescape by targeted monoclonal antibody therapy. *Front Pharmacol*. 2017;30(8):332. DOI: 10.3389/fphar.2017.00332.
30. Mazorra Z, Lavastida A, Concha-Benavente F, Valdés A, Srivastava RM, García-Bates TM, et al. Nimotuzumab induces NK cell activation, cytotoxicity, dendritic cell maturation and expansion of EGFR-specific T cells in head and neck cancer patients. *Front Pharmacol*. 2017;8:382. DOI: 10.3389/fphar.2017.00382.

31. Saumell Y, Sanchez L, González S, Ortiz R, Medina E, Galán Y, et al. Overall survival of patients with locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma treated with nimotuzumab in the real world. *Adv Ther.* 2017;34(12):2638-47. DOI: 10.1007/s12325-017-0631-7
32. Luo HQ, Han L, Jiang Y. Meta-analysis of six randomized control trials of chemotherapy plus anti-HER monoclonal antibody for advanced gastric and gastroesophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(13):5343-8. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.13.5343.
33. Tundidor Y, Ponce LF, Chao L, Solozábal J, Hust M, Dübel S, et al. Affinity-matured variants derived from nimotuzumab keep the original fine specificity and exhibit superior biological activity. *Sci Rep.* 2020;10(1):1194. DOI:10.1038/s41598-019-57279-w.
34. Miroddi M, Sterrantino C, Simonelli I, Ciminata G, Phillips RS, Calapai G, et al. Risk of grade 3-4 diarrhea and mucositis in colorectal cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies regimens: A meta-analysis of 18 randomized controlled clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(2):355-71. DOI:10.1016/j.critrevonc.2015.06.004
35. Owczarek W, Słowińska M, Lesiak A, Ciężyńska M, Maciąg A, Paluchowska E, et al. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(5):418-28. DOI: 10.5114/ada.2017.71106.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Carmen Elena Viada-González: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión estadística, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Mayté Lima Pérez: Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano García: Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Martha María Fors-López: Análisis formal, metodología, supervisión estadística, revisión y edición.

Yuliannis Santiesteban-González: Curación de datos, investigación, revisión y edición.

Yanela Santiesteban-González: Curación de datos, investigación, revisión y edición.

Yaimarelis Saumell-Nápoles: Curación de datos, investigación, revisión y edición.

Mayra Ramos-Suzarte: Curación de datos, investigación, revisión y edición.