



Supervivencia de pacientes con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o avanzado con terapias dirigidas anti receptor EGF.

Raiza Ruiz Lorente. ¹

Carmen E Viada González. ²

Daisy Hernández Duran. ³

Jessica García Viamontes. ⁴

Mayra Ramos Suzarte. ⁵

¹ Hospital Ginecobstétrico Ramón Gonzalez Coro, Habana, Cuba, raizaruiz@infomed.sld.cu, <https://orcid.org/0000-0001-6672-312X>

² Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba, carmen@cim.sld.cu, <https://orcid.org/0000-0002-1604-3545>.

³ Hospital Ginecobstétrico Ramón Gonzalez Coro, Habana, Cuba, daisyhd@infomed.sld.cu, <https://orcid.org/0000-0003-4210-8995>

⁴ Hospital Ginecobstétrico Ramón Gonzalez Coro, Habana, Cuba, jessigarcia@infomed.sld.cu, <https://orcid.org/0000-0003-1397-048X>

⁵ Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba, mayra@cim.sld.cu, <https://orcid.org/0000-0002-9058-3224>

Resumen: Introducción: El cáncer de cuello de útero es la cuarta neoplasia maligna a nivel mundial en el sexo femenino en términos de incidencia, convirtiéndose en uno de tumores epiteliales más frecuentes. Las altas expresiones del EGFR presentes en esta neoplasia da la posibilidad del uso de otras terapias contra este receptor. **Material y Método:** Estudio explicativo (Ensayo Clínico Exploratorio) en grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, experimental y longitudinal para demostrar la prueba de concepto de factibilidad de uso de las terapias biológicas dirigidas a antígenos asociados a tumores en pacientes con diagnóstico de carcinoma cervical avanzado refractarios a todas las terapias onco específicas previas, aleatorizadas en tres grupos de tratamientos: vacuna CIMAvax EGF[®], AcM nimotuzumab o con la combinación de ambos productos y evaluar el tiempo de supervivencia con estas terapias bilógicas. **Resultados:** SV en los LS de un 37,7 % para la vacuna CIMAvax EGF[®], 49,3% el

AcM nimotuzumab y 43,5 % para la combinación. De forma global el 43,9 % de las pacientes se encontraban vivas a los 2 años del inicio de la inmunoterapia, las cuales por su etapa clínica al diagnóstico presentaban una expectativa de vida inicial de 6 meses aproximadamente.

Palabras claves: cáncer cervical avanzado, CIMAvax-EGF®, nimotuzumab, supervivencia

I. INTRODUCCION

El envejecimiento poblacional es el escenario predominante, fundamentalmente en los países desarrollados, por lo que las enfermedades crónicas no trasmisibles, entre ellas el cáncer, incrementan significativamente la morbilidad y la mortalidad por esta enfermedad.¹

El cáncer cérvico uterino representa por su incidencia y mortalidad la cuarta neoplasia maligna más común a nivel mundial en el sexo femenino. En el 2020 se diagnostican 604 127 nuevos casos y 341 831 fallecidas.² La incidencia en Cuba en 2017 es de 1537 casos para una tasa cruda de 27, 2 % y la mortalidad en el 2020 corresponde a 549 casos para una tasa cruda de 9,7 %. Los grupos de edades de 50-79 años son los más afectados. Entre el 15-20 % de las pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas.³

El cáncer de cuello uterino (CCU) es uno de los pocos tumores prevenibles ya que pueden identificarse, en etapas tempranas, lesiones precursoras que se conocen como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Los países desarrollados, que cuentan con programas de pezquizaje, han mostrado un importante descenso en la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, lo que no se cumple en los países subdesarrollados, donde la ausencia de estos, conlleva a altas incidencias de cáncer cervical.⁴

La terapia de cáncer se caracteriza por la integración estratégica de distintas modalidades de tratamiento con vistas a optimizar las oportunidades de curación. La cirugía y la radioterapia se emplean para el control locorregional de la enfermedad, mientras que las terapias sistémicas (quimioterapia, terapia endocrina y las terapias basadas en dianas moleculares) se utilizan para el control de la enfermedad difusa (en neoplasias hematológicas) o las que se expanden más allá del sitio primario (en tumores sólidos).⁵ La quimioterapia y la radioterapia interrumpen vías regulatorias esenciales para la supervivencia y el crecimiento de las células tumorales, pero

están limitadas por mecanismos de resistencia a la droga y por el daño tóxico colateral sobre los tejidos normales.⁶

En los últimos años el desarrollo de la inmunoterapia del cáncer la ha convertido una alternativa para estimular la respuesta del sistema inmune contra el tumor ya sea por la inhibición de las funciones de determinados antígenos asociados a la proliferación tumoral: Antígenos Tumor Asociados (ATA), antígenos tumor específicos (ATE) o el bloqueo de los puntos de control entre el sistema inmunológico y los tumores (*del inglés immuno check point*).⁷

. Los efectos oncogénicos que se relacionan con la alteración de la fisiología del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (*EGFr del inglés Epidermal Growth Factor receptor*) convierten al sistema EGF/EGFr en una diana para la intervención inmunoterapéutica que se basa en agentes antagonistas específicos de los mismos.^{8, 9}

Esta sobreexpresión del EGFr puede inducir la alteración de diversas funciones biológicas, tales como la proliferación celular, la migración, la diferenciación y la apoptosis, que conducen a la transformación de una célula normal en maligna, promueve la neo angiogénesis y el proceso de metastización: signos de mal pronóstico de la enfermedad. Se adiciona la resistencia a la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia.¹⁰

Los anticuerpos monoclonales con fines terapéuticos inducen la muerte de la célula tumoral mediante diversos mecanismos: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, citotoxicidad dependiente del complemento y apoptosis, entre otros.⁷ El empleo de las vacunas terapéuticas contra el cáncer ayudan al sistema inmunológico a identificar la desproporción funcional o metabólica de los mismos (reconocer lo propio), reaccionar y destruir las células cancerosas.¹¹

II. MÉTODO

A. Clasificación del estudio

Estudio explicativo (Ensayo Clínico Exploratorio) en grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, experimental y longitudinal para demostrar la prueba de concepto de factibilidad de uso de las terapias biológicas dirigidas a antígenos asociados a tumores de cérvix.

B. Universo y muestra

Se incluyeron 180 pacientes con diagnóstico de carcinoma cervical avanzado refractarios a todas las terapias onco específicas aleatorizadas en tres grupos de tratamientos: la vacuna CIMAvax EGF® (n=59), AcM humanizado nimotuzumab (n=75) o con la combinación de ambos productos (n=46).

C. Criterios de Inclusión

- Capacidad de comprender el estudio y voluntariedad del paciente mediante firma del modelo de consentimiento informado.
- Confirmación histológica o citológica de carcinoma cervical escamo celular avanzado.
- Que hayan recibido todas las líneas de tratamiento disponibles para la enfermedad persistente, recurrente o avanzada y no tributaria de ningún otro tratamiento oncoespecífico.
- De cualquier edad
- Que no cumplan los criterios para la inclusión en otros ensayos clínicos en curso.
- ECOG \leq 3.

D. Criterios de Exclusión

- Que estén recibiendo otro producto en investigación.
- Que hayan recibido previamente los productos en evaluación: vacuna CIMAvax EGF® o el AcM nimotuzumab.
- Con enfermedades crónicas descompensadas.
- ECOG \geq 3.
- No firmen el consentimiento informado.

E. Esquemas de Tratamientos

1. Vacuna CIMAvax-EGF®

El esquema de inmunización se dividió en dos etapas:

- **Inducción:** La vacuna se administró cada 14 días: las inmunizaciones fueron 1ra día uno; 2da día 15; 3ra día 29; 4ta día 43; 5ta día 57.
- **Mantenimiento:** Se administró cada 28 días a partir de la quinta dosis de la etapa de inducción hasta la aparición de toxicidad no manejable o el empeoramiento del estado general del paciente según la escala ECOG.

2. AcM nimotuzumab

- Inducción: Dosis de 200 mg una vez a la semana por 12 semanas.
- Mantenimiento: Dosis 200 mg, una vez cada 14 días hasta la aparición de toxicidad no manejable o el empeoramiento del estado general del paciente según la escala ECOG

3. Combinación AcM nimotuzumab y vacuna CIMAvax EGF®

Los pacientes que se incluyeron en el brazo de la combinación recibieron ambos medicamentos en las dosis y esquemas anteriormente descritos.

F. Análisis Estadístico

La variable principal de evaluación fue tiempo de supervivencia desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha del fallecimiento mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meyer, estimando las varianzas y los intervalos de confianza. Se compararon las curvas de la supervivencia mediante la prueba de Long Rank considerando un nivel de significación $\alpha= 0.05$ y una prueba bilateral, se aplicó el modelo de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables pronósticas considerados en el tiempo de supervivencia. Previo a esto se chequearon los supuestos de aplicación de la prueba para su correcta elección.

III.RESULTADOS

Tabla 1. Pacientes según datos demográficos y grupos de tratamiento

Variables	Grupo			Total (n=180) (%)	p -valor
	Vacuna CIMAvax EGF® (n=59) (%)	AcM Nimotuzumab (n=75)(%)	Combinación (n=46)(%)		
Edad	Media	51,94	48,62	54,05	51,11
	Rango	(32-77)	(29-77)	(22-77)	(22-77) p=0,5
Grupo étnico	Caucásico	43 (72,9)	44 (58,7)	33 (71,7)	120(66,7)
	Negro	2 (3,4)	9 (12,0)	2 (4,3)	13 (7,2)
	Mestizo	7 (11,9)	11 (14,7)	6 (13,0)	24 (13,3)
	No disponible	7 (11,9)	11 (14,7)	5 (10,9)	23 (12,8) p=0,4

Antecedente	No	38 (64,4)	58 (77,3)	31 (67,4)	127(70,6)	
Patológico Personal	Si	21 (35,6)	17 (22,7)	15 (32,6)	53 (29,4)	p=0,22
	0	9 (15,3)	19 (25,3)	12 (26,1)	40 (22,2)	
	1	32 (54,2)	37 (49,3)	25 (54,3)	94 (52,2)	
ECOG	2	9 (15,3)	3 (4,0)	3 (6,5)	15 (8,3)	p=0,060
	3	0 (0,0)	5 (6,7)	1 (2,2)	6 (3,3)	
	No disponible	9 (15,3)	11 (14,7)	5 (10,9)	25 (13,9)	
	carcinoma epidermoide	29 (49,1)	44 (58,7)	25 (54,3)	98 (54,4)	
Tipo Histológico	adenocarcinoma de endocérvix	16 (27,1)	6 (8,0)	7 (15,2)	29 (16,1)	p=0,049
	Otros	14 (23,7)	25 (33,3)	14 (30,4)	53 (28,7)	
	I	5 (8,5)	6 (8,0)	3 (6,5)	14 (7,8)	
	II	21 (35,6)	20 (26,7)	10 (21,7)	51 (28,3)	
Estadio	III	19 (32,2)	33 (44,0)	21 (45,7)	73 (40,6)	p=0,675
	IV	4 (6,8)	3 (4,0)	2 (4,3)	9 (5,0)	
	No disponible	10 (16,9)	13 (17,3)	10 (21,7)	33 (18,3)	
Cirugía Previa	No	46 (78,0)	65 (86,7)	40 (87,0)	151 (83,9)	p=0,320
	Si	13 (22,0)	10 (13,3)	6 (13,0)	29 (16,1)	
	RTP+QTP	42 (71,2)	45 (60,0)	31 (67,4)	118 (65,6)	
Tratamiento Previo	QTP	0 (0,0)	3 (4,0)	1 (2,2)	4 (2,2)	p=0,647
	RTP	7 (11,9)	14 (18,7)	6 (13,0)	27 (15,0)	
	Sin tratamiento	10 (16,9)	13 (17,3)	8 (17,4)	31 (17,2)	

El rango de edad de las pacientes estudiadas fue de 22 a 77 años con una media de 51, 1 años y el 66,7 % caucásicas. Aunque solo el 29,4 % tuvo antecedentes clínicos relevantes: comorbilidades relacionadas con enfermedades crónicas no transmisibles o secuelas provocadas por las terapias oncológicas previas empleadas en ellas (Insuficiencia Renal, infecciones asociadas por fistulas, entre otras), esto no impidió que las pacientes fueran tratadas, ya que en el momento de ser evaluadas para el estudio cumplían con los criterios de inclusión. No se observaron diferencias significativas en las variables demográficas en los grupos estudiados. El 74,4 % de las pacientes se incluyeron con un estado general (ECOG) entre 0 -1, el carcinoma

epidermoide (CE) fue el tipo histológico predominante (54,4 %). Aunque las características de las pacientes en cuanto a las variables analizadas muestran un balance estadístico, se observó una asociación significativa para los subtipos histológicos en los tres grupos analizados según la estimación por la prueba de X^2 , con una mayor proporción de adenocarcinoma de endocervix (ADC) en el grupo tratado con la vacuna CIMAvax EGF, con diferencias significativas de acuerdo al tipo histológico en los tres grupos. (Tabla 1)

Tabla 2. Clasificación de cortos (CS) y largos supervivientes (LS)

	Grupo								
	Vacuna EGF®		AcM nimotuzumab		Combinación VAc/AcM		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Supervivientes									
CS (< 24 meses)	37	62,7	38	50,7	26	56,5	101	56,1	
LS (>=24 meses)	22	37,3	37	49,3	20	43,5	79	43,9	
Total	59	100	75	100	46	100	180	100,0	

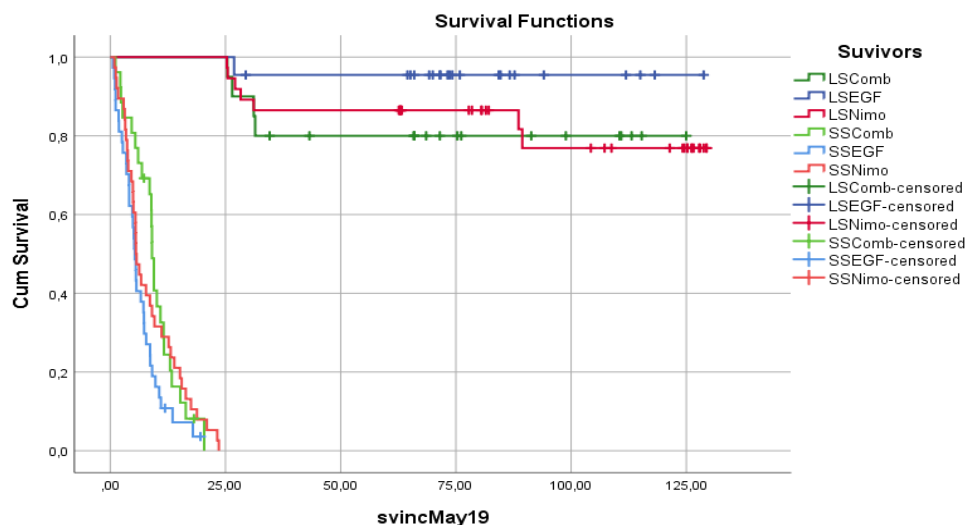
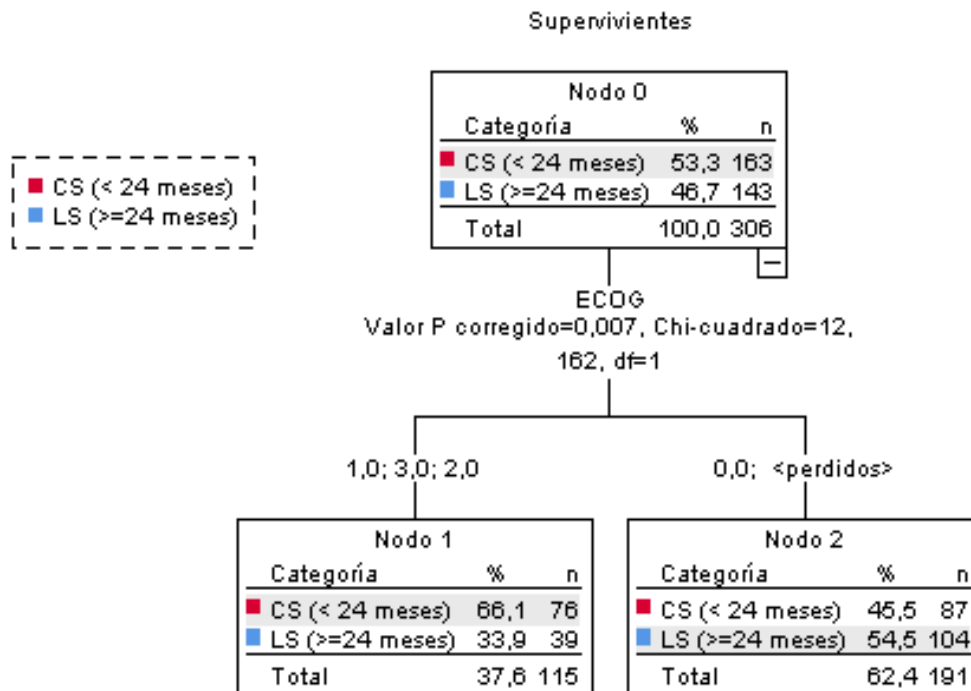


Fig.1 Funciones de LS y CS por cada grupo de tratamiento.

Para la clasificación de cortos y largos supervivientes se toma como punto de referencia los 24 meses de inicio del tratamiento en los tres grupos, observándose en el momento del análisis una SV en los LS de un 37,7 % para la vacuna CIMAvax EGF®, 49,3% el AcM nimotuzumab y 43,5

% para la combinación. De forma global el 43,9 % de las pacientes se encontraban vivas a los 2 años del inicio de la inmunoterapia, las cuales por su etapa clínica al diagnóstico presentaban una expectativa de vida inicial de 6 meses aproximadamente.

Análisis de la SV por grupos de tratamientos y variables pronosticas en el Programa de Uso Clínico Expandido



ECOG

Fig.2 Árbol de clasificación Dicotómica

Para el árbol de clasificación se analizaron las ocho variables relacionadas con las características demográficas y de la enfermedad de las pacientes incluidas en la Tabla 1, de ellas solo el ECOG presenta una significación en cuanto a las diferencias de SV entre las pacientes CS y LS, donde las que presentaban ECOG 0 y 1 al diagnóstico tuvieron un SV de 50,25 meses con respecto a las de mayor afectación del estado general.

Tabla 3. Tipo Histológico

Tipo Histológico	N	%	Mediana	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	p-valor (Log-rank)
ADC	7	28,6	13,33	,47	12,41	14,26	0,56
Comb							
ADCEGF	16	31,3	5,32	1,44	2,48	8,15	
ADC Nimo	6	33,3	5,48	11,20	,00	27,45	
CE Comb	25	36,0	16,39	9,39	,00	34,80	
CE EGF	29	31,0	8,67	1,59	5,55	11,79	
CE Nimo	44	40,9	27,07	37,21	,00	100,01	

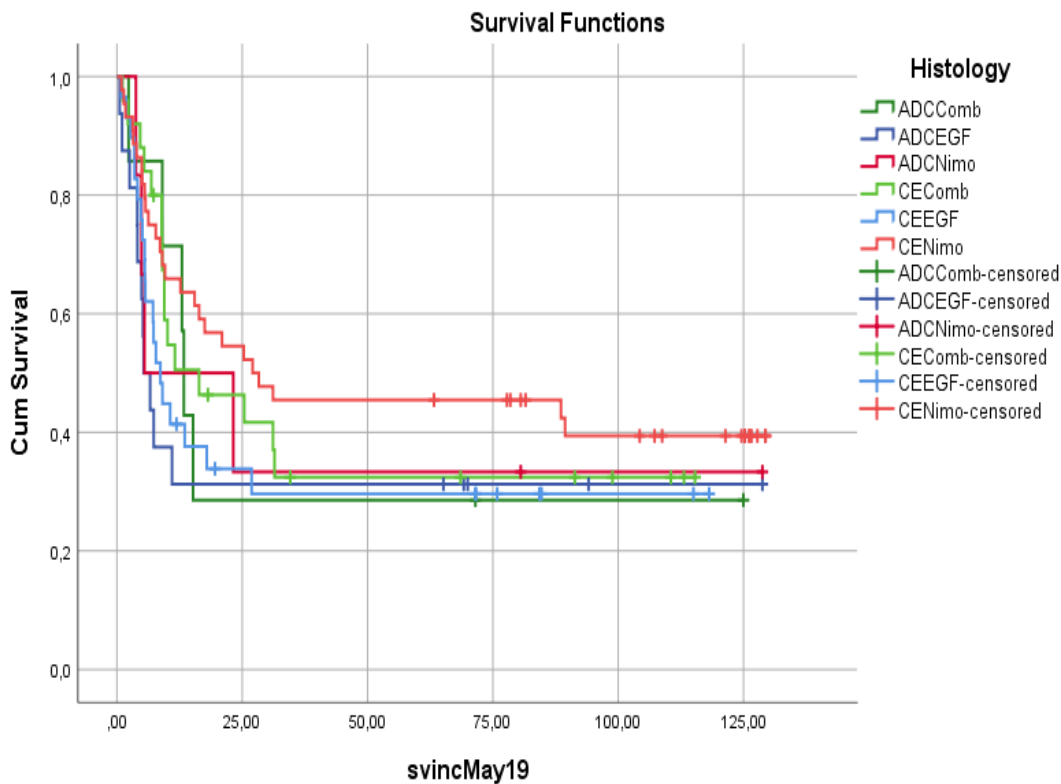


Fig.3 Funciones de SV por cada grupo de tratamiento y tipo histológico

Al comparar el comportamiento de la SV en los tres grupos terapéuticos se observa en el grafico 3 una importante separación de las curvas en el grupo del nimotuzumab y diagnóstico de

carcinoma epidermoide con 27 meses, que aunque no hay diferencias estadísticamente significativas, en la práctica clínica es notable este resultado con respecto a la SV alcanzada con la vacuna de 8,6 meses y de 16,3 meses con la combinación. También es notorio destacar estos valores comparados con los resultados obtenidos en las pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de endocervix con una SV de solo 5,48 con el AcM nimotuzumab, 5,33 con la vacuna CIMAvax EGF® y 13,33 para el grupo de la combinación.

El CCU metastásico, persistente o recurrente, después de la quimioterapia basada en sales de platinos y concomitante con radioterapia, no tiene una respuesta satisfactoria en cuanto a control de la enfermedad y tasas de supervivencia a nivel mundial, esta última es inferior al 15,0 % a cinco años y son pacientes con peor pronóstico que en etapas más tempranas¹². En este contexto, cualquier tratamiento aplicado para estas pacientes, pretende prolongar la supervivencia, mantener o mejorar la calidad de vida (QoL) e incluso reducir el crecimiento tumoral¹³.

Cuba cuenta con dos productos para el tratamiento de tumores que sobre expresan EGFr, basados en el bloqueo del mismo: el AcM nimotuzumab y la vacuna terapéutica CIMAvax EGF® (el principal ligando activador del EGFr) los cuales aplican en esta investigación para tratar de lograr un aumento de la supervivencia en pacientes con CCU persistente, recurrente o en etapas avanzadas.

La investigación en la terapéutica del cáncer se ha centrado en aplicar tratamientos que prolonguen el control de la enfermedad con adecuada calidad de vida.^{14, 15} Desde el 2014 se reportan datos sobre pacientes largos supervivientes en población cubana, en la indicación del cáncer de pulmón como resultado del efecto de la vacuna Cimavax EGF® y del uso de la intervención compleja en esta indicación con varios productos de la biotecnología como vacunas y anticuerpos.¹⁶

La transición del cáncer avanzado a la cronicidad es un concepto que surge recientemente en la literatura. La caracterización del comportamiento de la supervivencia de los grupos tratados, por métodos no convencionales, permiten definir la curva de supervivencia clásica conocida por Curva de Kaplan y Meier (“con colas prolongadas”) en dos curvas definidas, donde la primera representa la población clásica y la segunda la de los pacientes con prolongada supervivencia.

Cuanto esto se analiza en estudios clínicos que tienen grupos controles, también aparece una población que independientemente de no recibir la terapia en estudio, muestra pacientes largos supervivientes, y esta sea la que, al incorporarle una terapia biológica específica como las vacunas y los anticuerpos del presente estudio, prolongan su tasa de supervivencia de manera inesperada.^{16,17}

La probabilidad de estar vivo en este periodo de tiempo en todos los grupos tratados es superior al 35 %, valor no reportado para este tipo de paciente con enfermedad cérvico uterina en etapa avanzada. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos, aunque numéricamente el grupo tratado con el AcM nimotuzumab supera el 42 %. En el momento del corte (ocho años) 23 (39,0%), 30 (40,0%) y 18 (39,1 %) pacientes tratadas con la vacuna CIMAvax EGF®, nimotuzumab o la combinación estaban vivas (censuradas), lo cual representa un grupo de pacientes con larga supervivencia. En todos los grupos se superan los resultados de la hipótesis al obtener una SV mayor a los 6 meses, valor reportado hasta el 2008 en pacientes con CCU recurrente, persistente o metastásico tratadas con los protocolos de quimioterapia vigentes en ese momento.¹⁸

La vacuna CIMAvax EGF® mostró menor supervivencia tanto cuando se empleó como monoterapia como combinada con el AcM nimotuzumab, aunque no fue significativa desde el punto estadístico, se reconoce que en este grupo de pacientes se incluyeron un mayor número de casos con diagnóstico de ADC de endocérvix (32 %), lo cual si resulta ser estadísticamente diferente ($p = 0,049$) entre los grupos de tratamientos. Esta variante histológica del cáncer de cérvix tiene una peor respuesta a los tratamientos de RT y QT comparada con los tumores de origen epitelial de esta localización.¹⁹

En el análisis del tipo histológico, los resultados resaltan una mejor supervivencia en los casos con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide, lo que puede deberse a que la oncogénesis de ADC no se ha determinado con precisión, algunos reportes indican que el VPH 18 y 16 y sus proteomas se consideran responsables de la oncogénesis al combinarse con la estimulación estrogénico que favorece la proliferación del tipo endometrioide y del tipo endocervical.¹⁹ Los pacientes con el subtipo ADC de cáncer cervical se benefician de los agentes dirigidos conocidos como inhibidores de MEK, que muestran éxito en ensayos

clínicos.²⁰ Por otro lado, existen algunas variedades de ADC con histología de diferenciación tipo gástrico (GAS), que, aunque no está relacionado con las infecciones del VPH, tienen un peor pronóstico entre los subtipos de ADC.²¹

Las pacientes con ECOG 0 y 1 se benefician cuando reciben tratamiento con el AcM nimotuzumab en las pacientes CS y LS, lo que está relacionado con el concepto de terapia pasiva, ya que el AcM se une al receptor del EGF e inhibe el crecimiento celular, lo cual induce la privación de este, y con ello la inhibición de la activación del EGFr que interviene en el crecimiento y desarrollo tumoral.^{22, 23}

Los mejores resultados de mediana de SV en la investigación de esta autora se obtienen en el grupo al que se le administra el AcM nimotuzumab, este resultado se explica por estudios recientes realizados por Mazorra y colaboradores en los que se detallan nuevos elementos en el mecanismo de acción de este AcM, porque es una terapia pasiva que actúa directamente sobre los receptores del EGF y que provoca inhibición de la proliferación del tumor, este puede tener además un efecto vacuna²⁴ ya que es capaz de desencadenar mecanismos efectoros del sistema inmune que favorecen la muerte celular inmunogénica, lo cual permite el control de la enfermedad y esto permita un incremento de la SG. El aumento de la supervivencia y la duración a largo plazo de las respuestas en muchos pacientes después de un corto período de tratamiento con el AcM nimotuzumab sugiere que el bloqueo de la señalización de EGFr y la inhibición resultante de la proliferación de células tumorales no fueron los únicos mecanismos de acción subyacentes en la eficacia de este anticuerpo.^{24, 25}

Es importante señalar que en los tres grupos de tratamientos la tasa de supervivencia a cinco años sobrepasa el 30 %, superiores a las reportadas la American Cancer Society donde se exponen los resultados de aquellos pacientes que responden a las terapias desde el inicio y se mantienen vivos por largos periodos de tiempo como paciente de larga supervivencia, siendo estas, a cinco años, en pacientes con múltiples terapias y enfermedad a distancia de un 17%.²⁶

IV. CONCLUSIONES

- La eficacia de los tres grupos de tratamiento en términos de supervivencia global, fue superior a la reportada en la literatura para esta etapa de la enfermedad.
- Los tres esquemas terapéuticos alcanzaron tasas de supervivencia global a 60 meses superior al 35 %, sin precedente en la literatura hasta la fecha.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre Lindsey A., Jemal A PhD, DVM. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018 Vol. 68, Issue 6CA: A Cancer Journal for Clinicians, pages: 394-424. [06/04/2021]
2. GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>. [06/04/2021]
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Cuba Enero-Diciembre 2019. http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/19_salud_publica_y_asistencia_social_2019_1.pdf [08/04/2021]
4. Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia F.A.S.G.O. Manejo Terapéutico del Carcinoma de cuello uterino. Consenso de Ginecología 2017. http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_MANEJO_TERAPEUTICO_DEL_CARCINOMA_DE_CUELLO_UTERINO.pdf [08/04/2021]
5. Ermes L A, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015 May; 3(5): 436-43. DOI: 10.1158/2326-6066. CIR-15-0064
6. Shen, C J, Cheng, Y M and Wang C L. lncRNA PVT1 epigenetically silences miR-195 and modulates EMT and chemoresistance in cervical cancer cells. *J. Drug Target.* 2017; 25: 637–644
7. Tsuchida N, Murugan A K, Grieco M. K. Ras oncogene: significance of its discovery in human cancer research. *Oncotarget* 2016; 7(29):46717–33. doi:10.18632/oncotarget.8773
8. Ramos-Suzarte M, Lorenzo-Luaces P, Lazo N G, Perez M L, Soriano J L, Gonzalez C E, 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.

9. Saurez Martínez G, Bencomo Yanes A. Nimotuzumab, effective immunotherapy for the treatment of malignant epithelial tumors. *Biotechnol Apl [Internet]*. 2014 Jun [citado 2021 Abr 08]; 31(2):159-167. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102728522014000200007&lng=es. [08/04/2021]

10. Saavedra D, Crombet T. CIMAvax-EGF: A New Therapeutic Vaccine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Immunol* 2017; 8: 269. Doi: 10.3389/fimmu. 2017.00269.

11. Maen H, Terabe M, Berzofsky J A. Cancer vaccines: traslation from mice to human clinical trials. *Curr Opin Immunol* 2018; 51: 111-22. Doi: 10. 1016/j.coi. 2018.03.001

12. Cappuccio A, Castiglione F and Piccoli B. Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *MathBiosci* 2007:209(1): 1-13.

13. Oaknin A and Rodriguez Freixinos V. Bevacizumab in the Treatment of Cervical Cancer Current Evidence and Next Steps. *European Oncology & Haematology* 2016; 12 (1):32–43.

14. Schlom J, Arlen PM and Gulley J L. Cancer vaccines: moving beyond current paradigms. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(13):3776–3782.

15. Lage A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. *Nat Immunol.* 2008, 9:109–112.

16. Sánchez L, Lorenzo-Luaces P, Viada C, Galan Y, Ballesteros J, Crombet T, et al. Is there a subgroup of long-term evolution among patients with advanced lung cancer? Hints from the analysis of survival curves from cancer registry data *Cancer* 2014; 14: 933.<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/933>.

17. Lage A and Crombet T. Control of Advanced Cancer: The Road to Chronicity. *Int J Environ Res Public Health* 2011 (8): 683-697.

18. Mulhall, Craig J. and Coward, Jermaine I.G Targeted therapeutic management of locally advanced, recurrent and metastatic cervical cancer. *Cervical cancer: screening methods, risk factors and treatment options*. Edited by Laurie Elit 2013. New York, NY United States: Nova Publishers.199-226.

- 19 Takeuchi S. Biology and treatment of cervical adenocarcinoma. *Chin J Cancer Res* 2016; 28(2): 254-262.
20. Ojesina A I, Lichtenstein L and Freeman S S. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014; 506:371-5.
21. Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagiet Y, Ito M, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(5):664-72.
22. Concha-Benavente F and Ferris R L. Reversing EGFR Mediated Immunoescape by Targeted Monoclonal Antibody Therapy. *Front Pharmacol.* 2017 May 30; 8:332. Doi: 10.3389/fphar.2017.00332. PMID: 28611673; PMCID: PMC5447743.
23. Reddy B K, Lokesh V, Vidyasagar MS, Shenoy K, Babu K G, Shenoy A, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral Oncol* 2014 May; 50(5):498-505. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.11.008. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24613543.
24. Mazorra Z, Lavastida A, Concha-Benavente F, Valdés A, Srivastava R M, García-Bates T M, et al. Nimotuzumab Induces NK Cell Activation, Cytotoxicity, Dendritic Cell Maturation and Expansion of EGFR-Specific T Cells in Head and Neck Cancer Patients. *Frontiers in pharmacology.* 2017; 8: 382.
25. Mazorra H Z and Crombet R T. Pilot study of a novel combination of two therapeutic vaccines in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2014; 63:737–747. DOI 10.1007/s00262-014-1552-9.
26. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cáncer. Versión 5-2019. Septiembre 16, 2019.

- **Conflictos de intereses:** los autores declararán que no tienen conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.
- **Contribución de los autores:** Todos los autores participaron en la investigación y elaboración posterior del documento con el aporte individual en las áreas de experticia de cada uno por igual.

