

Parámetros de laboratorio para el cáncer de cabeza y cuello tratado con *Nimotuzumab*

Laboratory parameters for head and neck cancer treated with *Nimotuzumab*

Esp. Yuniet Hernández Batista¹

MSc. Ana María Pérez Berlanga^{1*}

<https://orcid.org/0000-0001-6063-9891>

MSc. Gretel Hernández Pifferrer²

Esp. Dayalí Teresa Rodríguez Torres¹

¹ Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba.

² Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: apberlanga@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: el *Nimotuzumab* es un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Objetivo: valorar el comportamiento de los resultados de los exámenes de laboratorio en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados que participaron en el ensayo clínico fase IV con *Nimotuzumab*.

Métodos: estudio de serie de casos, en una muestra de 30 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados, que participaron en el ensayo clínico fase IV con *Nimotuzumab*, en el periodo comprendido desde febrero de 2012 a febrero de 2015 en el Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin, Holguín, Cuba, en las consultas de otorrinolaringología–oncológicas

y el Departamento de Ensayos clínicos, con el empleo de determinaciones cuantitativas de los parámetros investigados. Se utilizaron medidas descriptivas y de asociación.

Resultados: existió un predominio en pacientes masculinos mayores de 60 años, fumadores y alcohólicos. Las reacciones adversas que más se presentaron fueron las hematológicas, como la anemia (33%). Los valores medios de la fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica en los cuatro esquemas de tratamiento y durante todas las etapas, se mantuvieron dentro de límites normales, excepto en el esquema B, que a los 2 años el promedio de la LDH, estuvo sobre los valores de referencia.

Conclusiones: la anemia constituyó la reacción adversa más frecuente en todos los esquemas de tratamiento; la fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica no mostraron variaciones evolutivas relevantes.

Palabras clave: *Nimotuzumab*, terapia biológica del cáncer, receptor del factor de crecimiento epidérmico.

ABSTRACT

Introduction: *Nimotuzumab* is a humanized monoclonal antibody used in the treatment of head and neck cancer.

Objective: to assess lab exams results in patients with advanced head and neck cancer, who participated in the Phase-IV clinical trial with *Nimotuzumab*.

Methods: a series of cases study, in a sample of 30 patients with advanced head and neck cancer, who participated in the Phase-IV clinical trial with *Nimotuzumab*, from February 2012 to February 2015, at Vladimir Ilich Lenin General Hospital at Oncological Otorhinolaryngology consultation and the Clinical Trials Department, using quantitative determinations for previous researched parameters. Descriptive and associating measures were used.

Results: there was a predominant trend in patients over 60 years old, smokers and alcoholics. The most common adverse reactions were hematologic, out of them anemia reached 33 %.

The average values of alkaline phosphatase (ALPs) and lactate dehydrogenase (LD) in the four treatment schemes and during all stages, were kept within normal limits, except in Scheme B, in which after two years, the average LDH value was higher than referenced values.

Conclusions: Anemia turned to be the most frequent adverse reaction in all treatment schemes, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase did no show relevant evolutionary variations.

Keywords: *Nimotuzumab*, biological therapy of cancer, receptor of epidermis-growth factor.

Recibido: 15/03/2019.

Aprobado: 24/04/2019.

Introducción

Los carcinomas epiteliales de la región de cabeza y cuello son entidades frecuentes. En Cuba, donde el cáncer es la primera causa de muerte, estos se encuentran dentro de la sexta y la octava posiciones.⁽¹⁻⁷⁾

Las nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer tienen como objetivo actuar selectivamente a nivel de las células tumorales y evitar la exposición de las demás células al agente citotóxico. Una de las aproximaciones terapéuticas de mayor futuro en este sentido la constituyen los anticuerpos monoclonales, debido a su especificidad antigénica.⁽⁸⁻¹³⁾

En el Centro de Inmunología Molecular de Cuba se produce un novedoso anticuerpo monoclonal humanizado (AcM), utilizado en el tratamiento de los tumores epidermoides avanzados de cabeza y cuello, el Nimotuzumab o Cimager.

Es un fármaco contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico: proteína altamente expresada en tumores malignos de origen epitelial. Fue obtenido por tecnología de ADN recombinante y producido en líneas de células de mamífero (mieloma murino NSO).

Varios estudios in vitro y in vivo demostraron que el Nimotuzumab inhibe el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales que expresan el EGFR.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

En Cuba y en otros países se continúan haciendo ensayos clínicos relacionados con su eficacia y seguridad (fase IV), con el objetivo de conocer la respuesta que presentan los pacientes ante los diferentes esquemas de tratamiento.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

En la provincia de Holguín se han realizado varios ensayos clínicos, dentro de ellos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados. El protocolo del ensayo incluye una evaluación con parámetros de laboratorio clínico que permite evaluar su eficacia y seguridad.

En este trabajo nos propusimos valorar el comportamiento de los resultados de los exámenes de laboratorio en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados que participaron en el ensayo clínico fase IV con Nimotuzumab.

Métodos

Se realizó un estudio de serie de casos, en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados que participaron en el ensayo clínico fase IV con Nimotuzumab, atendidos en el periodo febrero de 2012 a febrero de 2015, en el Hospital General Vladimir Ilich Lenin, en las consultas de otorrinolaringología-oncológicas y el Departamento de Ensayos Clínicos, con un universo de 36 pacientes.

Para la definición de los 30 pacientes que conformaron la muestra, por un muestreo intencional, se tuvieron en cuenta todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico de acuerdo con los criterios establecidos en su protocolo: tener una lesión maligna de cabeza o cuello Fase III o IV, voluntariedad expresada mediante el consentimiento informado, tener más de 18 años,

estar compensado de patologías crónicas y parámetros de laboratorio dentro de los valores normales antes de iniciar el tratamiento.

Criterios de exclusión

Pacientes que no completaron el esquema de tratamiento por: fallecimiento, interrupción del tratamiento con Nimotuzumab por más de 14 días durante el período de inducción, por más de 30 días en el período de mantenimiento, en cualquier momento de la evaluación clínica del paciente que el equipo médico considere sea necesario suspender el tratamiento y por solicitud o abandono del paciente.

Variables

Exámenes de laboratorio: Incluye: hemoglobina, hematocrito, conteo total de leucocitos, conteo de plaquetas, transaminasas, creatinina, albumina sérica, LDH (deshidrogenasa láctica) y FAL (fosfatasa alcalina).

Esquema de tratamiento.

Esquema A: *Nimotuzumab* más radioterapia.

Esquema B: *Nimotuzumab* más radioterapia y quimioterapia.

Esquema C: *Nimotuzumab* más quimioterapia.

Esquema D: *Nimotuzumab*.

Tiempo de evolución con el tratamiento

En todos los casos para las determinaciones químicas se centrifugaron las muestras en Centrifuga Kokusan H-103N y se realizó la lectura en los espectrofotómetros ELIMAT-2 y BS-200.

Para controlar la calidad de sus resultados, se utilizaron sueros controles normales y patológicos, de la marca ONE-TROL 2 y 3.

En las determinaciones de hematología se utilizaron los siguientes métodos:

-Hematocrito: a través del método manual de microhematocrito, utilizando microcentrífuga marca SH 120-1.

-**Hemoglobina:** determinar la concentración de hemoglobina en sangre por espectrofotometría a través del método de la cianometahemoglobina.

-**Conteo global:** diferencial de leucocitos y conteo de plaquetas, a través de un frotis de sangre en un portaobjetos de 75 x 25 x 1 mm de espesor, utilizando el lente de inmersión x100 de un microscopio de marca Olympus.

Operacionalización de las variables

- Anemia. Hemoglobina y hematocrito por debajo de las cifras consideradas como normales, según edad, sexo y altitud.

Hemoglobina: **Hombres:** 130 a 160 g / L

Mujeres: 120 a 150 g/ L

Microhematocrito: **Hombres:** 0,42 a 0,52 L/L.

Mujeres: 0,37 a 0,47 L/L.

- Leucopenia. Conteo total de leucocitos menor a $4,5 \times 10^9/L$.
- Trombocitopenia. Conteo de plaquetas menor a $150 \times 10^9/L$.
- Aumento en el valor de la creatinina. Valor por encima de $113 \mu\text{mol}/L$.
- Aumento en el valor de transaminasa glutámico pirúvica. Valor por encima de 49 U/L.
- Aumento en el valor de transaminasa glutámico oxalacética. Valor por encima de 46 U/L.
- Disminución de la albumina sérica. Valor por debajo de 38 g/L.

2- LDH (deshidrogenasa láctica)

Normal: entre 200- 400 u/L

3- FAL (fosfatasa alcalina):

Normal: 100 a 290 u/l

Se siguieron las buenas prácticas de laboratorio, tanto en la orientación adecuada al paciente como en la toma de muestras. Los materiales cumplieron con las normativas internacionales requeridas. Se procuró la unicidad en las condiciones ambientales, el empleo de personal técnico capacitado y adecuación de los parámetros técnicos para una máxima calidad de los resultados.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron análisis de frecuencia simple [frecuencia absoluta (FA) y frecuencia relativa (FR)]. Para las cuantitativas, media aritmética. Para determinar si existe diferencia entre los diferentes tiempos en los cuales se midieron las variables de respuesta, así como para ver si existían diferencias entre los distintos esquemas de tratamiento, se utilizó la prueba estadística ANOVA para observaciones repetidas, con una significación de 0,05.

Se cumplieron los principios éticos para este tipo de estudio, además de las regulaciones de la República de Cuba para los estudios biológicos dictadas por el Centro Médico Coordinador de Ensayos Clínicos (CECMED).

Esta investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado. Los autores refieren no presentar conflictos de intereses.

Resultados

La muestra quedó caracterizada de la siguiente manera: 30 pacientes en total, con 61,6 años de edad como promedio, predominio del sexo masculino; como factores de riesgo predominantes, hábito de fumar y alcoholismo.

Al evaluar las reacciones adversas (RA) diagnosticadas por laboratorio clínico, según esquema de tratamiento, se observó que la anemia se presentó en el 33% de los pacientes, de los cuales el mayor porcentaje correspondió a los pacientes tratados con el esquema B. Los parámetros hemoquímicos no presentaron variaciones significativas (tabla I).

Tabla I. Reacciones adversas (RA) diagnosticadas por laboratorio clínico según esquema de tratamiento

RA	Esquemas de tratamiento								TOTAL n=30	
	A n=5		B n=11		C n=2		D n=13			
	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR	FA	FR
Anemia	3	0,10	4	0,13	2	0,06	1	0,03	10	0,33
Leucopenia	3	0,10	4	0,13	1	0,03	0	0,00	8	0,26
Trombocitopenia	1	0,03	4	0,13	1	0,03	0	0,00	6	0,20
Aumento de las transaminasas	0	0,00	2	0,06	1	0,03	0	0,00	3	0,10
Aumento de la creatinina	0	0,00	3	0,10	1	0,03	0	0,00	4	0,13
Hipoalbuminemia	0	0,00	1	0,03	1	0,03	0	0,00	2	0,06

Fuente: Historia clínica individual

En lo referente a la FAL, podemos observar que los valores de la media, en los cuatro esquemas de tratamiento, durante todas las etapas, se mantuvieron dentro de límites normales sin mostrar variaciones estadísticas significativas, para una $p=0,56$. La fig. 1 muestra la actividad enzimática, con los valores más bajos en los esquemas A y D.

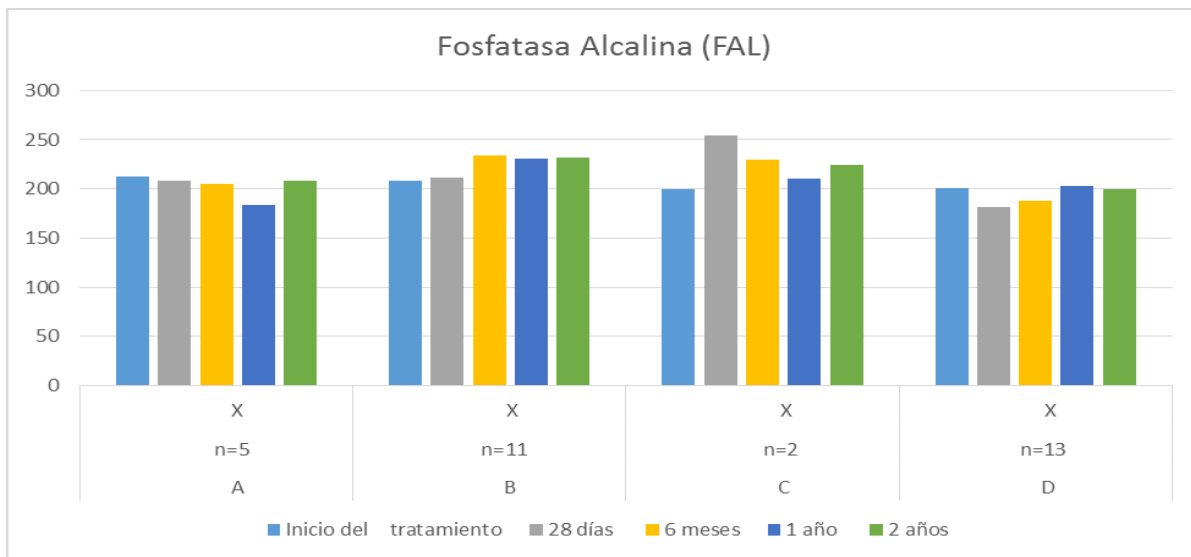


Fig. 1. Valores medios de la FAL, según esquema de tratamiento y tiempo de evolución

Fuente: Historia clínica individual

La LDH tuvo un comportamiento más variable, pero igualmente sin traducción estadística, con una $p=0,46$. En el esquema B, la media a los 2 años se presentó por encima de los valores de referencia (fig. 2).

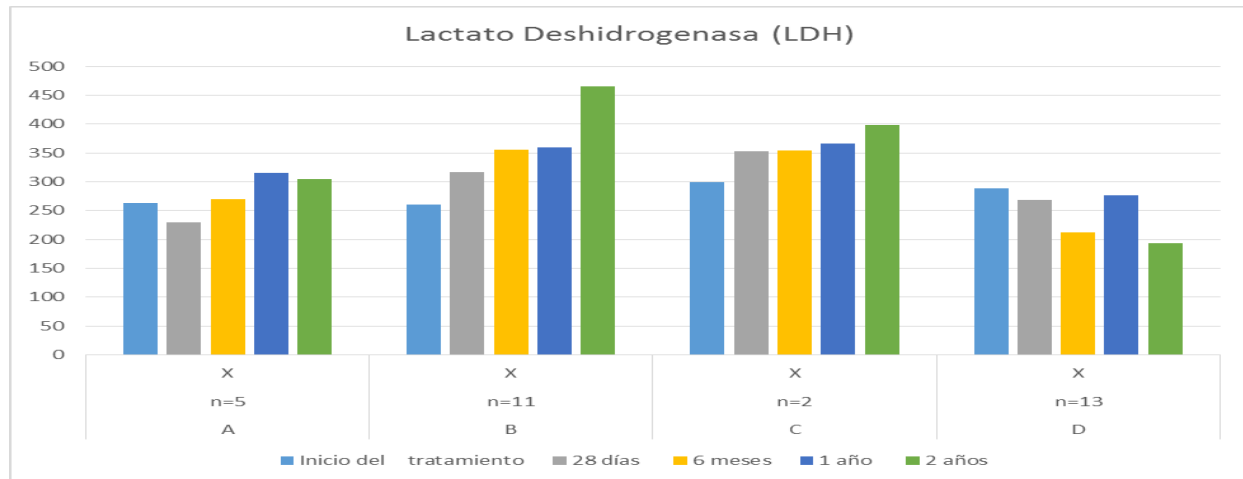


Fig. 2. Valores medios de LDH, según esquema de tratamiento y tiempo de evolución

Discusión

El promedio de edad se corresponde con lo descrito en la bibliografía, que plantea que predomina, en ambos sexos, después de la sexta década de la vida.⁽¹⁻³⁾

Se considera que este comportamiento está asociado al efecto crónico de los carcinógenos en el epitelio de la vía aerodigestiva que da lugar a zonas donde se pueden encontrar clonas celulares en distintas fases de transformación. La de mayor representación es la leucoplasia, lesión muy frecuente en el adulto, probablemente debido al uso de prótesis dentales y trastornos masticatorios.

En las revisiones realizadas, el consumo crónico de alcohol y tabaco constituyen los factores predisponente más frecuentemente asociados, con el 75% de los casos, máxime si son sinérgicos.⁽¹⁻⁴⁾ Similar comportamiento prevaleció en nuestro estudio, donde casi la mitad de los fumadores (6 pacientes) también eran alcohólicos, para una proporción de 0,46.

En este tipo de cáncer, al igual que en otros, hay correlación entre varios factores de riesgo que coexisten en un solo paciente. En los masculinos se asocian factores ocupacionales, prácticas alimentarias y sociales inadecuadas.⁽⁵⁻⁷⁾ La exposición a radiaciones también fue un factor de riesgo detectado, representado por 2 pacientes, previamente sometidos a radiaciones ionizantes por padecer otro tipo de cáncer; el resto, campesinos de profesión, con excesiva exposición desprotegida a las radiaciones solares. Este dato, aunque no se refleja en la bibliografía como un riesgo relevante, en nuestro estudio es un aspecto a considerar, ya que se observó vinculado a la exposición a químicos inorgánicos en el 26% de la muestra, por el empleo en su labor de insecticidas y fungicidas.

Hay que tener en cuenta, en primer lugar, la asociación que existe entre el cáncer y la disminución de las cifras de hemoglobina como una anemia asociada a procesos crónicos, pero también secundaria al efecto de la radioterapia y la quimioterapia, al interferir en la diferenciación celular,

que contribuye en la disminución de las cifras de hemoglobina y el número de eritrocitos circulantes, sobre todo cuando se utilizan ambos tratamientos de forma sinérgica. Esto se manifiesta en pacientes que recibieron el esquema de tratamiento C, ya que ambos presentaron anemia, seguidos por el esquema B (con una frecuencia relativa de 0,13). La frecuencia relativa más baja se presentó en el esquema de tratamiento D, donde no se aplicaron las terapias convencionales.

Secundaria al efecto citotóxico de la quimioterapia y la radioterapia, ocurre depresión hematopoyética. Hoy día se acepta que la radioterapia causa muerte celular en las células endoteliales, hialinización, trombosis y obliteración vascular. El periostio se fibrosa, se producen fenómenos de necrosis en osteoblastos y osteoclastos con la consecuente fibrosis del espacio medular. El resultado es un tejido hipocelular, hipovascular e hipóxico, incapaz de desarrollar hematopoyesis eficaz.

Los fármacos antineoplásicos, utilizados tradicionalmente, inducen a mecanismos de apoptosis o de muerte celular, mediante la inhibición de su crecimiento o debido a los daños que provocan en su ácido desoxirribonucleico (ADN). Sin embargo, esta acción no está dirigida de manera específica a las células tumorales y puede tener un efecto tóxico sobre los tejidos sanos. Por ello la citopenia periférica es uno de los efectos adversos de la quimioterapia que con mayor frecuencia obliga a aplazarla o a reducir la dosis, lo que repercute desfavorablemente en la evolución de los afectados.⁽²¹⁻²⁴⁾

Lo anterior se ve reforzado en nuestro estudio, donde la leucopenia se presentó en el 26% y el mayor valor fue en el esquema B, con el 13%. En el esquema D, sólo el 6% presentó disminución de las cifras de leucocitos y no tuvieron ninguna variación en el conteo global de plaquetas. Este comportamiento se corresponde con lo referido en la bibliografía sobre la poca incidencia de reacciones adversas en la terapia con *Nimotuzumab*.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

La variación de los parámetros de Química Clínica, utilizados en el seguimiento de los casos, es el reflejo de daño parenquimatoso y/o funcional de órganos vitales, como el hígado y los riñones, que pueden ser metastásicos o por efecto tóxico de la terapia.

No presentaron alteraciones en la química sanguínea los pacientes de los esquemas de tratamiento A y D. Sin embargo, se apreció una variación, aunque no significativa, en los esquemas que incluían quimioterapia, pues el efecto tóxico de los fármacos llega por la circulación a todos los órganos.

Hoy se considera que la toxicidad secundaria a la radioterapia es un fenómeno continuo, que se inicia desde cuando comienza la irradiación, que se prolonga a lo largo del tiempo de seguimiento del paciente y cuya expresión clínica en un momento u otro dependerá del sitio de irradiación, factores celulares, tisulares, ambientales e intrínsecos de cada individuo. Por ello en el cáncer de cabeza y cuello no se presentan frecuentes alteraciones funcionales de estos órganos parenquimatosos alejados del sitio de irradiación.⁽²⁵⁻²⁷⁾

En un estudio realizado por Lu y colaboradores,⁽¹⁶⁾ en la Universidad de Pekín y publicado en abril de 2016, el *Nimotuzumab* no sólo fue efectivo en el tratamiento del carcinoma escamoso de esófago, sino que mostró un mínimo de reacciones adversas: manifestaciones digestivas leves y depresión hematopoyética reversible.

Similar comportamiento se describe por investigadores cubanos del Centro de Inmunología Molecular, en 2014,⁽¹⁴⁾ sobre resultados en los ensayos clínicos nacionales e internacionales, en sus diferentes etapas.

El comportamiento de la FAL y la LDH se debe a la poca especificidad de ambas enzimas, a pesar de ser marcadores tumorales muy sensibles, cuyas isoenzimas no tienen una actividad catalítica importante en los tejidos afectados en el cáncer de cabeza y cuello, donde además las metástasis hepáticas y óseas no son las más frecuentes, tejidos que, de dañarse, modifican los valores de la FAL con mucha especificidad.⁽³¹⁻³²⁾

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio y lo revisado en la bibliografía, podemos plantear que el cáncer de cabeza y cuello no modifica, habitualmente, los valores de estas enzimas, salvo ante la presencia de metástasis en órganos con alta actividad de esta o por citotoxicidad relacionada con el tratamiento, fundamentalmente quimioterapia.⁽³²⁻³³⁾

En la actualidad se continúan haciendo estudios que avalen una mayor sensibilidad y especificidad en analitos relacionados con la necrosis tumoral presente en el cancer de cabeza y cuello. Tal es el caso de EGF, EGFr, IL-8, activador e inhibidor del plasminógeno, alfa feto proteínas, metaloproteínas- 2 y 3, IFN- α , IFN- γ , citoquinas como IL-7, IL-17, IL-1 receptor- α , IL-2 receptor y el antígeno 125 del cáncer, este último, más específico, pues el resto no solo se expresan en otros tipos de cáncer, sino que son componentes de la respuesta inmunológica.⁽³⁴⁾

Conclusiones

- La anemia constituyó la reacción adversa más común en todos los esquemas de tratamiento.
- La fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica no mostraron variaciones evolutivas relevantes.

Referencias Bibliográficas

1. Kasper D, Braunwald EA, Fauci S, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Isselbacher KJ. Cáncer de cabeza y cuello. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid: Harrison's; 2006. p.2996-3011.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba. La Habana: MINSAP; 2014.
3. Cardemil F. Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Rev Chilena Cir. 2014[citado 25 ago 2018];66(6):614-620. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262014000600017
4. Farrera R, Tolívar A, Colella A, Rodríguez E, Vilaplana G, Grau de Castro JJ. Cáncer de cabeza y cuello. En: Farrera. Medicina Interna.14 ed. Madrid: Harcourt S.A; 2000.p2682-93.
5. Rocha A, Bologna R, Rocha C. Virus del papiloma humano y el cáncer de cabeza y cuello: revisión de la literatura desde México y Colombia. Univ Odontol. 2012 [citado 15 mar 2018]; 31(67): 149-157 Disponible en:
https://pdfs.semanticscholar.org/8986/ad1dde715e7eb4401c0c5f46ab9ad355e47e.pdf?_ga=2.23446461.662497774.1568218066-1306465655.1537891855

6. Lever Rosas CD, Silva Ortiz S, Rodríguez Montes CE, Maldonado Magos F, Gonzalez Parra JF, Pérez Zincer F, *et al.* Sarcoma de parótida. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Sanid Milit Mex .2014 [citado 15 mar 2018]; 68(3):189-195. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2014/sm143h.pdf>

7. Suárez García R, Pérez Martínez CY, Fernández Rojas L, Pérez Pupo A. Caracterización de adultos mayores con cáncer de cabeza y cuello. CCM. 2013 [citado 23 sep 2018];17(2).

Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/364>

8. Mauriz JL, Ordoñez R, Priego Domínguez N, González Gallego J. La Biotecnología en la salud humana: El hito de los anticuerpos monoclonales. Ambiociencias. 2014[citado 15 mar 2018]; 12:12-33.Disponible en:

<http://revpubli.unileon.es/ojs/index.php/ambioc/article/view/4944/3807>

9. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R , Rodríguez Mora K , Ysmael-Acle Sánchez B, Mora Román JJ. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. Rev Méd Univ Costa Rica. 2019[citado 15 mar 2019]; 13 (1).

Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37573>

10. Fuenmayor J, Gamez Hoyos R, Montañó R. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos. Rev Venezolana Oncol. 2013[citado 15 mar

2018];25(4): 236-254. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3756/375634881005.pdf>

11. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. Neurología. 2011[citado 15 mar 2018]; 26(5):301-306. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-anticuerpos-monoclonales-aspectos-basicos-S0213485310002914>

12. De León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz Med.* 2019 [citado 20 dic 2019]; 19(2): 84-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n2.11>
13. Escobar Álvarez Y, Khosravi Shahi P, Encinas García S, Izarzugaza Perón Y. Efectividad de Cetuximab en monoterapia en el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello avanzado refractario. *An Med Interna (Madrid)*.2008 [citado 30 mar 2018]; 25(4): 159-162. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000400002
14. Saurez Martínez G, Bencomo Yanes A. Nimotuzumab, effective immunotherapy for the treatment of malignant epithelial tumors. *Biotechnol Apl.*2014 [citado 30 mar 2018]; 31(2):150-158. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522014000200007
15. Hartimath SV, El-Sayed A, Makhlof A, Bernhard W, Gonzalez C, Hill W, *et al.* Therapeutic potential of nimotuzumab PEGylated-maytansine antibody drug conjugates against EGFR positive xenograft. *Oncotarget.* 2019[citado 15 mar 2019]; 10(10): 1031–1044. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383682/?report=reader>
16. Lu M, Wang X, Shen L, Jia J, Gong J, Li J, *et al.* Nimotuzumab plus paclitaxel and cisplatin as the first line treatment for advanced esophageal squamous cell cancer: A single centre prospective phase II trial. *Cancer Sci.*2016[citado 20 abr 2018];107(4):486-490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4832869>
17. Cuba. Ministerio de Salud Pública. CIMAher® (Nimotuzumab). Resumen de las Características del Producto. CECMED. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cimaher_2015-08-10_0.pdf

18. Acosta Martínez M, Rodríguez Valdés D, Viada González C, Ramos Suzarte M, Corrales Reyna E, Frías Blanco A, *et al.* Mejoras en el acceso a la información de los ensayos clínicos. Rev Cubana Sal Púb.2010 [citado 30 mar 2018]; 36(3). 285-288. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000300019&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. Pérez Ruiz L, Pascau Illas LJ, Estévez Iglesias D, Moreno Bermúdez YG. Manejo y control de los productos y medicamentos empleados en ensayos clínicos. Rev Cubana Farm. 2011 [citado 30 mar 2018]; 45(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n4/far15411.pdf>
20. Pérez Machín M, Yeras García G. Registro de ensayos clínicos: un requisito obligatorio para considerar su publicación en revistas científicas. ACIMED .2014 [citado 30 mar 2018];17(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352008000500009
21. Sánchez Escribano R, Ceballos Viro J, Filipovich Vegas E, Alés Martínez JE, Martín Hernández G. Terapia individualizada en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2013[citado 25 mar 2018]; 4 (22): 165-174. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4696248>
22. Kumar Saini S, Srivastava S, Kumar Dixit A. Gefitinib concurrente con quimio radiación en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. Gac Mexicana Oncol. 2016[citado 25 mar 2018]; 15(3):138-144. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300232>
23. Carreras JM, Bernal C, Monterde J. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer. Servicio de Farmacia Hospital Universitario Vald'Hebron. 2014 [citado 30 de Marzo 2018]: 1-20. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/carreras.pdf>

24. Cook N, Hansen AR, Siu LL, Abdul Razak AR. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. *Mol Oncol*. 2015[citado 15 mar 2018]; 9 (5):997-1007. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329110>
25. González P, Atariguana D, Karlsruher J, Silva S, González G, Giannini O. Tratamiento no quirúrgico en cáncer epidermoide de orofarínge avanzado. Análisis de resultados oncológicos en función del subsitio tumoral y fraccionamiento de radioterapia. *Rev Chilena Cir*. 2016[citado 15 mar 2018]; 68(5):355-362. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.04.005>
26. Harari PM, Huang S. Radiation combined with EGFR signal inhibitors: Head and neck cancer focus. *Semin Radiat Oncol*. 2006[citado 15 mar 2018]; 16(1):38-44. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2005.08.005>
27. Clavo B, Calvo FA, Zapatero A, de la Torre A, Porto C, Fernández C, *et al*. Radioterapia y anemia: nuevas bases. *Oncología*. 2004[citado 15 mar 2018]; 27(6):384-387. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000600016&lng=es
28. García González FM, Heredia Gutiérrez A, Neri Torres DY, Rivera Cruz JM, Dávila Serapio D. Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. *Rev Sanid Milit Mexico*. 2012 [citado 15 abr 2018]; 66(1): 38-46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2012/sm121g.pdf>
29. Barba Evia JR. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2013 [citado 10 abr 2018]; 60 (3): 166-196. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt133e.pdf>

30. Barba Evia JR. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2013[citado 15 mar 2018]; 60 (3): 166-196. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt133e.pdf>
31. Peng L, Shilpa J, Wilbur B, Bowne MR, Pincus RA, Pherson D. Diagnosis and management of cancer using serologic and tissue tumor markers. En: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 22 ed. Philadelphia: Elsevier. 2011
32. Block R D, Schimnich A. Body fluid analysis: Clinical utility and applicability of published studies to guide interpretation of today's laboratory testing in serous fluids. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013[citado 15 mar 2018]; 50(4–5): 107–124. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.844679>
33. Shetty SR, Chadha R, Babu S, Kumari S, Bhat S, Achalli S, *et al.* Salivary lactate dehydrogenase levels in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: A biochemical and clinic pathological study. *J Cancer Res Ther.* 2012 [citado 25 mar 2018]; 8(Supl 1):123-125. Disponible en: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2012/8/6/123/92226>
34. Pereda Meira CM, García Figueredo I, Domínguez Ayerbe A. El precursor del factor de crecimiento epidérmico. Perspectivas de su utilización como marcador tumoral. *Rev Cubana Med.* 2004 [citado 15 abr 2018]; 43(1):33-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000100010