

Efectos del bloqueo del sistema EGF/EGFR sobre la cicatrización de las heridas en pacientes oncológicos

Effects of the blockade of EGF/EGFR system on wound healing cancer patients

Dr. Ángel R. Casacó Parada, Dra. Aymara Fernández Lorente

Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La administración de drogas que bloquean el sistema del factor de crecimiento epidérmico y su receptor ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes con tumores sólidos de origen epitelial. Cada día resulta más frecuente el uso de múltiples modalidades terapéuticas para combatir estos tumores, las cuales incluyen la asociación de agentes blanco y cirugía. Los agentes que actúan sobre dicho sistema pudieran causar trastornos de la cicatrización al bloquear vías del sistema que también intervienen en la cicatrización de las heridas. El objetivo de este artículo es revisar y comentar acerca del conocimiento de la relación entre el uso de las drogas anti-EGF/EGFR y los trastornos en la cicatrización de las heridas. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed y Google (solo en español e inglés) y se tuvo en cuenta cualquier publicación encontrada hasta enero del 2014. Se incluyeron los anticuerpos monoclonales cetuximab, panitumumab y nimotuzumab; las pequeñas moléculas erlotinib y gefitinib y las vacunas terapéuticas contra el cáncer CIMAvax EGF y HER-1. Se hace especial énfasis en los biofarmacéuticos nimotuzumab, CIMAvax EGF y HER-1; producidos en el Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba, debido a su amplio uso en Cuba y otros países de América Latina. No se encontraron evidencias de relación entre el uso de estos productos y la aparición de trastornos en la cicatrización de las heridas. Dado que los tratamientos anti-EGF/EGFR también inhiben la proliferación celular que induce el drenaje de las heridas y la migración celular inducida por las radiaciones, se sugiere que el tratamiento anti-EGF/EGFR no debe suspenderse, ni antes ni después de la cirugía y sus posibles efectos deben ser vigilados. Obviamente, se necesitan ulteriores investigaciones por parte de los farmacólogos no clínicos y clínicos, oncólogos clínicos y cirujanos oncológicos para entender

mejor los procesos fisiopatológicos de cicatrización en los cánceres de origen epitelial.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, vacunas terapéuticas contra el cáncer, cicatrización de heridas, nimotuzumab, vacuna CIMAvax EGF, vacuna HER-1, cetuximab, erlotinib, gefitinib, panitumumab.

ABSTRACT

The use of blocking drugs for epidermal growth factor and its receptor system has shown beneficial effects in patients with solid tumors of epithelial origin. It is increasingly common to use a multi-modal treatment approach towards solid tumors, often including the association of target agents and surgical resection. Some target agents can impair wound healing or cause increasing risk of perioperative complications if they block system pathways that may intervene in wound healing. The objective of this paper was to review and comment on the existing knowledge about the relationship between the use of anti-EGF/EGFR drugs and the disorders in wound healing. Citations from PubMed and Google (English and Spanish languages only) regardless of the date of publication were reviewed to identify potentially useful articles until January 2014. Monoclonal antibodies cetuximab, panitumumab, nimotuzumab; the small molecules erlotinib and gefitinib, and the therapeutic cancer vaccines called CIMAvax EGF and HER-1. Special emphasis was made on biopharmaceuticals nimotuzumab, CIMAvax EGF and HER-1, all of them produced at the Center of Molecular Immunology, Havana, Cuba, because of their extensive use in Cuba and many Latin-American countries. No evidence of association between the use of these products and the occurrence of complications in wound healing was found. Given that the anti-EGF/EGFR treatments also inhibit the tumor cell proliferation that wound drainage induces and the radiation-induced cell migration, it is suggested that that the administration of this kind of drugs should be kept before and after the surgery and consequently, its possible effects must be under surveillance. Obviously, non-clinical and clinical pharmacologists, clinical oncologists and surgeons need further researches for better understanding the pathophysiological wound healing processes in epithelial cancers.

Keywords: monoclonal antibodies, cancer vaccines, wound healing, nimotuzumab, CIMAvax EGF, HER-1 vaccine, cetuximab, erlotinib, gefitinib, panitumumab.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las terapias biológicas dirigidas a "blancos" específicos están siendo cada día más utilizadas en el tratamiento del cáncer.

La administración de muchas de las drogas que bloquean el sistema EGF/EGFR han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con tumores sólidos de origen epitelial.

Cada día resulta más frecuente el uso de múltiples modalidades terapéuticas para combatir dichos tumores, las cuales incluyen la asociación de agentes blanco y cirugía.

Aparentemente, muchos de estos tratamientos pudieran causar trastornos de la cicatrización o complicaciones posquirúrgicas al bloquear vías del sistema EGF/EGFR que también intervienen en la cicatrización de las heridas.

Hasta el presente, existen datos limitados en relación al uso de drogas que bloquean vías del sistema EGF/EGFR y la cicatrización de las heridas.^{1,2}

El objetivo de este artículo es revisar y comentar acerca del conocimiento de la relación entre el uso de las drogas anti-EGF/EGFR y los trastornos en la cicatrización de las heridas, tanto las producidas en el Centro de Inmunología Molecular (CIM, La Habana, Cuba), así como por otras industrias farmacéuticas en el extranjero y su uso en pacientes con cáncer de origen epitelial que sean sometidos a cirugía programada o de urgencia.

No se pretende con este trabajo tratar los efectos de estas drogas en la córnea o la membrana timpánica debido a los diversos e inconsistentes efectos informados.³⁻⁵

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed y Google (solo en español e inglés), no se tuvo en consideración la fecha de publicación y se llegó hasta enero del 2014. Las palabras claves para la búsqueda incluyeron cirugía, perioperatorio, cura de heridas, sangramiento, complicaciones, terapia dirigida, anticuerpos monoclonales, vacunas contra el cáncer, EGFR, efectos adversos, y cada uno de los nombres de las drogas. Se utilizaron varias estrategias y combinaciones.

LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS

La herida en la piel de los mamíferos inicia una serie coordinada de eventos, incluyendo inflamación, formación y remodelación de nuevos tejidos que culminan, al menos, en la reconstrucción parcial del sitio dañado.

En cuestión de segundos, después del daño, se liberan mediadores solubles de las plaquetas degranuladas y de las células dañadas en los bordes de la herida que estimulan la migración y proliferación de las células residentes en la herida y que también atraen células activas hematopoyéticas.

Al mismo tiempo, se forma un coágulo sanguíneo que actúa como barrera en contra de la invasión de los gérmenes patógenos.

Las primeras células del sistema inmune que invaden la herida son los neutrófilos, seguidos de los monocitos, los mastocitos y los linfocitos.

Las células inmunes son una fuente importante de citoquinas y factores de crecimiento, los cuales son liberados o producidos por el daño o en respuesta a las señales presentes en el tejido herido. Las células inmunes, fundamentalmente los neutrófilos y los macrófagos, también secretan enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno que sirven de defensa contra microorganismos invasores, por otro lado, ellos fagocitan especialmente los restos celulares y las células apoptóticas.⁶⁻⁸

Después de la fase inflamatoria inicial, se inicia la formación del nuevo tejido en la que los queratinocitos de la epidermis dañada migran a la herida, estas células proliferan y cubren la herida con una nueva epidermis.

Más tarde, los fibroblastos de la herida adquieren un fenotipo contráctil y se transforman en miofibroblastos, un tipo de célula que desarrolla un importante papel en la contracción de la herida. Una angiogénesis masiva lleva a la formación de nuevos vasos, acompañada de una generación de nervios en los bordes de la herida. El tejido conectivo resultante se conoce como tejido de granulación debido a su aspecto granular por los numerosos capilares que contiene.

Finalmente, ocurre la transición del tejido granular hacia la cicatriz madura, caracterizada por síntesis y catabolismo continuo de colágeno.

La cicatriz es mecánicamente insuficiente y le faltan los apéndices, incluyendo los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las sudoríparas. En ocasiones, la cicatrización puede ser excesiva, convirtiéndose en cicatrices hipertróficas y queloides. Sin embargo, la cicatrización de las heridas del embrión de mamíferos, hasta el comienzo del tercer trimestre resulta esencialmente en una cicatrización perfecta, lo que sugiere diferencias fundamentales en el proceso de cicatrización del embrión y el mamífero adulto.⁹⁻¹²

Por otro lado, es importante señalar que todas las etapas de los procesos de reparación están controladas por una amplia variedad de factores de crecimiento y citoquinas.

Múltiples estudios han demostrado los efectos beneficiosos sobre la cicatrización de las heridas de muchos de los factores de crecimiento y sus receptores, tales como los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFs, de sus siglas en inglés: *platelet-derived growth factors*) y su receptor; el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, de sus siglas en inglés: *epidermal growth factor receptor*) y sus ligandos; el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF, de sus siglas en inglés: *insulin like growth factor*); los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFs, de sus siglas en inglés: *vascular endothelial growth factors*) y su receptor , entre otros.

Sin embargo, los roles de estos receptores y sus factores de crecimientos endógenos, en los procesos de curación de las heridas solo se conocen parcialmente, y en muchos casos, sus funciones han sido sugeridas por estudios descriptivos de expresiones o de funciones celulares durante cultivos.

Un análisis detallado revela que el EGF y el EGFR regulan múltiples facetas del proceso de cicatrización de las heridas cutáneas, incluyendo la inflamación, la proliferación, la angiogénesis, la migración, la proliferación y la contracción de la herida.¹³

El EGFR, está expresado normalmente en la epidermis, las glándulas sebáceas y el epitelio del folículo piloso donde regula un número importante de funciones que permiten el mantenimiento de la salud dérmica, incluyendo el control de la diferenciación, protección contra el daño inducido por la radiación ultravioleta, inhibición de la inflamación y, por supuesto, la aceleración en la cicatrización de las heridas.

El bloqueo del EGFR causa, por un mecanismo aún no completamente comprendido, diversos daños que incluyen oclusión y ruptura folicular, inflamación, apoptosis y acné.¹⁴

Por otro lado, los componentes del sistema EGF/EGFR se han implicado en el desarrollo de varios cánceres de origen epitelial, produciendo estimulación del crecimiento autocrino, evasión a la apoptosis, replicación sin límite, promoción a la angiogénesis y capacidad del tejido a invadir y metastizar.¹⁵

Se ha encontrado sobreexpresión del EGFR en tumores de origen epitelial de pulmón,¹⁶ mama,¹⁷ ovario,¹⁸ colon,¹⁹ cabeza y cuello,²⁰ páncreas,²¹ gliomas,²² meningiomas,²³ entre otros.

Debido a los hechos anteriormente expuestos, recientemente se han desarrollado terapias anti-EGF/EGFR, demostrándose su eficacia en una amplia variedad de tumores.^{24,25}

ESTRATEGIA DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

El CIM, La Habana, Cuba, ha desarrollado la estrategia de producir antagonistas del sistema EGF/EGFR, dentro de ellos el anticuerpo monoclonal (AcM) nimotuzumab y las vacunas terapéuticas CIMAvax EGF y HER-1.

El AcM nimotuzumab y la vacuna CIMAvax EGF han sido registrados en Cuba y otros países, incluyendo varios países de América Latina y la vacuna HER-1 que se encuentra en un ensayo clínico fase I en Cuba, en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario.

El hecho de que estos productos registrados han demostrado beneficio clínico en ausencia de toxicidades serias relacionadas con el producto, incluyendo aquellas que ocurren durante el tratamiento concomitante con la quimioterapia y la radioterapia, apoya la posibilidad de administraciones durante largos períodos de tiempo en pacientes con cáncer de origen epitelial.

PRODUCTOS QUE BLOQUEAN EL SISTEMA EGF/EGFR

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Cetuximab

Es un AcM quimérico que reconoce el receptor del EGF, el cual está sobreexpresado en muchos cánceres de origen epitelial. Este producto se registró por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EE. UU. (FDA, de sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*) para el uso en pacientes con cáncer colorectal metastásico y en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello de células escamosas.

Debido a la toxicidad dérmica de este producto, asociada a su mecanismo de acción, se necesita un cuidado y manejo especiales con el objetivo de permitir una administración satisfactoria del producto. Se han descrito también, con el uso de este producto, trastornos gastrointestinales, hipocalcemia e hipomagnesemia.^{26,27}

En una revisión reciente, 35 pacientes con tumores de cabeza y cuello recibieron tratamiento quirúrgico, de ellos 20 recibieron solo radioterapia y 15 fueron tratados con la combinación de radioterapia y cetuximab, antes de la cirugía. Los grupos fueron similares en relación con las características demográficas y del tumor primario. Las complicaciones en la cicatrización de las heridas ocurrieron en un

13 % (2/15) de los pacientes tratados con radioterapia y cetuximab, y no hubo complicaciones en los pacientes que recibieron solo la radioterapia (0/20).

Los autores concluyeron que el cetuximab no incrementó significativamente el riesgo de complicaciones en la cicatrización de las heridas, a pesar de que se observó un número mayor de complicaciones en el grupo tratado con cetuximab y radiaciones.²⁸

Estos resultados deben ser considerados con cautela dado que la cirugía se realizó de 6 a 8 semanas después del tratamiento con cetuximab, así los pacientes estuvieron sin tratamiento con cetuximab por 2 meses, mientras que el tiempo de vida media del cetuximab es de 4 días.²⁹

En otro estudio, 37 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado se trataron en neoadyuvancia con un régimen de quimioradioterapia basado en cetuximab y capecitabina. Pasados 31 a 59 días (mediana de 41 días) del último día de la quimioradioterapia, todos los pacientes se sometieron a cirugía definitiva.

Se observaron complicaciones perioperatorias no letales en 13 pacientes, de ellos 6 pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con la cicatrización de la herida.

Aunque los autores no discuten las causas de las complicaciones en las heridas, las causas relacionadas con el cetuximab deben analizarse también con cautela pues la cirugía se efectuó en todos los casos de 4 a 6 semanas después de la última administración, por lo que es muy probable que los niveles de cetuximab en sangre fueran mínimos y otras causas, no analizadas por los autores, pudieron causar el retardo en la cicatrización de las heridas.³⁰

Sin embargo, en un estudio más reciente, 33 pacientes con tumores de cabeza y cuello, fueron tratados con cetuximab. El objetivo fundamental del estudio fue la seguridad de la administración preoperatoria de cetuximab.

El cetuximab se administró con una dosis inicial de ataque de 400 mg/m², por vía endovenosa, seguida de dosis de 250 mg/m²/semana para la segunda y tercera infusión, si era aplicada.

Los autores dividieron a los pacientes por grupo y diseñaron cinco esquemas diferentes de tratamiento prequirúrgicos:

- Esquema I: de 10 a 12 días entre la segunda dosis de cetuximab y la cirugía.
- Esquema II: de 6 a 8 días entre la segunda dosis de cetuximab y la cirugía.
- Esquema III: de 3 a 4 días entre la segunda dosis de cetuximab y la cirugía.
- Esquema IV: de 3 a 4 días entre la tercera dosis de cetuximab y la cirugía.
- Esquema V: 24 h de demora desde la tercera administración hasta la cirugía.

Estos esquemas de administración permitieron a los autores asegurarse de que el cetuximab se encontraría en sangre de los pacientes al momento de la cirugía, cercano a las concentraciones más altas posibles de alcanzar con los esquemas de tratamiento actualmente aprobados para dicho producto.

No se encontró toxicidad limitante durante los primeros cuatro esquemas de tratamiento. Un paciente del esquema V tuvo un sangramiento agudo grado 4, 2 h después de la cirugía. Estudios posteriores no demostraron desórdenes de la

coagulación en el paciente (ejemplo: hemofilia o enfermedad de Von Willebrand), un análisis cuidadoso de la historia clínica de la paciente reveló que había sufrido un episodio posquirúrgico similar 10 años antes.

Los autores concluyeron que la administración de 2 o 3 dosis de cetuximab próximo a la cirugía (entre 1 y 12 días) es segura, es decir, no se presentaron eventos adversos relacionados con la cicatrización de las heridas tras el uso del cetuximab.³¹

Panitumumab

Es un AcM completamente humanizado, dirigido contra el dominio extracelular del EGFR. Está registrado por la FDA para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico. No se ha informado ninguna guía en relación con el cese de la terapia con panitumumab antes de la cirugía y no se ha notificado, hasta el presente, incremento en las complicaciones perioperatorias con este anticuerpo.³²

Nimotuzumab

El nimotuzumab es un AcM humanizado cubano, dirigido contra el EGFR. Está registrado en Cuba por la Agencia Reguladora de medicamentos Cubana (CECMED), así como en otros 26 países para el tratamiento de gliomas de alto grado de malignidad, tumores de cabeza y cuello y de esófago.

Este AcM fue originalmente generado como un anticuerpo murino clase IgG2a y más tarde fue humanizado por técnicas de ingeniería genética. Se ha demostrado en varios ensayos clínicos que es efectivo y bien tolerado cuando se administra solo, así como concomitante con la quimiorradioterapia.³³

Estudios no clínicos sugieren que el nimotuzumab aumenta la actividad antitumoral de las radiaciones ionizantes.^{34,35} La experiencia clínica ha demostrado que el nimotuzumab posee buena tolerabilidad administrado solo en dosis que oscilan entre 50 y 800 mg³⁶ o en combinación con la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello.^{37,38}

El bajo perfil de toxicidad del nimotuzumab permitió su uso prolongado durante meses, incluso por años en varios casos. Aproximadamente dos tercios de los más de 600 pacientes que se han tratado en Cuba desde el 2002 han recibido más de 6 dosis del AcM (200 mg para los adultos; 150 mg/m² para los niños), alrededor de 50 pacientes han sido tratados con más de 30 dosis durante más de 1 año. En particular, 2 niños con gliomas de puente han recibido, sin interrupción, más de 100 dosis, durante más de 3 años sin mostrar reacciones adversas.

Es interesante el hecho de que la frecuencia de eventos adversos (limitados a grados 1 o 2) observados en estos pacientes no se incrementó con la exposición prolongada al medicamento.^{39,40}

Con la experiencia clínica de este AcM hemos obtenido importantes evidencias que demuestran el impacto en la estabilización de la enfermedad y el incremento de la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado.

Por otro lado, en más de 20 000 pacientes tratados con el nimotuzumab en todo el mundo, no hay notificaciones de reacciones adversas asociadas a complicaciones posquirúrgicas, incluyendo las relacionadas con trastornos en la cicatrización.⁴¹

PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE LA TIROSINA QUINASA

Erlotinib

Es una pequeña molécula que se administra por vía oral, inhibidora de la tirosina quinasa del EGFR e indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, de sus siglas en inglés: *non small cell lung cancer*) localmente avanzado o metastásico después del fallo de la quimioterapia y en combinación con la gencitabina para el cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.

Thomas y otros, trataron con 150 mg/día de erlotinib, en neoadyuvancia, durante aproximadamente 20 días a 31 pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés: *head and neck squamous cell carcinoma*) antes de realizarles cirugía. El tratamiento fue bien tolerado, todos los pacientes fueron sometidos a cirugía sin demora en la rutina quirúrgica y no se observó ninguna morbilidad posquirúrgica.⁴²

No existen reportes de complicaciones posquirúrgicas en pacientes tratados con el erlotinib.⁴³

Gefitinib

Es también una pequeña molécula administrada por vía oral e inhibidora de la tirosina quinasa del EGFR, está indicada para el tratamiento de pacientes con NSCLC, metastásico o localmente avanzado. También es un agente efectivo para el tratamiento del HNSCC.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la combinación del INT-alfa y el gefitinib tiene un efecto cooperativo antitumoral en líneas celulares de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello.

Un artículo publicó el estudio de cuatro pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía (dos por laparotomía de urgencia, uno para fijación interna por metástasis ósea, y otro para drenaje por absceso labial) y tratamiento concomitantes con gefitinib y no se reportaron efectos adversos relacionados con la cicatrización de las heridas.⁴⁴

VACUNAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL CÁNCER

Las vacunas terapéuticas continúan siendo uno de los campos de investigación más activos en la búsqueda de productos anticancerosos. Sin embargo, a pesar de las evidencias antitumorales en animales de laboratorio y de la habilidad de los candidatos vacunales para producir anticuerpos tumor específico y activar células T en seres humanos, las respuestas objetivas en los ensayos clínicos con vacunas terapéuticas son raras. Realmente, solo la vacuna sipuleucel-T (Provenge), ha sido aprobada por la FDA en abril del 2010 para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario asintomáticos o mínimamente sintomáticos.⁴⁵

El rol de las vacunas terapéuticas en los pacientes con cáncer avanzado, pudiera ser disminuir la velocidad de la progresión de la enfermedad e incrementar la supervivencia y la calidad de vida.

Debido a los lazos regulatorios redundantes que contraen la respuesta inmune a los antígenos que no pueden ser eliminados, se requiere una vacunación crónica, lo cual es, a primera vista, distinta a la experiencia clásica de la vacunología.

Vacuna EGF

Durante la última década, nuestro grupo ha desarrollado una vacuna terapéutica para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado, la cual consiste en la conjugación química del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante a una proteína transportadora de la *Neisseria meningitidis*.

Alrededor de 13 ensayos clínicos se han realizado, los cuales muestran un incremento en títulos de anticuerpos anti-EGF, disminución en las concentraciones plasmáticas de EGF e incremento en la supervivencia en aquellos pacientes vacunados que presentan NSCLC.⁴⁶

La vacuna terapéutica CIMAvax EGF se registró por el CECMED en el 2008 para el tratamiento de pacientes con NSCLC.

En estudios preclínicos se investigó el posible rol de la vacuna CIMAvax EGF en los modelos de edema de la oreja inducido por aceite de croto y en un modelo animal de cicatrización de heridas.

Los ratones fueron inmunizados por vía intramuscular con la vacuna CIMAvax EGF, los títulos de anticuerpos anti-EGF se calcularon por ELISA. Los animales controles recibieron solución salina.

Los animales inmunizados levantaron títulos de anticuerpos anti-EGF, los controles no. El aceite de croto aplicado tópicamente en la cara interna de la oreja produjo un 61,3 % menos del peso en ponches de las orejas y un 60,2 % menos de actividad mieloperoxidasa, como medida de la actividad inflamatoria, en las orejas de los animales vacunados que en los animales controles. Los estudios histológicos y planimétricos no mostraron daños en la reparación de los tejidos en los animales vacunados.

Los autores concluyeron que la vacunación con CIMAvax EGF en ratones disminuye la respuesta inflamatoria producida por el aceite de croto sin daño en el proceso de cicatrización de las heridas.⁴⁷

En artículos relativamente recientes se ha informado que la vacuna administrada mensualmente durante 1 o 2 años es segura y no produce evidencias de retraso en la cicatrización de heridas o toxicidad acumulada.^{48,49}

Vacuna HER-1

La vacuna HER-1 es una vacuna terapéutica que está en sus primeros pasos de desarrollo en Cuba. En estudios no clínicos farmacodinámicos se inmunizaron ratones con el dominio extracelular del receptor murino del EGF (mEGFR-ECD) en adyuvantes, con el objetivo de vencer la tolerancia al EGFR propio induciendo una respuesta inmune con efecto antitumoral.

El estudio demostró que a pesar de la expresión del mEGFR en el timo, se indujo una fuerte respuesta DTH (de sus siglas en inglés: *delayed-type hypersensitivity*)

inducida por el mEGFR-ECD. Esta autoinmunización usando el adyuvante completo de Freund (FCA) y el VSSP (de sus siglas en inglés: *very small size protoliposomes*) de la *Neisseria meningitidis*, produce altos títulos de IgG específicos, predominantemente IgG2a e IgG2b. El suero de los ratones inmunizados con mEGFR-ECD/VSSP produce un importante efecto antimetastásico en el modelo del carcinoma pulmonar de Lewis en ratones, sin importantes efectos tóxicos.⁵⁰

Un estudio reciente que empleó el dominio extracelular (ECD) humano del EGFR adyuvado en VSSP y Montanide ISA 51-VG como preparado vacunal, fue utilizado en la inmunización de 6 monos *Macaca fascicularis*; los monos fueron vacunados en 9 ocasiones por vía intramuscular y fueron estudiados durante 12 meses. Seis monos permanecieron como controles.

Todos los animales sobrevivieron al estudio, solo se observó en algunos animales tratados signos de daño cutáneo inflamatorios en el sitio de administración. Los animales tratados levantaron títulos de anticuerpos que reconocían a las células tumorales HER-1 positivas. Se observó además, que el suero de los monos tratados poseía efecto antiproliferativo y proapoptótico en las células tumorales H125. Los autores concluyeron que la vacuna HER-1 induce en monos una respuesta inmune específica y es bien tolerada.⁵¹

Fuentes y otros exploraron el posible rol de la vacuna mEGFR-ECD en los modelos experimentales de edema de la oreja inducido por aceite de croto y en el modelo de heridas en ratones. Los animales fueron inmunizados cada 15 días, 4 veces, con 50 µg del preparado MEGFR/VSSP/Montanide; el grupo control recibió PBS/VSSP/Montanide, ambos por vía intramuscular.

Los ratones vacunados tuvieron una respuesta inflamatoria similar a los controles en el modelo de inflamación por aceite de croto. No se observaron, por otro lado, diferencias en la velocidad de la cicatrización de las heridas. Los estudios de planimetría, histológicos y morfométricos no evidenciaron alteraciones en la reparación tisular de los animales tratados. Estos datos sugieren que la aplicación de la vacuna mHER1-ECD/VSSP como una aproximación terapéutica en el paciente con cáncer podría no retardar la cicatrización de las heridas después de cirugías u otros procedimientos invasivos.¹⁵

Actualmente, se realiza un ensayo clínico fase I en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario tratados con el dominio extracelular (ECD) humano del EGFR; con especial interés se está monitoreando cualquier evento adverso de piel o relacionado con la cicatrización de las heridas.

Una representación esquemática de los mecanismos de acción de las drogas anticancerosas anti-EGF/EGFR se muestra en la figura.

CONSIDERACIONES FINALES

Existen informes en la literatura que demuestran que el escape de líquido por las heridas después de una cirugía puede tener un impacto negativo en la supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer.⁵²⁻⁵⁷

Hay evidencias que sugieren que la recurrencia de los carcinomas de cabeza y cuello resecaos es debida a un crecimiento de las células tumorales residuales, así como de las células premalignas.

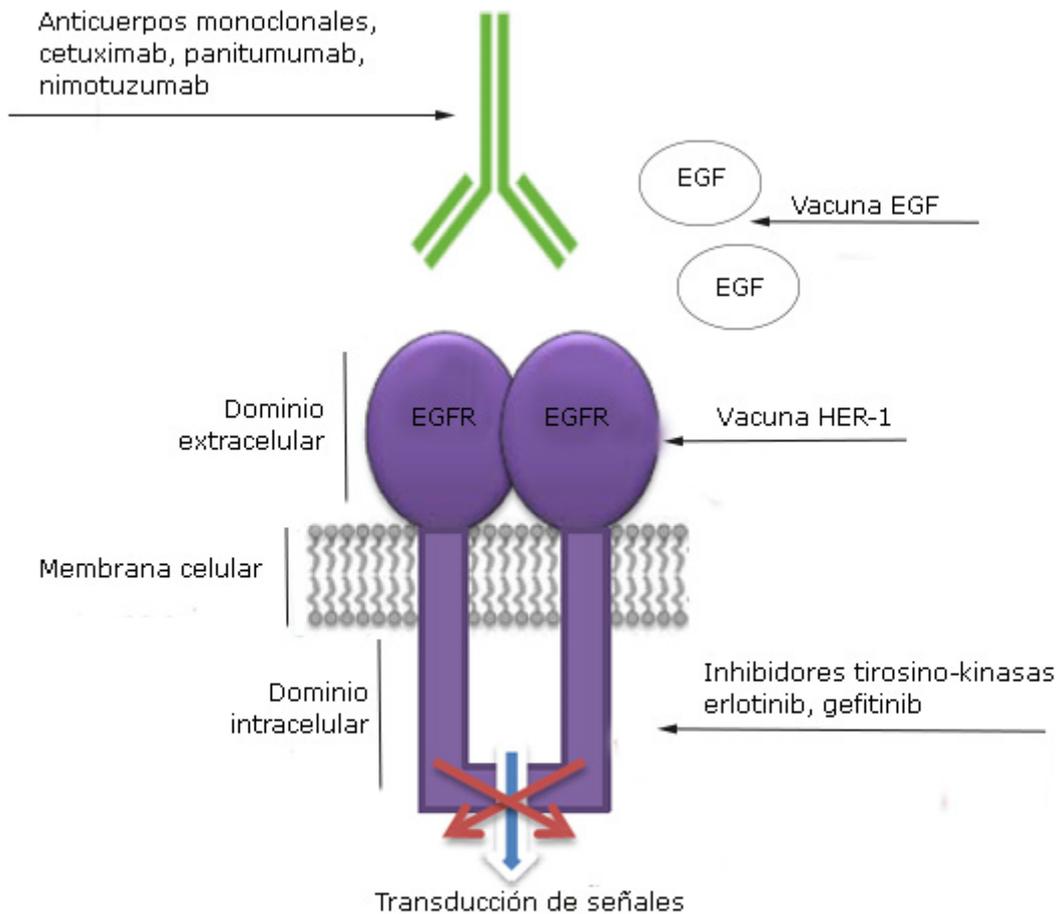


Fig. Terapias biológicas de los anticuerpos monoclonales cetuximab, panitumumab y nimotuzumab; los inhibidores tyrosine erlotinib gefinititib; y las vacunas terapéuticas anticancerosas EGF Y HER-1 "blancos" específicos que producen inhibición de la transducción de señales.

Lecitra y otros estudiaron el impacto de las células tumorales residuales después de la cirugía en pacientes con HNSCC, y demostraron que existía sobreexpresión del EGFR y de células premalignas en los alrededores de la lesión reseca. También demostraron que el drenaje de las heridas indujo proliferación celular y esta fue significativamente mayor en los pacientes en recaída comparados con los que no recayeron.

Los autores concluyeron que la cirugía podría favorecer la proliferación de las células residuales del tumor y que el tratamiento con agentes anti-EGFR inhibe esta estimulación.⁵⁸

Resultado similares se han obtenido en pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia y trastuzumab antes de la operación.⁵⁹

Brusevold y otros, usando un modelo *in vitro* de rayado en células monocapa, demostraron que el EGF y el factor de crecimiento hepático (HGF) indujeron migración celular en líneas celulares de carcinoma oral de células escamosas y que la adición de inhibidores específicos como el cetuximab o el gefitinib abolían la migración celular producida por el EGF.⁶⁰

Recientemente, Sano y otros usaron una interesante combinación de modelos de animales. En el primer estudio, se utilizó un modelo de carcinoma oral humano de células escamosas en ratones atímicos BALB/c; los ratones fueron tratados con cetuximab y se midió el crecimiento tumoral, la supervivencia y la metástasis a nódulos linfáticos cervicales.

En el segundo estudio, se usó un modelo de heridas en ratones BALB/c normales con el objetivo de investigar el efecto de un anticuerpo contra el EGFR murino en el proceso de cicatrización de las heridas; en este experimento los autores utilizaron el anticuerpo de rata anti-EGFR de ratón ME-1.

Los autores plantearon la hipótesis de que el EGF y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), que están presentes en las heridas de los pacientes que se someten a cirugías por cánceres de cabeza y cuello podrían estimular la población de células tumorales residuales y que la inhibición de la señal del EGFR podría inhibir el resurgir del tumor y, por lo tanto, mejorar los resultados terapéuticos.

Ellos demostraron que el cetuximab inhibe la progresión tumoral en el modelo *in vivo* de enfermedad residual y que el uso del anticuerpo de rata contra el EGFR murino no demora significativamente el proceso de la cicatrización de las heridas en el modelo usado.

Así, utilizando modelos preclínicos, demostraron que la intervención de la vía del EGFR con el cetuximab, inmediatamente después de la cirugía, podría inhibir la repoblación de las células carcinomatosas escamosas orales sin dañar el proceso de la cicatrización de las heridas.⁶¹

Por otro lado, recientemente se ha demostrado, usando un modelo de cura de heridas, que el EGFR está también implicado en el proceso por el cual las radiaciones inducen migración de las células de HNSCC y, por lo tanto, el EGFR puede ser un "blanco" para el tratamiento de tumores con el objetivo de mejorar la eficacia de las radiaciones.⁶²

Tomando en consideración los elementos expuestos, *a priori*, impresiona que las drogas anti-EGF/EGFR, a pesar de que pueden ser tóxicas en piel, aparentemente no producen daño en el proceso de cicatrización de heridas, inhiben la proliferación tumoral inducida por el drenaje producto de la cirugía y la migración celular inducida por las radiaciones, lo cual sugiere que estas drogas podrían ser útiles tanto en el período prequirúrgico como en el posquirúrgico.

Por todo lo expuesto se sugiere que el tratamiento anti-EGF/EGFR no debe suspenderse ni antes ni después de la cirugía, y sus posibles efectos deben ser vigilados, al menos, en los pacientes con HNSCC que son sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Obviamente, se necesitan ulteriores investigaciones farmacológicas con el objetivo de entender mejor los procesos fisiopatológicos en los cánceres de origen epitelial que sobreexpresen el EGFR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hompes D, Ruers T. Review: Incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:737-46.
2. Casacó A, Fuentes D, Ledón N, Fernandez A, Crombet T. Anti-epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor therapeutic anti-cancer drugs and the wound healing process. *J Cancer Science and Therapy*. 2012;4(10):324-9.
3. Kaftan H, Reuther L, Mieke B, Hosemann W, Herzog M. Delay of tympanic membrane wound healing in rats with topical application of a tyrosine kinase inhibitor. *Wound Rep Reg*. 2008;16:364-9.
4. Lee SM, Buchler T, Joseph T, Lai C. Bilateral eardrum perforation after long-term treatment with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008;26:2582-9.
5. Márquez EB, De Ortueta D, Royo SB, Martínez-Carpio PA. Epidermal growth factor receptor in corneal damage: update and new insights from recent reports. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:7-14.
6. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276:75-81.
7. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453:314-21.
8. Müller AK, Meyer M, Werner S. The roles of receptor tyrosine kinases and their ligands in the wound repair process. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(9):963-70.
9. Werner S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835-70.
10. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. In: Clark RAF, editor. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. 2nd ed. New York: Plenum; 1996. p. 3-50.
11. Mackool RJ, Gittes GK, Longaker MT. Scarless healing. The fetal wound. *Clin Plast Surg*. 1998;25:357-65.
12. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276:75-81.
13. Repertinger SK, Campagnaro E, Fuhrman J, El-Abaseri T, Yuspa SH, Hansen LA. EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding. *J Invest Dermatol*. 2004;123:982-9.
14. Strachan L, Murison JG, Prestidge RL, Sleeman MA, Watson JD, Kumble KD. Cloning and biological activity of epigen, a novel member of the epidermal growth factor superfamily. *J Biol Chem*. 2001;276:18265-71.
15. Fuentes D, Chacón L, Casacó A, Ledón N, Fernández N, Iglesias A, et al. Effects of an epidermal growth factor receptor-based cancer vaccine in the wound healing and inflammation processes in murine experimental models. *Int Wound J*. 2012 Sep 4. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01074.x.

16. Hendler FJ, Ozanne BW. Human squamous cell lung cancers express increased epidermal growth factor receptors. *J Clin Invest.* 1984;74:647-51.
17. Perez R, Pascual M, Macias A, Lage A. Epidermal growth factor receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1984;4:189-93.
18. Gullick WJ, Marsden JJ, Whittle N, Ward B, Bobrow L, Waterfield MD. Expression of epidermal growth factor receptors on human cervical, ovarian, and vulval carcinomas. *Cancer Res.* 1986;46:285-92.
19. Lockhart C, Berlin JD. The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy. *Semin Oncol.* 2005;32:52-60.
20. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, Santini J, Schneider M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:1873-8.
21. Tan X, Egami H, Ishikawa S, Nakagawa M, Ishiko T, Kamohara H, et al. Relationship between activation of epidermal growth factor receptor and cell dissociation in pancreatic cancer. *Int J Oncol.* 2004;25:1303-9.
22. Nishikawa R, Sugiyama T, Narita Y, Furnari F, Cavenee WK, Matsutani M. Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor, deltaEGFR, in glioblastoma. *Brain Tumor Pathol* 2004;21:53-6.
23. Carroll RS, Black PM, Zhang J, Kirsch M, Percec I, Lau N, et al. Expression and activation of epidermal growth factor receptors in meningiomas. *J Neurosurg.* 1997;87(2):315-23.
24. Krempien R, Muentner MW, Huber PE, Nill S, Friess H, Timke C, et al. Randomized phase II-study evaluating EGFR targeting therapy with cetuximab in combination with radiotherapy and chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer PARC: study protocol [ISRCTN56652283]. *BMC Cancer.* 2005;5:131.
25. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Janne PA, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5253-8.
26. Schrag D, Chung KY, Flombaum C. Current status of cetuximab for the treatment of patients with solid tumors. C, Saltz L. Cetuximabtherapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1221-4.
27. Frieze DA, McCune JS. Current status of cetuximab for the treatment of patients with solid tumors. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):241-50.
28. Dean NR, Sweeny L, Harari PM, Bonner JA, Jones V, Clemons L, et al. Wound healing following combined radiation and cetuximab therapy in head and neck cancer patients. *J Wound Care.* 2011;20:166-70.
29. Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA, Govindan R, Gao F, Wright LP, et al. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res.* 2007;13:986-93.

30. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(3):244-50.
31. Schmitz S, Hamoir M, Reychler H, Magremanne M, Weynand B, Lhommel R, et al. Tumour response and safety of cetuximab in a window pre-operative study in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2013 May 23. [Epub ahead of print] PMID: 23704200.
32. Parikh AA, Ellis LM. Targeted therapies and surgical issues in gastrointestinal cancers. *Targeted Oncol*. 2008;3:119-25.
33. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2004;22:1646-54.
34. Akashi Y, Okamoto I, Iwasa T, Yoshida T, Suzuki M, Hatashita E, et al. Enhancement of the antitumor activity of ionizing radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer*. 2008;98:749-55.
35. González JE, Barquinero JF, Lee M, García O, Casacó A. Radiosensitization induced by the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies cetuximab and nimotuzumab in A431 cells. *Cancer Biol Ther*. 2012;13:71-6.
36. You B, Brade A, Magalhaes JM, Siu LL, Oza A, Lovell S, et al. A dose-escalation phase I trial of nimotuzumab, an antibody against the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid malignancies. *Invest New Drugs*. 2010;29:996-1003.
37. Rojo F, Gracias E, Villena N, Cruz T, Corominas JM, Corradino I, et al. Pharmacodynamic trial of nimotuzumab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a SENDO Foundation study. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2474-82.
38. Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, Muchuli CR, Bilbao MA, Vinageras EN, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biol Ther*. 2010;9:343-9.
39. Allan D. Nimotuzumab: Evidence of clinical benefit without rash. *The Oncologist*. 2005;10:760-1.
40. Saurez G, Cabanas R, Zaldívar M, Garnier T, Iglesias B, Piedra P, et al. Clinical experience with nimotuzumab in Cuban pediatric patients with brain tumors, 2005 to 2007. *MEDICC Rev*. 2009;11:27-33.
41. Perez R, Moreno E, Garrido G, Crombet T. EGFR-Targeting as a Biological Therapy: Understanding Nimotuzumab's Clinical Effects. *Cancers*. 2011;3:2014-31.
42. Thomas F, Rochaix P, Benlyazid A, Sarini J, Rives M, Lefebvre JL, et al. Pilot study of neoadjuvant treatment with erlotinib in non-metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(23):7086-92.
43. Mellor J, Cassumbhoy M, Jefford M. Clinical guidance on the perioperative use of targeted agents in solid tumor oncology. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2011;7:106-13.

44. Govindan R, Behnken D, Read W, McLeod H. Wound healing is not impaired by the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib. *Annals Oncol.* 2003;14:1330-1.
45. Garcia JA, Dreicer R. Immunotherapy in castration-resistant prostate cancer: integrating sipuleucel-T into our current treatment paradigm. *Oncology (Williston Park).* 2011;25:242-9.
46. Rodriguez G, Gonzalez G, Crombet T, Lage A. Therapeutic vaccination with an EGF-based vaccine in lung cancer: a step in the transition to a chronic disease. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:337-42.
47. Casacó A, Díaz Y, Ledón N, Merino N, Vadés O, Garcia G, et al. Effect of an egf-cancer vaccine on wound healing and inflammation models. *J Surg Res.* 2004;122:130-4.
48. Gonzalez G, Crombet T, Lage A. Chronic vaccination with a therapeutic EGF-based cancer vaccine: a review of patients receiving long lasting treatment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011;11:103-10.
49. Fernández A, Acosta S, Neningen E, Barroso MC, Wilkinson B, Troche M, et al. Effect of blockade of EGF System on wound healing in patients vaccinated with CIMAvax® EGF. *World J Surg Oncol.* 2013;15:11(1):275.
50. Ramírez BS, Pestana ES, Hidalgo GG, García TH, Rodríguez RP, Ullrich A, et al. Active antimetastatic immunotherapy in Lewis lung carcinoma with self EGFR extracellular domain protein in VSSP adjuvant. *Int J Cancer.* 2006;119:2190-99.
51. Barro AM, Rivero AI, Goñi AL, Navarro BO, Angarica MM, Ramírez BS, et al. Non-clinical immuno-toxicological evaluation of HER1 cancer vaccine in non-human primates: a 12-month study. *Vaccine* 2012;31:89-95.
52. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg.* 2003;90:126-6.
53. Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on long term survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:3-7.
54. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2005;92:1150-4.
55. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:8-15.
56. Lee WS, Yun SH, Roh YN, Yun HR, Lee WY, Cho YB, et al. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg.* 2008;32:1124-9.
57. Yoo HM, Lee HH, Shim JH, Jeon HM, Park CH, Song KY. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2011;104:734-40.

58. Licitra L, Perrone F, Tamborini E, Bertola L, Ghirelli C, Negri T, et al. Role of EGFR family receptors in proliferation of squamous carcinoma cells induced by wound healing fluids of head and neck cancer patients. *Ann Oncol.* 2011;22:1886-93.

59. Tagliabue E, Agresti R, Carcangiu ML, Ghirelli C, Morelli D, Campiglio M, et al. Role of HER2 in wound-induced breast carcinoma proliferation. *Lancet.* 2003;362:527-33.

60. Brusevold IJ, Aasrum M, Bryne M, Christoffersen T. Migration induced by epidermal and hepatocyte growth factors in oral squamous carcinoma cells *in vitro*: role of MEK/ERK, p38 and PI-3 kinase/Akt. *Oral Pathol Med.* 2012;41:547-58.

61. Sano D, Gule MK, Rosenthal DI, Bell D, Yates J, El-Naggar A, et al. Early postoperative epidermal growth factor receptor inhibition: Safety and effectiveness in inhibiting microscopic residual of oral squamous cell carcinoma *in vivo*. *Head Neck.* 2013;35(3):321-8.

62. Pickhard AC, Margraf J, Knopf A, Stark T, Piontek G, Beck C, et al. Inhibition of radiation induced migration of human head and neck squamous cell carcinoma cells by blocking of EGF receptor pathways. *BMC Cancer.* 2011;11:388.

Recibido: 21 de julio de 2014.
Aprobado: 28 de agosto de 2014.

Ángel R. Casacó Parada. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.