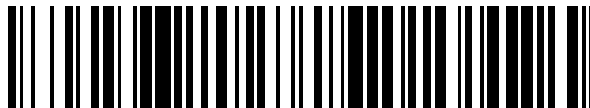


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 089**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2005** **E 12171081 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2497497**

54 Título: **Terapia adyuvante mejorada de tumores que expresan G250**

30 Prioridad:

**02.07.2004 US 584679 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.11.2017**

73 Titular/es:

**WILEX AG (100.0%)  
Grillparzerstrasse 10  
81675 München, DE**

72 Inventor/es:

**WILHELM, OLAF y  
WARNAAR, SVEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 641 089 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Terapia adyuvante mejorada de tumores que expresan G250

- 5 La invención se refiere a anticuerpos específicos de antígeno G250 y/o fragmentos de unión a antígeno G250 de los mismos para su uso en el tratamiento de tumores que expresan antígeno G250, en particular carcinoma de células claras renales que comprende la administración de anticuerpos específicos de antígeno G250 y/o fragmentos de unión a antígeno G250 de los mismos como una modalidad de tratamiento adyuvante a pacientes de alto riesgo a los que se ha diagnosticado enfermedad no metastatizante.

10

**Antecedentes de la invención**

- 15 El antígeno G250 está estrechamente relacionado con numerosos carcinomas, de los que el carcinoma de células renales fue uno de los primeros casos documentados. Por lo tanto, el antígeno G250 se describe en primer lugar como un antígeno asociado con cáncer de riñón (documento WO88/08854). Posteriormente se descubrió que era idéntico al antígeno asociado a tumor MN, un antígeno de superficie celular con actividad anhidrasa carbónica, también denominado CAIX. Se encuentra expresión de G250 normal en mucosa gástrica, intestinal y biliar donde su papel fisiológico reside en la regulación del pH. Además de su patrón de expresión normal se encuentra expresión de G250 en carcinomas del cuello uterino (1), carcinomas esofágicos (2), carcinomas colorrectales (3), carcinomas de pulmón (4), carcinomas biliares (5) y carcinomas de células renales (RCC) de células claras (documento WO88/08854).

20

- 25 Para RCC se estima que se diagnosticaron 41.325 nuevos casos en la Unión Europea en 1995, produciéndose 21.728 muertes por la enfermedad (base de datos EUCAN, 1995). De acuerdo con el Departamento de Estados Unidos de Salud y Servicios Humanos se diagnostican anualmente aproximadamente 30.000 nuevos casos con aproximadamente 12.000 muertes relacionadas con RCC (National Institute of Health, SEER Cancer Statistics Review, 1999).

30

- 30 Aproximadamente el 50-60 % de los pacientes presentan inicialmente enfermedad de estadio I o estadio II, es decir, con RCC localizado. Después de la retirada quirúrgica del tumor primario, estos pacientes tienen un buen pronóstico con tasas de supervivencia a los 5 años de 60-80 % (estadio I) y 40-60 % (estadio II), respectivamente. Los pacientes restantes tienen pronósticos menos favorables. Aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad de estadio III, es decir, enfermedad no metastásica en el momento de diagnóstico (20-25 % de los pacientes totales) también se someterán a cirugía. Su tasa de supervivencia a los 5 años es de solamente 20-40 %. Dichos pacientes, a pesar de la ausencia de tumor clínicamente detectable, tienen claramente un alto riesgo de reaparición tumoral.
- 35 Los pacientes con enfermedad de estadio IV (metastásica) (10-20 % de los pacientes totales) tienen una tasa de supervivencia a los 5 años de 0-20 % (6). Los estadios pueden definirse con respecto a las clasificaciones de TNM como se proporcionan a continuación en la Tabla 1:

40

**Tabla 1: Clasificación de estadios (31)**

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, 2, 3	N1	M0
Estadio IV	T4	N0, N1	M0
	cada T	N2	M0
	cada T	cada N	M1

45

Un estudio de cohortes prospectivo con evaluación del resultado en 814 pacientes fue capaz de definir cinco categorías diferentes con diferencias significativas en la superficie tanto específica de enfermedad como general (7). Estas categorías se convirtieron en grupos de riesgo, definidos por la clasificación de TNM de 1997, el grado de Fuhrman y el estado de rendimiento de ECOG. De 486 pacientes no metastásicos, 128 (27 %) eran de riesgo bajo, 190 (41 %) eran de riesgo intermedio y 150 (32 %) eran de riesgo alto. La supervivencia general a los 5 años entre estos grupos difirió significativamente con 84 %, 72 % y 44 %, respectivamente. En el grupo de alto riesgo, el 42,5 % de los pacientes tuvieron una recaída en los primeros dos años después de la nefrectomía. La gradación nuclear de Fuhrman puede definirse como se muestra en la Tabla 2 a continuación.

50

**Tabla 2. Gradación nuclear de Fuhrman (32)**

Grado 1 (GI)	Núcleos uniformes, redondos, de aproximadamente 10 micrómetros de diámetro (RBC es 6 micrómetros) con nucléolos mínimos o ausentes.
Grado 2 (GII)	Contornos ligeramente irregulares y diámetros de aproximadamente 15 micrómetros con nucléolos visibles a 400x
Grado 3 (GIII)	Contornos nucleares de moderada a notablemente irregulares y diámetros de aproximadamente 20 micrómetros con nucléolos grandes visibles a 100x
Grado 4	Núcleos similares a los del Grado 3 pero también núcleos multilobulares o múltiples o núcleos

(GIV)	raros y acumulaciones pesadas de cromatina
-------	--

Debido a diagnóstico temprano aumentado de RCC en pacientes y la alta incidencia del desarrollo de enfermedad recurrente después de la cirugía es necesario considerar terapias adyuvantes eficaces.

5 Un cáncer puede parecer localizado, creciendo solamente en un punto, pero puede de hecho haber comenzado a propagarse. Las células cancerosas pueden viajar por el cuerpo, pero en números tan pequeños que no puedan aún detectarse. Los pacientes pueden estar sin síntomas después del tratamiento primario. La terapia adyuvante describe un modo dirigirse a cualquier célula cancerosa restante que no pueda verse. Se usan terapias adyuvantes después de tratamientos primarios, tales como cirugía o radiación, para proteger contra reapariciones de cáncer.

10 Existen cuatro tipos principales de terapia adyuvante, que pueden seleccionarse basándose en el tipo de cáncer y su progresión:

- quimioterapia
- terapia hormonal
- 15 - radioterapia
- inmunoterapia

El concepto de terapia adyuvante está en general aceptado y bien establecido en varios tumores tales como carcinoma de mama y colon. Para pacientes que se han sometido a nefrectomía que recaen posteriormente, la mediana del tiempo hasta la recaída es de 15 a 18 meses produciéndose el 85 % de las recaídas en un periodo de 3 años (8). No se ha aprobado ningún fármaco hasta la fecha para el tratamiento adyuvante de RCC.

20

Pizzocaro *et al.* presentaron un gran estudio de adyuvantes en RCC con 247 pacientes (9). La mitad de los pacientes recibieron interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) tres veces a la semana por vía intramuscular (i.m.) durante un periodo de 6 meses, comenzando en un periodo de un mes desde la cirugía. La otra mitad de los pacientes solamente se observó. Las probabilidades de supervivencia general y sin acontecimientos a los 5 años no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa. En 97 pacientes negativos para ganglios linfáticos, se vio un efecto perjudicial estadísticamente significativo en el grupo tratado. En un subgrupo pequeño de 13 pacientes tratados con pN2/pN3 (véase posteriormente para clasificación) pudo observarse un efecto protector cuando se revisó la probabilidad acumulativa a los 3 años de supervivencia. Debido al pequeño tamaño de este grupo de pacientes, estos datos no son estadísticamente significativos. El 55 % de los pacientes mostraron señales de toxicidad provocada por INF- $\alpha$  y el 28 % requirió una reducción de dosis y/o suspensión de la terapia. Los resultados mostraron una mayor tasa de muerte y una mayor tasa de reaparición en la rama de tratamiento con IFN experimentando el 13 % de los pacientes toxicidades de grado 4.

25

30

35

El papel de la interleucina-2 (IL-2) en el entorno de adyuvante no se ha definido aún definitivamente. Un estudio que está realizando el Grupo de Trabajo de Citocinas en los Estados Unidos está evaluando en la actualidad la alta dosis de IL-2 en comparación con solamente observación (10). Debido a la falta de resultados de estudio positivos, combinado con toxicidades significativas, el tratamiento de referencia actual después de nefrectomía es observación estrecha.

40

Se está realizando en la actualidad un estudio clínico de fase III que comprende una terapia adyuvante que usa un enfoque de vacunación autóloga en RCC (National Cancer Institute, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov); Antigenics, nota de prensa 22 de dic., 2003).

45

Se acepta en general que el parámetro principal para evaluar el pronóstico de un paciente con RCC después de cirugía es el estadio patológico representado por la clasificación de TNM. La clasificación se ha revisado en 2002 de la siguiente manera (11):

50

**Tabla 3: Clasificación de TNM**

T1	Tumor $\leq 7$ cm en la dimensión mayor, limitado al riñón
T1a	Tumor $\leq 4$ cm en la dimensión mayor, limitado al riñón
T1b	Tumor $> 4$ cm pero $\leq 7$ cm en la dimensión mayor, limitado al riñón
T2	Tumor $> 7$ cm en la dimensión mayor, limitado al riñón
T3	El tumor invade venas mayores o la glándula adrenal o tejido perinéfrico pero no más allá de la fascia de Gerota
T3a	El tumor invade directamente la glándula adrenal o la grasa del seno renal y/o perirrenal pero no más allá de la fascia de Gerota
T3b	El tumor se extiende en gran medida a la vena renal o sus ramas segmentales (que contienen músculo), o la vena cava por debajo del diafragma
T3c	El tumor se extiende en gran medida a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota
N0	No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales

N1	Metástasis en un único ganglio linfático regional
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional
M0	Sin metástasis distante
M1	Metástasis distante

En un colectivo de pacientes de 675 pacientes con nefrectomía radical evaluada retrospectivamente en un hospital, el 48 % de los pacientes tuvieron pT1, el 20 % pT2, el 10 % pT3a, el 20 % pT3b y el 2 % pT4 (12).

- 5 La clasificación de TNM solamente tiene en consideración la invasión determinable de forma macroscópica de vasos y tejidos circundantes. Usando análisis estadístico multivariante se descubrió que el grado de anaplasia e invasión vascular microscópica (IVM) también proporcionaba información de pronóstico. Estas últimas dos variables están interconectadas con respecto al pronóstico ya que la IVM fue particularmente frecuente entre tumores con un alto grado de anaplasia y menos frecuente en tumores de grado bajo, con 56 % de invasión vascular para gradación nuclear GII-GIII y 24 % en tumores GI respectivamente. Los pacientes con invasión vascular tuvieron una mayor frecuencia de metástasis que los que no tenían (47 % frente al 21 %) (13).

15 El anticuerpo monoclonal quimérico cG250 es una versión quimérica de cadena ligera kappa de IgG1 de un anticuerpo monoclonal murino original mG250, descrito por primera vez en Oosterwijk *et al.* (22). Se ha mostrado que G250 quimérico (cG250) es equivalente a mG250 murino en ensayos de unión competitiva y muestra reactividades de unión similares en líneas celulares de cáncer humano a mG250. G250 detecta un antígeno en superficie celular (antígeno MN) en células de cáncer renal. En ensayos inmunohistoquímicos en secciones de tejidos congelados nuevos, G250 reacciona con 95 % de cánceres renales del tipo células claras y con una proporción mucho menor de cánceres de colon y otros cánceres. La reactividad con cánceres renales es homogénea (mayor del 75 % de células reactivas) en el 75 % de cánceres renales. La reactividad de cG250 con tejidos humanos normales está restringida al epitelio gástrico y los conductos biliares en el hígado (23, 24).

25 El anticuerpo quimérico puede radiomarcarse con yodo-131 con pérdida mínima de inmunorreactividad. En un estudio con 16 pacientes con RCC metastásico, se infundió anticuerpo marcado con <sup>131</sup>I una semana antes de la nefrectomía (25). Después de la infusión el anticuerpo radiomarcado se localizó gradualmente en el tumor excretándose el resto del cuerpo. El porcentaje de anticuerpo marcado que se localizó en el tumor fue entre los mayores jamás indicados en ensayos clínicos con anticuerpos antitumorales.

30 En un estudio de múltiples dosis de fase I con la formulación no marcada del anticuerpo cG250, 12 pacientes con RCC metastásico recibieron dosis semanales durante 6 semanas en un entorno de aumento de dosis. Los resultados mostraron que el anticuerpo es seguro a todos los niveles de dosis de 5, 10, 25 y 50 mg/m<sup>2</sup>. Se vio una respuesta objetiva y 8 de 12 pacientes presentaron estabilización de enfermedad después del primer ciclo de 6 semanas de tratamiento (26).

35 Además, en un estudio de fase II en el que se administró el anticuerpo cG250 no marcado como monoterapia, se trataron 32 pacientes evaluables con RCC metastásico hasta 20 semanas con 50 mg de cG250 una vez a la semana. El estudio confirmó el excelente perfil de seguridad del tratamiento a largo plazo con el anticuerpo. No se presentó ningún acontecimiento adverso relacionado con fármacos grave y no se produjo ninguna reacción alérgica. En dos pacientes se vieron niveles muy bajos de anticuerpo humano anti-quimérico (HACA) (27). De los 32 pacientes, 6 pacientes que eran progresivos en la entrada al estudio, consiguieron estabilización de enfermedad durante al menos 6 meses. Además, se vieron dos regresiones tumorales, una respuesta completa y una respuesta menor, cuatro meses después del final del tratamiento en el periodo de seguimiento. Ninguno de estos pacientes recibió ninguna terapia tumoral durante ese tiempo. Se determinó que la mediana de la supervivencia en general era de 15,6 meses, con el 35 % de los pacientes aún vivos después de un tiempo de seguimiento de hasta 166 semanas. Todos los estudios han confirmado la excelente tolerabilidad de cG250.

50 El mecanismo de acción de cG250 es citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), aunque pueden ser posibles otros mecanismos de acción. Los estudios *in vitro* indican que 0,5 µg/ml de cG250 es adecuado para la inducción de ADCC (28). Esto sugiere que un régimen de dosificación clínica que suministre niveles de cG250 de al menos 0,5 µg/ml debería ser eficaz, siempre que el fármaco sea capaz de alcanzar la diana. Además, los resultados de un estudio de aumento de la dosis usando dosis de seguimiento de cG250 radiomarcado indican que dosis individuales por encima de 10 mg por paciente deberían ser óptimas para saturar todas las células tumorales positivas para antígeno durante un periodo de una semana (24). Estos datos indican que las concentraciones en plasma mayores de 0,5 µg/ml no ofrecerían beneficios clínicos adicionales.

55 Como se ha analizado anteriormente, se han aprobado nuevas terapias en años recientes para el tratamiento de RCC metastásico, y las tasas de supervivencia para carcinoma de células renales no han cambiado significativamente durante décadas. En consecuencia, el problema que subyace a la presente invención es la identificación de nuevas opciones de tratamiento, en particular tratamientos generales y fácilmente aplicables y no tóxicos para pacientes con RCC con alto riesgo de reaparición después de nefrectomía sin pruebas de enfermedad detectable macroscópicamente.

60

La solución al problema es proporcionar un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso en una terapia adyuvante de pacientes en los que el tumor primario se caracteriza por expresión de G250.

5 La invención se refiere a un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente con un tumor que expresa antígeno G250 primario, en el que el paciente se ha sometido a resección de tumor primario y, si es necesario, linfadenectomía y en el que se ha diagnosticado al paciente enfermedad no metastásica,

10 en el que el anticuerpo específico de antígeno G250 y/o el fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a dicho paciente en al menos dos estadios de tratamiento, en el que la cantidad de anticuerpo para administración en el segundo estadio de tratamiento se reduce en comparación con la cantidad de anticuerpo para administración en la primera etapa, y en el que

15 (a) se administra una dosis de 50 mg/semana del anticuerpo específico de antígeno G250 en un primer estadio de tratamiento y

(b) se administra una dosis de 20 mg/semana del anticuerpo específico de antígeno G250 en un segundo estadio de tratamiento.

20 En una realización de la presente invención, el método de tratamiento de un cáncer que expresa antígeno G250 comprende administrar un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de anticuerpo del mismo como una terapia de adyuvante a un paciente con un tumor primario, en el que el paciente se ha sometido a resección de tumor primario y, si es necesario, linfadenectomía y/o va a someterse a resección de tumor primario y, si es necesario, linfadenectomía.

25 Se prefiere que se haya diagnosticado al paciente enfermedad no metastásica y/o se le haya diagnosticado un alto riesgo de reaparición. Los pacientes con enfermedad no metastásica pueden clasificarse como grupos de riesgo I, II o III según la clasificación de la presente invención (véase posteriormente).

30 Preferentemente el tumor primario es un tumor que expresa antígeno G250, particularmente seleccionado de carcinoma de células renales claras, carcinoma del cuello uterino, carcinoma biliar, carcinoma del esófago, carcinoma colorrectal y carcinoma de pulmón.

35 Se describen por ejemplo anticuerpos anti-G250 en el documento EP-B-0 637 336, que se incorpora en el presente documento por referencia.

40 En otra realización preferida el anticuerpo y/o el fragmento de anticuerpo del mismo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, fragmentos de unión a antígeno de los mismos tales como F(ab')<sub>2</sub>, Fab', sFv, dsFv y variantes quimerizadas, humanizadas y completamente humanas de los mismos. De forma especialmente preferible, el anticuerpo antitumoral es anticuerpo de G250 quimérico o humanizado y/o un fragmento del mismo. Estos anticuerpos pueden producirse por métodos como se describe en los documentos PCT/EP02/01282 y PCT/EP02/01283. El anticuerpo más preferido es cG250. Otro anticuerpo más preferido es el anticuerpo monoclonal G250 producido por la línea celular de hibridoma DSM ACC 2526, de la que se ha hecho un depósito en el DSMZ, Mascheroder Web 1b, D-38124 Braunschweig.

45 Una realización más preferida se refiere al tratamiento del carcinoma de células renales claras que comprende administrar un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de anticuerpo del mismo como una terapia de adyuvante a un paciente con un tumor primario, en el que el paciente se ha sometido a resección de tumor primario y, si es necesario, linfadenectomía y/o va a someterse a resección del tumor primario y, si es necesario, linfadenectomía.

50 Se prefiere más que el tratamiento de carcinoma de células renales claras de acuerdo con la presente invención comprenda administrar el anticuerpo cG250.

55 Los pacientes con tumores clasificados como pertenecientes a uno de los siguientes grupos de riesgo, por ejemplo, tienen un alto riesgo de reaparición. Estos grupos de riesgo se refieren a la clasificación de TNM, 6ª edición UICC (2002):

- Grupo de riesgo I: el tumor primario tiene un estadio histológicamente demostrado T3bN0M0 o T3cN0M0 o T4N0M0
- Grupo de riesgo II: cualquier estadio T histológicamente demostrado y enfermedad de N1 o N2
- Grupo de riesgo III: tumor primario T1bN0M0 o T2N0M0 o T3aN0M0, cada uno con invasión vascular microscópica y grado III (Fuhrman o cualquier otro sistema de gradación nuclear con al menos 3 grados)

65 Una metástasis es el movimiento o la propagación de células cancerosas de un órgano o tejido a otro. Las células cancerosas se propagan habitualmente a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático. Con respecto a la relación local con el cáncer primario, la metástasis se diferencia entre metástasis local (localmente cercana o

próxima al cáncer primario), metástasis regional (en el área del sistema linfático regional) y metástasis distante.

5 Los pacientes a los que se ha diagnosticado N0 y M0 pueden clasificarse como grupos de riesgo I o III. Durante la progresión del cáncer, pueden producirse metástasis linfáticas en un único ganglio linfático regional (N1 de acuerdo con la clasificación de TNM) y/o en más de un ganglio linfático regional (N2) que se clasifica como un grupo II de alto riesgo, en el que los pacientes con metástasis distante se clasificarían como enfermedad metastásica. Por lo tanto, en una realización preferida, los pacientes para tratar por el método de la presente invención son pacientes con un alto riesgo de reaparición, clasificados como grupo de riesgo I, II o III.

10 La enfermedad no metastásica puede no tener ninguna metástasis demostrada histológicamente en ganglios linfáticos regionales (N0 de acuerdo con TNM) y ninguna metástasis distante (M0). Existe, sin embargo, un riesgo considerable de reaparición en pacientes por células tumorales, por ejemplo, en micrometástasis, que han permanecido después de la resección del tumor primario y que no pueden detectarse por métodos histológicos, lo que da como resultado el diagnóstico de que el paciente no tiene ninguna prueba de ninguna enfermedad tumoral residual. En una realización preferida el paciente con un alto riesgo de reaparición para tratar por el método de la presente invención tiene o ha tenido un tumor primario clasificado como N0 y M0. En una realización más preferida, se diagnostica que el paciente N0 y M0, después de la resección de tumor primario y, opcionalmente, linfadenectomía, no tiene pruebas de ninguna enfermedad tumoral residual.

20 Como alternativa, la enfermedad no metastásica puede tener metástasis linfática en un único ganglio linfático regional (N1), o en más de un ganglio linfático regional (N2). En una realización preferida de la presente invención, el paciente con un alto riesgo de reaparición tiene o ha tenido un tumor primario clasificado como N1 o N2.

El razonamiento para la selección de los grupos de riesgo de la presente invención es el siguiente:

25 Grupo de riesgo I:

30 Un análisis de los subgrupos pT3 muestra una reducción significativa de la mediana de la supervivencia en cuanto se penetra la fascia de Gerota (transición entre pT3a y pT3b). A partir de una mediana de supervivencia de 107 meses para pT3a, la supervivencia se reduce a 64 meses para pT3b y a 30 meses para pT3c (14). Además, se realizó un estudio de cohorte prospectivo de 814 pacientes en el que se subclasificó RCC en grupos de riesgo para predecir el resultado clínico. Un grupo, denominado "alto riesgo no metastásico" (NM-HR) contenía pacientes con tumores N0, no metastásicos, de T3 o mayor y diferentes combinaciones con otros factores (escala de rendimiento, gradación nuclear). Este grupo con una tasa de recaída de aproximadamente 42 % a los 24 meses tenía un pronóstico significativamente peor que el grupo de riesgo intermedio y bajo (7).

Grupo de riesgo II:

40 Se ha mostrado en el pasado que la probabilidad de recaída es significativamente mayor en ganglio positivo que en otras categorías de pacientes. En el grupo de ganglio positivo, el 80 % de los pacientes recayeron en un periodo de 30 meses. Los pacientes con enfermedad ganglio negativa tuvieron un pronóstico mucho mejor, cayendo solamente el 40 % a los 3 años (15,16).

Grupo de riesgo III:

45 Varios estudios han abordado la presencia de invasión vascular microscópica (IVM) por su valor de pronóstico. Se consideró que estaba presente invasión microscópica cuando se vio tumor en un vaso, es decir se reconoció que al menos una o más células endoteliales de la túnica media del vaso rodeaba un grupo de células neoplásicas. Lang *et al.* han evaluado este parámetro en 255 pacientes NOM0 tratados por nefrectomía radical durante un periodo de observación de al menos 5 años después de cirugía (17). La presencia de IVM se determinó por un estudio de histología con doble ocultación y se observó en el 29 % de los pacientes. En este estudio, IVM no fue un factor de pronóstico independiente y significativo sino que se relacionó con un riesgo de progresión metastásica aumentada. Recientemente van Poppel ha analizado retrospectivamente a 180 pacientes después de nefrectomía radical o parcial (18). Se comparó la relevancia de invasión vascular microscópica con la estadificación tumoral clásica, el grado y el diámetro del tumor. Se descubrió IVM en el 28,3 % de los pacientes. En pacientes con IVM pero sin implicación de ganglio linfático o invasión vascular microscópica, el riesgo de progresión de enfermedad estaba en 45 % en un año.

60 Ya que la presencia de IVM no puede considerarse un factor de pronóstico significativo, los pacientes que se han sometido a resección del tumor primario y que no muestran IVM tienen que considerarse pacientes con un alto riesgo de reaparición. Por lo tanto, en una realización preferida, los pacientes para tratar por el método de la presente invención no muestran ninguna IVM demostrada histológicamente.

65 En un estudio adicional, se identificaron el grado, la invasión vascular y la edad joven como los principales predictores independientes para recaída en RCC localizado clínicamente después de nefrectomía (19).

Con respecto a la gradación, se ha mostrado que los tumores de grado alto (por ejemplo grado de Fuhrman 3 y 4) tienen una supervivencia específica de cáncer así como supervivencia sin metástasis peores que pacientes con tumores de grado bajo (grado 1 y 2) (21).

5 La combinación de IVM y gradación se toma como un factor de pronóstico negativo cuando es simultánea con un tamaño tumoral mayor de 4 cm. Por lo tanto, estos pacientes también tienen que considerarse pacientes con un alto riesgo de reaparición. Las pruebas de apoyo vienen de una evaluación de 840 pacientes con carcinomas de células renales pT1 (20). Este estudio retrospectivo apoya la conclusión de que un punto de corte de tamaño tumoral de 7  
10 cm para pT1 puede ser demasiado grande para pacientes con RCC de células claras y se produce una transición a mayor riesgo a tamaños tumorales entre 4,5 y 5 cm. En este tamaño del tumor, se observó una transición de riesgo bajo (menor de lo esperado) a alto (mayor de lo esperado) de muerte de RCC. De hecho, con la revisión de la clasificación de TNM de UICC en 2002, la transición entre pT1a y pT1b se estableció en 4 cm.

15 Por lo tanto, en otra realización preferida, los pacientes para tratar por el método de la presente invención muestran IVM. Debido a la combinación de IVM y gradación, que puede tomarse como un factor de pronóstico negativo, se prefiere más que el tumor primario del paciente para tratar por el método de la presente invención que muestra IVM tenga un grado nuclear de al menos GIII.

20 En una realización preferida, el anticuerpo de la presente invención se administra en un protocolo de monoterapia.

En una realización preferida adicional, el anticuerpo puede administrarse en un protocolo de terapia de combinación. El tratamiento de anticuerpo adyuvante puede combinarse con cualquier otro tipo de terapia adyuvante, por ejemplo, quimioterapia adyuvante, terapia hormonal adyuvante y/o radioterapia adyuvante. Más preferentemente, una citocina puede co-administrarse junto con el anticuerpo para aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o para activar el sistema inmunitario del paciente, por ejemplo las células NK.  
25

La citocina se selecciona preferentemente del grupo que consiste en interleucinas, por ejemplo IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, interferones, por ejemplo IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma, TNF-alfa, TNF-beta, factor de crecimiento nervioso (NGF), ligandos de CD40, FAS, CD27 y CD30, proteína inhibidora de macrófagos, Rantes, fragmentos activos y análogos, derivados y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más preferentemente la citocina se selecciona de IL-2 e IFN-alfa.  
30

Los datos farmacocinéticos recogidos en estudios del estado de la técnica anteriormente mencionado indican que los niveles mínimos en plasma de G250 alcanzan un nivel constante en de seis a diez semanas de tratamiento. Se descubrió que, cuando la dosis fue de 20 mg por semana, los niveles mínimos en plasma se nivelan a 5,5 µg/ml después de 10 semanas de tratamiento. Sorprendentemente, este es el mismo nivel mínimo (4,2 µg/ml) que el conseguido una semana después de una única dosis de 50 mg. Eso sugiere que la consecución de los niveles de plasma de estado estacionario con una dosis semanal de 20 mg se acelera proporcionando una dosis de carga previa de 50 mg.  
35

40 Por lo tanto, la presente invención comprende la administración de un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de anticuerpo del mismo a un sujeto que lo necesite en al menos dos estadios de tratamiento en los que se administran diferentes cantidades, preferentemente decrecientes, del anticuerpo.

45 De acuerdo con la invención el primer estadio de tratamiento comprende la administración de 50 mg/semana del anticuerpo específico de G250, y el segundo estadio de tratamiento comprende la administración de 20 mg/semana.

El anticuerpo antitumoral se administra preferentemente por vía intravenosa, preferentemente por infusión o inyecciones intravenosas. La administración del anticuerpo por infusión se realiza preferentemente en hasta aproximadamente 30 minutos, más preferentemente en aproximadamente 15 minutos.  
50

Los esquemas de dosificación con infusiones semanales de 20 o 50 mg de cG250 durante hasta 20 semanas parecen tolerarse bien y no conducen a desarrollo de HACA significativo.

55 Se prefiere por lo tanto que el primer estadio de tratamiento comprenda hasta 12 semanas, preferentemente hasta 6 semanas, aún más preferentemente hasta una semana y el segundo estadio de tratamiento comprenda hasta 156 semanas, preferentemente hasta 104 semanas, más preferentemente hasta 52 semanas, aún más preferentemente hasta 12-24 semanas.

60 En la realización más preferida, el primer estadio de tratamiento comprende hasta una semana y la administración de una única dosis de carga de 50 mg/semana de cG250, y el segundo estadio de tratamiento comprende hasta 24 semanas y la administración de 20 mg/semana de cG250 para el tratamiento de carcinoma de células renales claras.

65 En otra realización más, la solicitud describe una composición farmacéutica o kit que comprende un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de anticuerpo del mismo para administrar en el método de la presente

invención como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la composición farmacéutica o el kit comprende una primera composición que comprende el anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de anticuerpo del mismo para el tratamiento en un primer estadio de tratamiento, y que comprende además una segunda composición que comprende el anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de anticuerpo del mismo para el tratamiento en un segundo estadio de tratamiento.

Además, la presente invención debería explicarse por el siguiente ejemplo.

### Ejemplo 1

#### Ensayo clínico que comprende el tratamiento adyuvante con anticuerpo cG250 en pacientes con RCC de células claras y alto riesgo de reaparición

##### 1.1 Diseño

Este es un estudio de fase III, multicentro, prospectivo, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante de cG250 frente a placebo en pacientes con RCC de células claras después de cirugía sin pruebas de enfermedad residual y con un alto riesgo de reaparición.

El objetivo principal es evaluar la eficacia del tratamiento evaluando la supervivencia sin enfermedad y supervivencia general en la rama de tratamiento en comparación con la rama de placebo. Además, se evalúa la seguridad de la terapia de anticuerpos y la influencia en la calidad de vida.

##### 1.2 Criterios de valoración

Los objetivos primarios son:

- (a) evaluar la supervivencia sin enfermedad en terapia de G250 en comparación con placebo
- (b) evaluar la supervivencia general en terapia de cG250 en comparación con placebo

Los objetivos secundarios son:

- (c) evaluar la calidad de vida en las ramas de tratamiento y placebo usando un cuestionario válido
- (d) evaluar la seguridad

##### 1.3 Duración del estudio

La duración del tratamiento para un paciente individual en ambas ramas es de 24 semanas consecutivas. La supervisión de la supervivencia continuará hasta que se hayan producido 310 muertes o 60 meses después de haberse admitido al último paciente, lo que suceda más tarde.

##### 1.4 Selección de criterios de inclusión de sujetos

- Nefrectomía previa de carcinoma de células renales primario con histología de células claras documentada
- Se requiere adenectomía de ganglios linfáticos regionales y estadificación
- Ninguna prueba de enfermedad residual macroscópica y microscópica
- Pacientes a los que se ha diagnosticado que tienen uno de los siguientes (en referencia a la clasificación de TNM, 6ª edición UICC, 2002):
  - estadio demostrado histológicamente T3bN0M0 o T3cN0M0 o T4N0M0
  - cualquier estadio T demostrado histológicamente y enfermedad N1 o N2
  - tumor primario T1bN0M0 o T2N0M0 o T3aN0M0, cada uno con invasión vascular microscópica y grado  $\geq$  III (Fuhrman o cualquier otro sistema de gradación nuclear con al menos 3 grados)
- ECOG de 0 (véase Tabla II)
- No más de 6 semanas después de la nefrectomía
- Ensayo de VIH y hepatitis negativo
- Ensayo de embarazo negativo para mujeres en edad fértil (orina o suero)
- Las mujeres en edad fértil deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas
- Aceptar volver al sitio de estudio para visitas de control a largo plazo hasta la reaparición
- Edad  $\geq$  18 años
- Capacidad de proporcionar consentimiento informado escrito



**Tabla II Escala de Rendimiento de ECOG / Karnofsky**

Estado de rendimiento de ECOG		Escala de rendimiento de Karnofsky	
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actuaciones pre-enfermedad sin restricción	100	Normal sin quejas o pruebas de enfermedad.
		90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con señales menores de enfermedad presentes.
1	Restringido en la actividad físicamente agotadora pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa ligero, trabajo de oficina.	90	Actividad normal pero que requiere esfuerzo. Señales y síntomas de enfermedad más prominentes.
		70	Capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de trabajar o llevar a cabo otras actividades normales.
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de llevar a cabo ninguna actividad de trabajo. Hasta y aproximadamente más de 50 % de horas de vigilia.	60	Capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades, pero requiere asistencia ocasional.
		50	Asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes requeridos; son posibles algunos cuidados personales.
3	Con capacidad solamente limitada de cuidados personales, confinado a la cama o a una silla durante más del 50 % de las horas de vigilia.	40	Discapacitado; requiere cuidado especial y asistencia.
		30	Gravemente discapacitado; hospitalización requerida pero sin muerte inminente.
4	Completamente discapacitado, no puede realizar ningún cuidado personal. Totalmente confinado a cama o silla.	20	Extremadamente enfermo; tratamiento paliativo y/u hospitalización requerida.
		10	Muerte inminente.
5	Muerto.	0	Muerto.

1.5 Medicación del estudio

- 5 La medicación del estudio se administra una vez a la semana (más o menos dos días) por infusión intravenosa en 24 semanas consecutivas. Se administra una única dosis de carga de 50 mg de cG250 en la semana 1 seguido de infusiones semanales de 20 mg de cG250 en la semana 2-24. Para la primera administración en la semana 1 se administra un total de 50 mg de anticuerpo como solución. Para todas las administraciones consecutivas adicionales en las semanas 2-24 se administra un total de 20 mg de anticuerpo como solución. La solución se extrae con una jeringa y debe prefiltrarse con el filtro de 0,2 µm antes de añadirse a 100 ml de solución salina normal (cloruro sódico 0,9 % estéril en agua). Se usan 2 ml adicionales de solución salina normal para lavar abundantemente el filtro para evitar la pérdida de medicación del estudio en el filtro. La solución salina normal, que contiene anticuerpo, se inyecta en la solución de infusión. La infusión se administra durante 15 minutos con el paciente sentado o supino.

15 1.6 Evaluación de la eficacia

1.6.1 Parámetros de eficacia

- 20 Una supervivencia sin enfermedad significativamente mejor en la rama de tratamiento en comparación con la rama de placebo se considera prueba de eficacia del tratamiento. Esto se confirma posteriormente determinando la supervivencia general (mediana de la supervivencia y supervivencia a los 5 años). La evaluación radiológica sirve para documentar la presencia de reaparición tumoral. Dos revisiones radiológicas independientes de señales de enfermedad metastásica o reaparición local evalúan de forma central TC espirales en línea basal y durante el transcurso del estudio.

25 1.6.2 Evaluación de supervivencia sin enfermedad

- 30 La evaluación de la reaparición tumoral se basa en tomografía computarizada (TC) en espiral potenciada por contraste del pecho, el abdomen y la pelvis, (fase venosa) con un grosor de corte contiguo de ≤ 7,5 mm realizada en el departamento de radiología del sitio del estudio. Por razones de calidad las exploraciones se almacenan digitalmente en CD-ROM. En casos excepcionales es aceptable la provisión de datos en película, por ejemplo, si no pueden obtenerse datos digitales en un cierto punto temporal de evaluación.

35 1.7 Estadística

Los criterios de valoración de estudios primarios son supervivencia sin enfermedad y supervivencia general.

- La supervivencia sin enfermedad se calcula a partir de la fecha de selección aleatoria hasta la fecha de recaída documentada. La mediana se alcanza cuando el 50 % de todos los pacientes han recaído. Los pacientes sin recaída documentada se clasifican en la fecha de su última evaluación en el estudio.
- La recaída se define como señales de enfermedad metastásica o reaparición local confirmada por tomografía computarizada, muerte (excluyendo muertes no relacionadas con la enfermedad) o inicio de nueva terapia de antitumoral.
- Se calcula la supervivencia general a partir de la fecha de selección aleatoria hasta la fecha de muerte documentada. Los pacientes sin muerte documentada se clasifican en la fecha de su última evaluación en el estudio.

Los criterios de valoración secundarios son:

- Calidad de vida (cuestionario EORTC QLQ-C30). El QLQ-C30 desarrollado por la EORTC está compuesto tanto por escalas de múltiples artículos como por medidas de un único artículo (24, 25). Estas incluyen cinco escalas funcionales, tres escalas de síntomas, un estado de salud global/escala QoL y seis artículos individuales. Cada una de las escalas de múltiples artículos incluye un conjunto de diferente de artículos. No aparece ningún artículo en más de una escala. El paquete estadístico para la codificación del procedimiento de puntuación se ha proporcionado por la EORTC y se realiza en SAS.
- Incidencia de acontecimientos clínicos adversos.
- Valores de laboratorio gradados de acuerdo con los criterios de NCI CTC.

#### 1.7.1 Modelo estadístico

Se aplicó ensayo jerárquico para supervivencia sin enfermedad y supervivencia general para mantener el nivel de significación global del 5 %.

La supervivencia sin enfermedad, uno de los criterios de valoración primarios del estudio, se compara entre las ramas de cG250 y la rama de placebo usando un ensayo de rangos logarítmicos secuencial en grupo basado en valores de límite de tipo O'Brien y Fleming a un nivel alfa general del 5 %. Las estimaciones modelo se obtienen usando el método de Kaplan-Meier. El análisis primario de supervivencia sin enfermedad se basa en la población de intención de tratar (definida como todos los pacientes seleccionados aleatoriamente).

La supervivencia general, el otro criterio de valoración de estudio primario, se compara entre la rama de cG250 y la rama de placebo usando el ensayo de rangos logarítmicos y el método de Kaplan-Meier. Los niveles de significación dentro de los análisis de supervivencia general se ajustan usando el enfoque de O'Brien-Fleming para métodos secuenciales en grupo para mantener el nivel de significación general al 5 %. El análisis primario de supervivencia general se basa en la población de intención de tratar (definida como todos los pacientes seleccionados aleatoriamente).

El intervalo de confianza del 95 % para proporciones se calcula usando el método exacto (Pearson-Clopper).

Las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia sin enfermedad y supervivencia general se presentan por grupo de tratamiento. Se usa estadística descriptiva. Los valores ausentes no se reemplazan.

El efecto potencial de factores de pronóstico tanto supervivencia sin enfermedad como supervivencia general se investiga usando el modelo de riesgo proporcional de Cox para parámetros de tiempo hasta el acontecimiento. El objetivo es explorar la sensibilidad de la significación estadística después de ajustar con respecto a factores de pronóstico principales. Los parámetros principales que se considera que tienen valor pronóstico potencial se reflejan en la clasificación de TNM y el estadio de enfermedad en la entrada al estudio. Los tres criterios de alto riesgo como se definen en la entrada al estudio reflejan adecuadamente los factores de riesgo con valor pronóstico identificado en carcinoma de células renales hasta la fecha.

Se realiza estratificación separada de sitios estadounidenses y europeos.

Todos los análisis de eficacia se realizan usando la población de intención de tratar como un conjunto de análisis primario y se repiten usando la población por protocolo.

Se realizan ensayos de análisis estadístico secundarios a un nivel alfa del 5 % y se consideran exploratorios, por lo tanto no se realiza ningún ajuste de multiplicidad.

#### Referencias

1. Liao *et al.* Identification of the MN antigen as a diagnostic biomarker of cervical intraepithelial squamous and glandular neoplasia and cervical carcinomas. *Am J, Pathol.* 145, 598-609 (1994).
2. Turner *et al.*, *Hum. Pathol.* MN antigen expression in normal, preneoplastic, and neoplastic esophagus: a

- clinicopathological study of a new cancer-associated biomarker. 28, 740-744 (1997).
3. Saarnio *et al.* Immunohistochemical study of colorectal tumors for expression of a novel transmembrane carbonic anhydrase, MN/CAIX, with potential value as a marker of cell proliferation. *Am. J. Pathol.* 153, 279-285 (1998).
  - 5 4. Vermylen *et al.* Carbonix anhydrase IX antigen differentiates between preneoplastic malignant lesions in non-small cell lung carcinoma. *Eur. Respir. J.* 14, 806-811 (1999).
  5. Saarnio *et al.* Transmembrane carbonic anhydrase, MN/CAIX, is a potential biomarker for biliary tumors. 35, 643-649 (2001).
  6. DeVita V.T. & Hellman, S.R.S.A. *Cancer: principles and practice of oncology.* Lippincott Williams y Wilkins (2001).
  - 10 7. Zisman, A. *et al.* Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 20, 4559-4566 (2002).
  8. Lipton, A. Effects of Renal Cell Carcinoma on the Skeleton. Perry, M. American Society of Clinical Oncology Educational Book (38<sup>th</sup> annual meeting), 633-634. 2002. American Society of Clinical Oncology.
  - 15 9. Pizzocargo, g. *et al.* Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J. Clin. Oncol.* 19, 425-431 (2001).
  10. Dutcher, J.P. Introduction to the session on integration of immunotherapy and surgery in metastatic renal cell carcinoma. Piantadosi, S. American Society of Clinical Oncology Educational Book (38<sup>th</sup> annual meeting), 630-632. 2002. American Society of Clinical Oncology.
  - 20 11. Sobin, L. y Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumors, 6ª edición.* John Wiley & Sons (2002)
  12. Ficarra, V. *et al.* Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur. Urol.* 41, 190-198 (2002).
  13. Sanchez, d.I.M. *et al.* Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. *Eur. Urol.* 19, 284-290 (1991).
  - 25 14. Hermanek, P. y Schrott, K.M. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 144, 238-241 (1990).
  15. Mulders, P.F. y De Mulder, P.H. The role of adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr. Urol. Rep.* 3, 44-49 (2002).
  - 30 16. Porzsolt, F. Adjuvant therapy of renal cell cancer with interferon-alpha. Delta-p gruppe. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 11, 202 (1992).
  17. Lang, H. *et al.* Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 38, 600-605 (2000).
  18. Van Poppel, H. *et al.* Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically non-metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 158, 45-49 (1997).
  - 35 19. Griffiths, D.F. *et al.* Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU. Int.* 90, 26-31 (2002).
  20. Lau, W.K., Chevile, J.C., Blute, M.L., Weaver, A.L. y Zincke, H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 59, 532-537 (2002).
  21. Fuhrman, S.A., Lasky, L.C. y Limas, C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Patholog.* 6, 655-663 (1982).
  - 40 22. Oosterwijk, E. *et al.* Monoclonal antibody G250 recognizes a determinant present in renal- cell carcinoma and absent from normal kidney. *Int. J. Cancer* 38, 489-494 (1986).
  23. Oosterwijk, E. *et al.* Antibody localization in human renal cell carcinoma: a phase I study of monoclonal antibody G250. *J. Clin. Oncol.* 11, 738-750 (1993).
  - 45 24. Steffens, M.G. *et al.* Targeting of renal cell carcinoma with iodine-131-labeled chimeric monoclonal antibody G250. *J. Clin. Oncol.* 15, 1529-1537 (1997).
  25. Wiseman, G.A. Chimeric G250 monoclonal antibody (cG250) Phase I dose escalation trial in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). ASCO Meeting San Francisco Mayo 2001 (2001).
  26. Beck, J. *et al.* A phase II trial with monoclonal antibody WX-G250 in advanced RCC. 2<sup>nd</sup> International Kidney Cancer Symposium Chicago 2001. 30-10-2001.
  - 50 27. Surfus, J. *et al.* Anti-renal-cell carcinoma chimeric antibody G250 facilitates antibody-dependent cellular cytotoxicity with *in vitro* and *in vivo* interleukin-2-activated effectors. *J. Immunother.* 19, 184-191 (1996).
  28. Steffens, M.G. *et al.* Phase I radioimmunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with 131I- labeled chimeric monoclonal antibody G250, *Clin. Cancer Res.* 5, 3268s-3274s (1999).
  - 55 29. Aaronson, N.K. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 85, 365-376 (1993).
  30. Fayers, P.M. *et al.* The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3ª Edición) European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Bruselas (2001).
  31. Manual, Tumorzentrum München, 3. Edición 2003 W. Zuckschwerdt, München Wien Nueva York Editor B. Liedl.
  - 60 32. John N. Eble, M.D. y Stephan Storkel, M.D. en el sitio web de USCAP 24/4/01 [www.palpath.com](http://www.palpath.com)

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente con un tumor primario que expresa antígeno G250, en el que el paciente se ha sometido a resección de tumor primario y, si ha sido necesario, a linfadenectomía y en el que se ha diagnosticado al paciente enfermedad no metastásica,
- 10 en el que el anticuerpo específico de antígeno G250 y/o el fragmento de unión a antígeno del mismo se administra a dicho paciente en al menos dos estadios de tratamiento, en el que la cantidad de anticuerpo para administración en el segundo estadio de tratamiento se reduce en comparación con la cantidad de anticuerpo para administración en la primera etapa, y en el que
- 15 (a) se administra una dosis de 50 mg/semana del anticuerpo específico de antígeno G250 en un primer estadio de tratamiento y  
(b) se administra una dosis de 20 mg/semana del anticuerpo específico de antígeno G250 en un segundo estadio de tratamiento.
- 20 2. El anticuerpo específico de antígeno G250 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo es un anticuerpo quimerizado, humanizado o completamente humano y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo.
- 25 3. El anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que se ha diagnosticado que el paciente tiene un riesgo de recaída.
- 30 4. El anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el tumor primario se selecciona de carcinoma renal de células claras, carcinoma del cuello uterino, carcinoma biliar, carcinoma del esófago, carcinoma colorrectal y carcinoma de pulmón.
- 35 5. El anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el tumor primario es carcinoma renal de células claras.
- 40 6. El anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el tumor primario se ha clasificado como N0 y M0 de acuerdo con la clasificación de TNM.
- 45 7. El anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que después de una resección de tumor primario, y opcionalmente linfadenectomía, se diagnostica que el paciente no tiene ninguna prueba de ninguna enfermedad tumoral residual.
8. El anticuerpo específico de antígeno G250 y/o un fragmento de unión a antígeno G250 del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo es cG250 o un anticuerpo producido por la línea celular de hibridoma DSM ACC 2526.