

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE  
“DR. ANTONIO LUACES IRAOLA.”  
CIEGO DE ÁVILA.**



**Título:** Supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con inmunoterapia.

Hospital “Antonio Luaces” Ciego de Ávila.

**Autor:** **Dr. Yoanny Rodríguez Sotolongo.**

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Residente de tercer año de Medicina Interna.

**Tutor:** **Dr. Loicel Bello Ulloa**

Especialista de 1er Grado en Neumología y Profesor Asistente. Investigador Agregado. Máster en Educación Especial.

**Asesor:** Yaisa Pérez Ojeda. Especialista en 2do Grado en Laboratorio Clínico. Master en Enfermedades Infecciosas. Profesora Auxiliar. Investigador Agregado. Giselle Veguilla Alomar. Licenciada en Biología. Profesora Asistente. Investigador Agregado.

**Tesis en opción por el título de Especialista de Primer Grado en  
Medicina Interna**

**Ciego de Ávila. 2016.**

**PENSAMIENTO:**

*La profundidad de la herida se conoce por el dolor de las quejas del enfermo.*

*! Siempre queda, por un buen tiempo luego de la cura, los bordes de la herida sonrosadas!, José Martí.*

***Dedicatoria.***

A mi mamá, quien con su amor y apoyo me ha guiado por el buen camino de la medicina.

A mi hermana, para quien la realización de este trabajo será uno de sus mayores sueños y a quien agradezco su compañía en todos los momentos de mi vida.

A mi esposa y a mi hija, abuela, tío, y demás familia por su infinito amor, paciencia, sinceridad y como fuente inagotable de sabios consejos.

## ***Agradecimientos.***

Es vasto el número de personas a las que debo manifestar mis agradecimientos por contribuir a mi formación profesional y por hacer posible este trabajo. En primer lugar, Al Dr. Loicel Belio Ulloa, Especialista de 1er Grado en Neumología y Profesor Instructor, quien desde las etapas más tempranas de esta investigación arraigó en mí ser la inclinación irreversible hacia la Inmunoterapia en el cáncer de pulmón.

Agradezco el apoyo ofrecido por todos los compañeros que laboran en el departamento de ensayo clínico: a la licenciada en enfermería Yulemis Pinto Cruz, y a la Licenciada en Farmacia Laurina Hernández Turiño del hospital provincial Antonio Luaces Iraola. Al profesor Alxides ,bioestadístico, , a Yuliett Riquene Loyola técnica en gestión documental al compañero Argelio informático, de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, quienes siguieron paso a paso esta investigación ayudando y aportando sus ideas, enriqueciéndola con sus críticas y sus preguntas; sus tutelados son, para mí, invaluable.

...a todos, muchas gracias.

*“El agradecimiento es el deber que más obliga”.*

*Marco Tulio Cicerón*

## **Resumen.**

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el universo de 52 pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas en estadio III y IV, los cuales acudieron a la consulta multidisciplinaria de atención al paciente oncológico del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido de diciembre 2008 a diciembre 2015. Evaluamos la supervivencia de estos pacientes tratados con las vacunas EGF, Nimotusumab, Racotumomab y caracterizamos a los pacientes según edad, sexo, tabaquismo, tratamiento oncoespecífico de primera línea, y estado de progresión de la enfermedad. Se determinó relación entre supervivencia y algunas de las variables mencionadas. Los resultados mostraron que el grupo de edad entre 70 - 79 años y el sexo masculino fueron los más afectados por dicha enfermedad. La supervivencia media y mediana fue de 17 meses y 9.5 meses respectivamente, con un incremento significativo con la vacuna EGF, constituyendo estos productos vacunales una nueva opción de tratamiento para mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras Clave:** Tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas (CPNP), respuesta al tratamiento, supervivencia, vacuna EGF, Nimotusumab, Racotumomab.

## ÍNDICE

➤ PENSAMIENTO	
➤ DEDICATORIA	
➤ AGRADECIMIENTOS	
➤ RESUMEN	
➤ INTRODUCCIÓN.....	8
➤ MARCO TEÓRICO.....	10
➤ OBJETIVOS.....	18
➤ DISEÑO METODOLÓGICO.....	19
➤ RESULTADOS.....	23
➤ ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	29
➤ CONCLUSIONES.....	37
➤ RECOMENDACIONES.....	38
➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
➤ ANEXOS.....	47

## INTRODUCCIÓN

### El cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en el mundo, diagnosticándose aproximadamente 1.2 millones de casos anualmente, y siendo responsable de 900 000 muertes cada año en todo el mundo (1). Solo alrededor del 15.6 % de los pacientes con cáncer de pulmón diagnosticado están vivos a los 5 años. Esta tasa a cinco años varía notablemente según el estadio al momento del diagnóstico; es de 49, 16 y 2 % para los pacientes con enfermedad en estadio local, regional y distante, respectivamente (2). En el sexo masculino se constata una mayor incidencia siendo tres veces superior. Los síntomas más comunes incluyen: tos, disnea, dolor torácico y pérdida de peso. El factor de riesgo más importante es el hábito de fumar, y se estima que se relaciona con el 85 al 90% de todos los cánceres de pulmón (3). La OMS basada en su biología, tratamiento y pronóstico divide el cáncer de pulmón en 2 grandes grupos: el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El CPCNP representa más del 85% de todos los casos de cáncer de pulmón, y en él se incluyen 2 tipos fundamentales: el carcinoma no escamoso (incluye adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, otros tipos) y el escamoso que se refiere al carcinoma epidermoide. El adenocarcinoma es el tipo histológico más común y el que aparece con mayor frecuencia en personas no fumadoras. (3).

Se han identificado varios factores de buen pronóstico para la supervivencia en el CPCNP, que incluyen el sexo femenino, un buen estado funcional, un estadio precoz de la enfermedad y ausencia de pérdida de peso significativa al diagnóstico (4).

En Cuba ha aumentado el número de defunciones por cáncer de pulmón, así como su incidencia anual según el anuario estadístico; ocupando en el hombre la primera causa de muerte por cáncer y en la mujer la segunda causa de muerte después del carcinoma de mama. En la provincia de Ciego de Ávila en el periodo comprendido de septiembre de 2013 hasta la fecha se registra un total de 129 casos de Neoplasias Pulmonares de ellos 75 casos diagnosticados en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila y 54 en el Hospital de Morón.

Notándose un incremento significativo de su incidencia en comparación con años anteriores.

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con CPCNP son diagnosticados en fase avanzada de la enfermedad donde el tratamiento es principalmente paliativo. Durante la última década, ha aumentado la mediana de supervivencia del CPCNP avanzado en los estudios fase III en comparación con los estudios realizados hasta principios de la década de 2000. En los últimos estudios presentados en las reuniones de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO, por sus siglas en inglés), la mediana de supervivencia aumentó a 24-25 meses, 23.7–26.8 meses, 23-35 meses (5); se informaron resultados similares en estudios fase II (6). Esta mejora en la SV podría deberse a una mejor selección de pacientes en términos de estado funcional, y tal vez a un mejor estadiamiento mediante el uso de la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones.

A pesar de estos alentadores avances, sigue existiendo una necesidad de identificar nuevas opciones terapéuticas en este campo, con el fin de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Los enfoques inmunológicos son especialmente interesantes debido al potencial de actividad sin las toxicidades características de la quimioterapia convencional. A pesar de lo cual se desconoce: ¿Cuál será la supervivencia de los pacientes con Cáncer de Pulmón avanzado de células no pequeñas, tratados con las vacunas: Racotumomab, Nimotuzumab y EGF, atendidos en el Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola?

Hipótesis: En el grupo de pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola, tanto el tratamiento con Racotumomab, Nimotuzumab y EGF incrementará la supervivencia de ellos.

## **Marco Teórico.**

En el cáncer de pulmón se incluyen un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y es uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial (1). Se origina a partir de células epiteliales, y puede derivar en metástasis e infiltración a otros tejidos del cuerpo.

Es una entidad clínica que fue considerada una rareza a principios del siglo XX. Vista por algunos autores como una curiosidad médica, no figuraba registrada de forma individualizada en el sistema de clasificación internacional de enfermedades (2).

El cáncer de pulmón encabeza la lista de cánceres en orden de frecuencia. A esta entidad se debe el 12,5% de la incidencia de cáncer en el mundo (3). Además, constituye la forma más letal de todos los cánceres, siendo la principal causa de muerte prevenible en el mundo (4).

Con el transcurso del tiempo su frecuencia ha tenido un comportamiento ascendente, llegando a alcanzar en varios países un carácter epidémico. A nivel mundial, el cáncer de pulmón es la forma más frecuente de cáncer en términos de incidencia y de mortalidad (5) causando cerca de 1,0 - 1,18 millones de muertes cada año, con las tasas más elevadas en países de Europa y Norteamérica (6).

En la actualidad la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en Estados Unidos es superior a 75 fallecidos por cada 100 000 habitantes entre los hombres y 31 por cada 100 000 habitantes entre las mujeres; mientras que en el Reino Unido representaba la primera causa de muerte por cáncer en mujeres y hombres.

Alrededor del 60% de los cánceres de pulmón se diagnostican en fase de enfermedad localmente avanzada o metastásica, lo que acarrea un mal pronóstico para las personas que contraen esta enfermedad. En consecuencia, el carcinoma pulmonar primario es un problema importante de salud, con un pronóstico en general desfavorable.

Solo el 10% de los pacientes que contraen esta enfermedad sobreviven 5 años después del diagnóstico (7).

Existen muchos factores considerados como responsables del incremento de la incidencia de esta enfermedad de manera global. Entre ellos se encuentra la influenza, con su efecto sobre la mucosa bronquial de regeneración atípica, metaplasia y formación de nidos celulares.

Estas alteraciones se consideran factores predisponentes. Otros factores como el hábito de fumar, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) asociada al tabaquismo, los gases emitidos por los vehículos motores, y partículas de alquitrán también se consideran responsables del incremento en la incidencia de esta enfermedad (8).

La epidemiología de esta enfermedad también ha variado en diversas partes del mundo. En los países industrializados por ejemplo, se ha establecido una tendencia a la disminución de la incidencia en hombres y un incremento en las mujeres (9).

En cuanto a la edad, el cáncer de pulmón afecta mayormente a personas entre los 60 y los 65 años. Menos del 15% de los casos acontecen en pacientes menores de 30 años de edad. La edad promedio de las personas a las que se les detecta cáncer de pulmón es 60 años. Sin embargo, debido al aumento en la cantidad de fumadores jóvenes, se pronostican cambios en la mortalidad por edades en las próximas décadas (10).

El cáncer de pulmón es una neoplasia muy agresiva: más de la mitad de los pacientes mueren antes del primer año después del diagnóstico (11), fundamentalmente debido a que más de dos tercios de los individuos con cáncer de pulmón se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, cuando se imposibilitan los tratamientos curativos (12).

En Cuba, el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en incidencia en hombres y el segundo en mujeres (solo sobrepasado por los tumores de mama). En el año 2006 ocurrieron 3210 nuevos casos en hombres, lo que equivale a una tasa bruta de 56,8 y ajustada de 41,2 x 100 000 habitantes. En el sexo femenino se diagnosticaron 1599 casos con una tasa bruta de 28,4 y ajustada de 19 x 100 000 habitantes (13). Entre los años 1997 y 2009 se observó una tendencia al incremento en la incidencia en ambos sexos, llamando la atención el incremento sostenido en la mortalidad en el sexo femenino sobre todo entre los años 1995 al 2009. Las cifras que se exhiben a lo largo de todo el país confirman que el cáncer de pulmón es una enfermedad que constituye un problema de salud importante en nuestra sociedad.

La gran mayoría de los tipos de cáncer de pulmón son carcinomas, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Hay dos formas de carcinoma pulmonar, categorizados de acuerdo al tamaño y la apariencia de las células malignas vistas histopatológicamente bajo un microscopio: los tumores de células no-pequeñas (80,4%) y los de células pequeñas (16,8%) (14).

Esta clasificación está basada en criterios histológicos y tiene importantes implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad (15).

El carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) representa más del 75% de todas las neoplasias que se originan en el pulmón, la mayoría de los cuales se presenta en estadio de enfermedad localmente avanzada o metastásica al diagnóstico (16).

La cirugía constituye la opción terapéutica con intención curativa, pero solo un tercio de los casos en el momento de su diagnóstico presenta un estadio localizado que permite dicho tratamiento (17). A pesar del esfuerzo quirúrgico muchos pacientes desarrollan una recurrencia local o a distancia debido a lesiones no detectables en el momento de la cirugía.

Los resultados alentadores obtenidos en el tratamiento del carcinoma de células pequeñas de pulmón con la quimioterapia a mediados de la década del 80, volcó la atención hacia el tratamiento del carcinoma de células no pequeñas basado en esta modalidad terapéutica.

A partir de entonces se han observado modestos progresos en términos de supervivencia; sin embargo, por lo general, el índice de respuesta es inferior al alcanzado en el de células pequeñas. Raramente se observa una respuesta completa y en solo un 40% de los pacientes puede lograrse una respuesta parcial con las quimioterapias actuales (18).

El cisplatino (CDDP), o su similar, el carboplatino, son los agentes quimioterapéuticos que se emplean con más frecuencia para tratar el CPCNP (19). En el CPCNP en estado avanzado, la tasa de respuesta obtenida para los primeros regímenes de quimioterapia con sales de platino fue por lo general baja (10 a 15%), con solo 6 semanas de extensión de la mediana de supervivencia (20).

Posteriormente, en la década de los años 90, se desarrollaron medicamentos nuevos para el manejo del CPCNP que incluyen el docetaxel, paclitaxel, vinorelbina y gemcitabina. Esto conllevó a la realización de un gran número de ensayos clínicos evaluando esos agentes solos o en combinación con cisplatino o carboplatino. Estos estudios de combinación mostraron una mejora significativa en la eficacia del tratamiento del CPCNP (21).

Con la introducción de estos nuevos agentes, se ha logrado extender la ventaja en la supervivencia en los pacientes en un período de 3 a 4 meses cuando se compara con el tratamiento paliativo solo. Los resultados del tratamiento con al menos 4 ciclos de quimioterapia basada en las combinaciones actuales, ofrecen una mediana de supervivencia de 7,8 a 8,1 meses comparado con 4 a 5 meses cuando solo se oferta tratamiento de soporte, con una supervivencia al año de 31 a 36% comparada con el 18% obtenido sin la quimioterapia (22).

La mielosupresión, es decir, la reducción en la producción de la línea Granulocíticas de los glóbulos blancos, es el único efecto adverso que limita la dosificación de estos medicamentos

En la actualidad se continúa investigando en estudios clínicos la mejor manera de utilizar esta combinación de medicamentos. Por otro lado, la principal ventaja que exhibe la quimioterapia moderna está relacionada con un mejor perfil de toxicidad que incluye: menor incidencia de náuseas, vómitos, pérdida de cabello y sepsis por neutropenia febril.

La quimioterapia se considera en la actualidad como el tratamiento estándar para el cáncer de pulmón seguida de la resección curativa y se mantiene el debate acerca de la utilidad del tratamiento adyuvante en los estadios tempranos (Ia y Ib); aunque sí existe clara evidencia a favor de su uso en los estadios II y IIIa resecables (23).

Sin embargo, en la práctica clínica diaria hay pocos datos disponibles sobre el tratamiento de pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón.

En la terapia biológica del tratamiento del cáncer de pulmón, la comunidad científica se ha volcado hacia nuevos estudios y esquemas terapéuticos para el manejo de esta enfermedad. La terapia biológica o inmunoterapia es una de las nuevas estrategias utilizadas para el tratamiento del cáncer de pulmón. Estas terapias biológicas utilizan el sistema inmune, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para disminuir los efectos secundarios que pueden causar algunos tratamientos (24).

La inmunoterapia puede indicarse en conjunto con la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia.

Algunos de los compuestos más empleados en esta modalidad terapéutica en la actualidad incluyen: interferones, inhibidores de los factores de crecimiento, anticuerpos monoclonales, vacunas terapéuticas, terapia génica y agentes inmunomoduladores no específicos (25).

El desarrollo de la inmunoterapia basada en dianas moleculares específicas presentes en las células cancerosas está dado en gran medida por los progresos realizados en los últimos años en la comprensión de la biología tumoral y de los mecanismos oncogénicos del cáncer de pulmón.

Algunas de estas dianas moleculares incluyen el factor de crecimiento vascular y sus receptores, así como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (26). Los agentes empleados para este tipo de tratamiento parecen ser, de manera general, más seguros y eficaces en ciertos subtipos histológicos del cáncer de pulmón, en particular el de células no-pequeñas y en sus estadios avanzados (26). La única desventaja hasta el momento es que requieren de un adecuado diagnóstico histológico del cáncer.

Históricamente el primer intento para tratar el CPCNP mediante inmunoterapia activa ha sido el empleo de vacunas hechas de células autólogas o alogénicas, que se hacen más antigénicas por medio de manipulaciones genéticas que las hacen expresar moléculas inmunoestimuladoras como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Con la identificación de antígenos tumorales expresados por el CPCNP se están desarrollando productos mejor caracterizados para la inmunoterapia activa en este tumor, entre los que se encuentran: MUCIN 1 (Muc1) y MAGE-A3.

A partir de 1992 en el Centro de Inmunología Molecular se comenzó a desarrollar un novedoso principio terapéutico a ser aplicado en pacientes con cáncer basado en una vacuna cuyo principio activo es el EGF. Esta aproximación consiste en una forma de inmunoterapia activa, pues se vacuna contra el ligando (EGF por sus siglas en inglés) considerando que se induce una respuesta inmune específica en los pacientes vacunados, en forma de anticuerpos anti-EGF que lo reconocen en la circulación y se unen a él impidiendo su posterior enlace a su receptor y bloqueando, de esta forma la cascada de eventos de proliferación que se deriva de la unión ligando-receptor. Este sistema se pudo reproducir en modelos pre-clínicos contando con el EGF murino purificado en el mismo centro a partir de la glándula submaxilar de ratón para estudios en ratones. El EGF humano resulta casi idéntico al de monos, utilizándose por este motivo en estudios en primates no humanos (27).

La vacuna estuvo compuesta de EGF humano recombinante obtenido de Escherichia Coli y conjugado a la proteína recombinante P64K de la Neisseria bMeningitidis como proteína transportadora. Para la conjugación se añadió a la mezcla de proteínas glutaraldehído al 0.05% y la reacción duró una hora.

Todos los experimentos demostraron que la inmunización con EGF provoca una respuesta inmune y que los anticuerpos anti-EGF tienen un efecto antitumoral en animales de experimentación. Además, no hubo toxicidad obvia inducida por una dosis (28).

En el Ensayo Clínico Piloto 1 se trataron 10 pacientes con tumores malignos de origen epitelial (estómago, colon, pulmón y próstata) que fueron inmunizados los días 0 y 15 con EGF humano conjugado a P64K Neisseria meningitidis o con toxoide tetánico. En ambos grupos de pacientes el 60% desarrolló títulos de anticuerpos anti-EGF sin evidencias de toxicidad (28).

La vacuna EGF es la única vacuna en el mundo entre otras vacunas diseñadas contra el cáncer de pulmón que induce títulos de anticuerpos anti-EGF que neutralizan al EGF endógeno y deprivan al tumor este importante factor de crecimiento (29).

Los resultados obtenidos de seguridad y eficacia de la vacuna EGF en cáncer constituyen un estímulo para investigaciones futuras y para el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos en la inmunoterapia del cáncer.

El EGF fue identificado en 1962 por Stanley Cohen (Cohen S, 1962), mientras que el receptor fue purificado y caracterizado por el mismo autor en 1980 (Cohen SD, 1980).

La unión de algún ligando al dominio extracelular de la proteína monomérica activa las funciones catalíticas citoplasmáticas, promoviendo la homodimerización o la heterodimerización del receptor y la autofosforilación o fosforilación cruzada de los residuos de tirosina .

Las tirosinas fosforiladas sirven de sitio de unión a un grupo de transductores de señales y de moléculas adaptadoras que activan diferentes vías de señalización que resultan en proliferación, migración, adhesión, inhibición de la apoptosis y promoción de la angiogénesis(30).

En el Centro de Inmunología Molecular, Habana, Cuba, se generó un hibridoma productor de un AcM murino que reconoce a un epítotope localizado en el dominio externo del EGFR.

Con el anticuerpo se realizaron varios ensayos clínicos diagnósticos y/o terapéuticos. En total, 58 pacientes portadores de neoplasias de pulmón, mama o gliomas malignos recibieron dosis repetidas del AcM; en los ensayos diseñados (30).

Tras estos estudios se constataron evidencias de estabilización de la enfermedad y aumento de supervivencia en los pacientes portadores de tumores avanzados de pulmón y gliomas malignos.

Con el objetivo de incrementar la eficacia terapéutica y disminuir la toxicidad se realizó el anticuerpo humanizado (Nimotuzumab) se generó mediante trasplante de las regiones determinantes de la complementaridad o regiones hipervariables del anticuerpo murino ior egf/r3, en un marco de soporte de una inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado es capaz de reconocer al receptor con afinidad similar a sus ligandos (30).

Los estudios preclínicos y clínicos demostraron que la respuesta antitumoral puede estar mediada por mecanismos anti-proliferativos y anti-angiogénicos. Se demostró que el Nimotuzumab es capaz de inducir arresto del ciclo celular. Además de la reducción en la vascularidad, los tumores tratados con Nimotuzumab en los ratones xenotransplantados exhibieron un aumento significativo en la apoptosis.

El anticuerpo monoclonal Nimotuzumab tiene registro en Cuba para las indicaciones de tumores avanzados de cabeza y cuello, de glioma de alto grado de malignidad y de esófago en combinación con radioterapia o quimio-radioterapia. El monoclonal ha sido registrado además en 25 países y se encuentra en fase de comercialización.

Un programa de uso clínico expandido fue conducido en Cuba, se incluyeron en él 212 pacientes con CPCNP avanzado no tributarios de tratamiento oncoespecífico. Todos los pacientes recibieron tratamiento con Nimotuzumab 200 mg una vez por semana durante 12 semanas, seguido de un mantenimiento con 200 mg cada 14 días hasta que el estado general del paciente lo tolerara o apareciera toxicidad inaceptable. Los objetivos del estudio fueron evaluar la supervivencia de los pacientes tratados y la seguridad del Nimotuzumab en este tipo de paciente con CPCNP avanzado. La media y mediana de supervivencia fueron de 11.16 y 8.37 meses, respectivamente, resultando significativamente superior a la observada en un grupo control no concurrente (7.9 y 5.33 meses), y comparable con las obtenidas con el uso de segundas líneas de tratamiento oncoespecífico.

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) de La Habana ha desarrollado una vacuna que contiene un anticuerpo anti-idiotipo (AcM anti-Id) monoclonal murino, perteneciente a la subclase IgG1, denominado 1E10 MAb (Racotumomab).

Racotumomab mostró un efecto antitumoral contra células de tumor mamario y melanoma, en ratones tanto singénicos como alogénicos.<sup>78</sup> Los experimentos recientes que evalúan el efecto del tratamiento con este AcM anti-id sobre las metástasis espontáneas producidas por el carcinoma pulmonar murino han confirmado los resultados anteriores. La actividad antimetastásica estuvo acompañada por un aumento de la apoptosis tumoral y una disminución del número de vasos sanguíneos.

Setenta y un pacientes con CPCNP avanzado (34 en estadio IIIB y 37 en estadio IV) fueron vacunados en Cuba en un estudio clínico con Racotumomab y la mediana de la supervivencia alcanzada fue de 9.9 meses para todo el grupo de pacientes.

A pesar de estos alentadores avances, sigue existiendo una necesidad de identificar nuevas opciones terapéuticas en este campo, con el fin de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Los enfoques inmunológicos son especialmente interesantes debido al potencial de actividad sin las toxicidades características de la quimioterapia convencional.

La necesidad de introducir nuevas terapias en el tratamiento del cáncer del pulmón que prolonguen el tiempo de supervivencia con calidad de los pacientes, garantizando su seguridad y minimizando los posibles riesgos a los que serán sometidos será el reto principal.

### **Objetivo General:**

1. Determinar la supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con inmunoterapia en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila en el periodo comprendido de diciembre 2008 a diciembre 2015.

### **Específicos:**

1. Caracterizar los pacientes objeto de estudio según:
  - a) Edad
  - b) sexo
  - c) Tabaquismo
  - d) Tratamiento oncoespecífico
  - e) Tratamiento inmunológico.
  - f) Respuesta al tratamiento oncoespecífico.
  - g) Supervivencia al tratamiento de inmunoterapia.
  
2. Correlacionar en la población estudiada la Supervivencia al Tratamiento de inmunoterapia con:
  - a) Tabaquismo.
  - b) Tratamiento oncoespecífico.
  - c) Respuesta al tratamiento oncoespecifico.

### **Diseño Metodológico.**

Se realizó un estudio observacional descriptivo, con el objetivo de determinar la supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con inmunoterapia en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila en el periodo comprendido de diciembre 2008 a diciembre de 2015.

Variable Independiente: Inmunoterapia

Variable Dependiente: Supervivencia

### **Universo y muestra.**

El universo que coincidió con la muestra estuvo constituido por 52 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III y IV que acudieron a la consulta multidisciplinaria de atención al paciente oncológico independientemente de haber recibido Quimioterapia o Radioterapia como alternativas de tratamiento oncoespecífico de primera línea.

### Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo	Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa Discreta	Menores de 60 años. 60 - 69 años. 70 – 79 años. Mayores de 80 años.	Edad cronológica según años cumplidos.
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Se considerará según el sexo biológicamente.
Hábito de Fumar	Cualitativa Nominal Politómica	Si No	Se refiere a si es fumador actual, fue fumador o nunca ha fumado independientemente de las cajetillas ni el tiempo de exposición al tóxico.
Tratamientos oncoespecíficos previos.	Cuantitativa Discreta	Quimioterapia. Radioterapia. Ninguno	Se refiere al tratamiento previo de los pacientes con quimioterapia, radioterapia, o ningún tratamiento.
Supervivencia al tratamiento	Cuantitativo discreta	Se describirá en meses. Calculándose a través de medias y medianas.	Se refiere a la supervivencia: Tiempo en meses desde el comienzo del tratamiento de inmunoterapia hasta su fallecimiento o fecha de últimas noticias.

Inmunoterapia	Cualitativa Nominal Politómica	Racatumomab Nimotuzumab EGF	Se refiere a la inmunoterapia recibida
Respuesta al tratamiento oncoespecífico	Cuantitativa, nominal dicotómica	Progresores y no progresores	Se refiere a que si la enfermedad progresó o no progresó después del tratamiento oncoespecífico de primera línea.

## **Ética.**

En el estudio se respetaron todas las normas éticas y científicas fundamentales para de esta manera poder incorporar a la investigación el mayor número de pacientes.

## **Recolección y Procesamiento de la información:**

Para la recolección de los datos se confeccionó un resumen que fue tomado de las historias clínicas individuales de los pacientes que acudieron a la consulta multidisciplinaria de atención al paciente oncológico por presentar un diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III y IV en el periodo comprendido, el mismo contenía las variables objeto de estudio, las cuales fueron llenadas por los autores.

Una vez recolectada la información fue llevada a una base de datos confeccionada con el fin de lograr una revisión exhaustiva.

Para el procesamiento de datos se usó una computadora con un procesador Intel (®) Core (™) 2 Duo CPU, se usaron métodos de estadísticas descriptivas para calcular los por cientos de las distintas variables a través del programa Excel y los resultados se presentaron en tablas para su mejor comprensión y entendimiento, fueron comparados con estudios nacionales e internacionales. Además se utilizaron otros métodos estadísticos tales como el riesgo relativo (RR) y el cálculo del Chi Cuadrado; para determinar independencia o dependencia entre determinadas variables así como posibilidades de riesgo.

Fórmula para calcular riesgo relativo:  $RR=P1/P2$   $P1=A/A+B$   $P2=C/C+D$

Si  $RR>1$  existe mayor riesgo

Si  $RR<1$  existe menor riesgo.

**Resultados.**

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas de acuerdo con la edad, sexo e inmunoterapia.

Grupos de Edades	SEXO													
	Nimotusumab				Racotumomab				EGF				Total	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino		Masculino		Femenino			
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Menores de 60 años.	2	7.7	2	20	0	-	0	-	0		0		4	7.7
60 - 69 años.	7	26.9	6	60	2	40	1	33.3	2	40	2	66.7	20	38.4
70- 79 años.	12	46.2	1	10	2	40	2	66.7	3	60	1	33.3	21	40.4
Mayores de 80 años.	5	19.2	1	10	1	20	0	-	0	-	0	-	7	13.5
Total /Grupo	26	100	10	100	5	100	3	100	5	100	3	100	52	100
Total General.	36				8				8					
Mayor % x sexo	72.2%				62.5%				62.5%					

Fuente: Historias Clínicas.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según tabaquismo, respuesta al tratamiento oncoespecífico e inmunoterapia.

Tabaquismo	Nimotusumab				Racotumomab				EGF				Total	
	Progresor		No Progresor		Progresor		No Progresor		Progresor		No Progresor			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
<b>Fumador</b>	<b>16</b>	<b>94.1</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>97.6</b>
<b>No fumador</b>	<b>1</b>	<b>5.9</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>2.4</b>
<b>Total.</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>
<b>Total General.</b>	<b>26</b>				<b>8</b>				<b>7</b>					
<b>Mayor % x grupo</b>	<b>65.3 %</b>				<b>50%</b>				<b>85.7 %</b>					

**Fuente: Historias Clínicas.**

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes según inmunoterapia y tratamiento oncoespecífico.

Tratamiento Oncoespecífico	Nimotusumab		Racotumomab		EGF		Total	
	F	%	F	%	F	%		%
<b>Recibido</b>	<b>25</b>	69.4	8	100	7	<b>87.5</b>	<b>40</b>	<b>76.9</b>
<b>No Recibido</b>	11	30.6	0	0	1	12.5	12	23.1
<b>Total.</b>	36	100	8	100	8	100	52	100

Fuente: Historias Clínicas.

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según supervivencia al tratamiento en el grupo vacunado con EGF.

	Supervivencia al tratamiento		
	Media	Mediana	Moda
	55.75	51.5	a modal
<b>Control histórico</b>	9	18	

Fuente: Historias Clínicas

**Tabla 5.** Distribución de pacientes según supervivencia al diagnóstico, supervivencia al tratamiento en el grupo vacunado con Nimotuzumab.

<b>Supervivencia al tratamiento</b>			
	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>
	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
<b>Control Histórico</b>	11.16	8.37	

**Fuente: Historias Clínicas**

**Tabla 6.** Distribución de pacientes según supervivencia al diagnóstico, supervivencia al tratamiento en el grupo vacunado con Racotumomab.

<b>Supervivencia al tratamiento</b>			
	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>
	<b>11.5</b>	<b>9</b>	<b>5</b>
<b>Control Histórico</b>	13.4	9.9	

**Fuente: Historias Clínicas**

**Tabla 7.** Supervivencia al tratamiento en el universo.

<b>Supervivencia al tratamiento</b>			
	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>
	17	<b>9.5</b>	5
<b>Control Histórico</b>	15	<b>8</b>	

**Fuente: Historias Clínicas**

**Tabla 8.** Supervivencia al tratamiento y tabaquismo.

<b>Supervivencia</b>	<b>Fumadores</b>	<b>%</b>	<b>No Fumadores</b>	<b>%</b>
<b>Más de 10 meses</b> (Alta )	17	34	<b>3</b>	75
<b>Menos de 6 meses</b> (Baja)	<b>33</b>	<b>66</b>	1	25
<b>Total.</b>	50	100	4	100

**Fuente: Historias Clínicas**

Nota: Supervivencia Alta por encima de 10 meses y baja menor de 6.

RR= 0.45 (menor que 1)

**Tabla 9.** Correlación entre supervivencia al tratamiento y tratamiento oncoespecífico.

<b>Supervivencia</b>	<b>Tratamiento oncoespecífico</b>	<b>%</b>	<b>No Tratamiento oncoespecífico</b>	<b>%</b>
<b>Más de 10 meses</b> (Alta )	17	42.5.	4	40
<b>Menos de 6 meses</b> (Baja)	<b>23</b>	<b>57.5</b>	<b>6</b>	<b>60</b>
<b>Total.</b>	40	100	10	100

**Fuente: Historias Clínicas**

Nota: Supervivencia Alta por encima de 10 meses y baja menor de 6.

**Tabla 10.** Correlación entre supervivencia al tratamiento y respuesta al tratamiento oncoespecífico.

<b>Supervivencia</b>	<b>Progresores</b>	<b>%</b>	<b>No progresores</b>	<b>%</b>
<b>Más de 10 meses</b> (Alta )	7	23.4	4	40
<b>Menos de 6 meses</b> (Baja)	<b>23</b>	<b>76.6</b>	<b>6</b>	<b>60</b>
<b>Total.</b>	30	100	10	100

Nota: Supervivencia Alta por encima de 10 meses y baja menor de 6.

RR= 0.8 (menor que 1)

## **Análisis y discusión de los resultados.**

En la tabla número uno se muestra la distribución de los pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas de acuerdo con la edad, sexo e inmunoterapia recibida. Se aprecia que el grupo de edad entre 60 – 79 años fue el más afectado; encontrándose en este rango el 38.4% y 40.4% del total de casos estudiados. Entre los 52 pacientes diagnosticados, se observó claro predominio en individuos del sexo masculino, representando el 69.2% de la muestra.

Numerosos son los estudios que concuerdan con estos hallazgos, como el realizado en Japón por Takanori K y colaboradores que encontraron mayor número de pacientes masculinos (73%) y mediana de edad al diagnóstico de 70 años (2). Los españoles García P y colaboradores encontraron mayor número de varones enfermos (92%) y mediana de edad de 66.9 años al momento del diagnóstico (4); en lo que concuerda con su coterráneo Sánchez J, con más del 50% de los pacientes de su estudio, diagnosticados después de los 60 años y predominó el sexo masculino (6). En la región de Las Américas se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que han coincidido al encontrar aumento de la incidencia a partir de los 60 años con predominio entre varones (7- 9). En estudios realizados en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”, se concluyó que el número de casos aumentaba a partir de los 60 años, con claro predominio entre los hombres (Coincide con la literatura internacional y nacional revisada: estudios de ensayos aleatorizados y controlados con muestra pequeña realizados por un colectivo de autores del Hospital Clínicoquirúrgico Hermanos Ameijeiras en La Habana quienes evalúan la conducta integral en el cáncer de pulmón de células no pequeñas plantean que como la sexta y séptima década de la vida son las de más frecuencia, pues abarca el 75% de los enfermos aunque no es infrecuente después de los 40 años. (5)

Investigaciones extranjeras como son ensayos aleatorizados y controlados con muestra grande realizados por el instituto nacional de cáncer de los Estados Unidos plantean que la frecuencia más alta ocurre en edades comprendidas entre los 65 y 75 años.

En la tabla número dos se muestra la distribución de los pacientes según tabaquismo y respuesta al tratamiento oncoespecífico de primera línea recibido (progresores o no). Encontrándose en el estudio que el 97% de los pacientes fumaban y que entre el 65 y el 85 % tuvieron una respuesta desfavorable al tratamiento oncoespecífico de primera línea expresando progresión de la enfermedad. Estos datos obtenidos coinciden con la literatura donde se plantea que el humo del tabaco es la causa de este cáncer en el 87 % de los casos de varones y 85% en mujeres, pues el humo del cigarrillo contiene varios carcinógenos y procarcinógenos activos (9). Su duración e intensidad se correlacionan con la mortalidad por cáncer pulmonar así como evolución desfavorable de la enfermedad. Se ha dicho que el riesgo de cáncer de pulmón es proporcional al número de cigarrillos que se fuman por día y a la duración del hábito. Según datos estadísticos internacionales la interrupción del tabaquismo reduce gradualmente la frecuencia del cáncer pulmonar en el curso de varios años (10-15 años de abstinencia) (10). El factor de riesgo principal para este tipo de cáncer es el tabaquismo. En cuanto a su participación activa durante la enfermedad y según el tiempo de exposición, se conoce que sus efectos nocivos carcinogénicos continuaran empeorando el estado del paciente. Existen informaciones que expresan los efectos negativos del humo del cigarro sobre la acción de fármacos, interactuando con ellos; primeramente el humo del cigarro acelera el metabolismo de los fármacos y la nicotina y otros componentes de tabaco ejercen acciones farmacológicas aditivas o antagonistas con otros fármacos (9). Aunque no encontramos evidencia alguna entre los efectos tóxicos del humo y la quimioterapia, notamos que los pacientes que fumaban evolucionaron a un estado de progresión de la enfermedad tras el tratamiento oncoespecífico de primera línea.

Se evidencia en la literatura internacional que los tumores de pulmón de células no pequeñas no responden bien a la quimioterapia, el uso de la quimioterapia es motivo de controversia en este tipo de cáncer de pulmón y casi todos los estudios realizados aportan un beneficio limitado, lo cual concuerda con los resultados obtenidos.

En la tabla número tres aparece la distribución de pacientes según tratamiento oncoespecífico recibido; donde de los 52 pacientes estudiados, 40 recibieron tratamiento, representando el 76 %. A pesar de que se sigue utilizándose en el mundo a menudo ocasiona deterioro fisiológico considerable y se plantea que la radioterapia suele controlar en forma eficaz la enfermedad en etapas tempranas, en el cáncer avanzado solo el 10 % al 20% responde adecuadamente (8). Hoy se estudia como auxiliar del tratamiento quirúrgico, siendo este último quien ofrece las mejores posibilidades de curación en tumores de pulmón de células no pequeñas. El uso de la quimioterapia es motivo de controversia y según datos internacionales no existe ningún grupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en quienes la quimioterapia sea eficaz. Además, los estudios en que se compara la quimioterapia con las mejores medidas de apoyo para este cáncer tienen resultados contradictorios; el metaanálisis sugiere que la quimioterapia tiene un beneficio limitado (7). Sin embargo la quimioterapia sigue siendo la opción de tratamiento recomendada y constituyen la primera línea para la enfermedad avanzada; incrementando modestamente la mediana de supervivencia de 3 a 5 meses libre de progresión y una mediana de supervivencia global de 8 a 10 meses (12). En la actualidad se están realizando estudios para seleccionar a los pacientes que deben recibir este tratamiento ya que la mayoría de los enfermos no se curan mediante cirugía; la controversia sobre usarla o no destaca la necesidad de crear fármacos nuevos y métodos de selección adecuados para tratar el problema.

En la tabla número cuatro aparece la supervivencia al tratamiento de inmunoterapia con EGF en los pacientes estudiados, expresada en medias y medianas calculadas. Encontrándose una media de supervivencia de 55.75 meses y una mediana de 51.5 meses.

Las encontradas en los controles históricos más recientes, tomada de ensayos clínicos nacionales, sobretodo en un estudio realizado en el Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora Torres de Santiago de Cuba con 95 pacientes expresaron valores de supervivencia media y mediana, de 18 meses, 9 meses respectivamente(15). Comparando estos valores con los encontrados en los pacientes estudiados notamos un incremento significativo en la supervivencia .Demostrándose los beneficios alcanzados en cuanto a supervivencia en pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas tratados con esta vacuna.

En la tabla número cinco se explica la supervivencia de los pacientes estudiados tratados con Nimotusumab.Obteniendose en el grupo de pacientes tratados una supervivencia media de 10 meses y una mediana de 6 meses. Revisando ensayos clínicos nacionales donde se utilizó recientemente dicho producto vacunal aparecieron resultados similares expresados en; supervivencia media de 11.6 meses y mediana de 8.37 meses (16). Tan solo cabe señalar una diferencia de dos meses aproximadamente en los valores de mediana respectivamente. Con las anteriores evidencias consideramos que el empleo del Nimotusumab podrá aportar un beneficio clínico no inferior al aportado en las terapias oncoespecíficas de primera línea y se evitaría así la toxicidad de la quimioterapia. En términos de supervivencia al tratamiento de inmunoterapia creemos que es un logro sobrevivir 10-11 meses en esta fase de la enfermedad.

En la tabla número seis aparece representada la supervivencia media y mediana de los pacientes que recibieron tratamiento con Racotumomab. Los pacientes vacunados tuvieron una media y mediana de 10 y 6 meses respectivamente. Comparando con los controles históricos registrados de media y mediana en 11.16 y 8.37 respectivamente podemos decir que no hubo diferencia alguna, sino que tuvieron un comportamiento similar en términos de supervivencia al tratamiento de inmunoterapia.

Estudios nacionales con este producto han mostrado avances significativos en términos de supervivencia, seguridad, eficacia, dentro de los cuales podemos citar un estudio abierto, poblacional donde se evaluó la eficacia terapéutica, incluyéndose 86 pacientes que recibieron tratamiento con la vacuna Racotumomab y se obtuvo valores de mediana de 9.33 meses y de 6.23 meses para el grupo control (no recibió vacuna) (17).

En la tabla número siete se calculó la media y la mediana de supervivencia al tratamiento con inmunoterapia de los 52 pacientes estudiados, para visualizar de manera general la supervivencia; independientemente de que no sea el mismo producto vacunal utilizado en el universo estudiado, pero si la misma base farmacológica del tratamiento; es decir la terapia inmunológica. Aquí la supervivencia general en términos de media y de mediana, fueron de 17 y 9.5 meses respectivamente. Controles históricos globales muestran que mediante la inmunoterapia como tratamiento de tumores de pulmón de células no pequeñas avanzadas se logran valores de supervivencia media y mediana de 15 y 8 meses respectivamente (18). Aportando grandes beneficios y menos toxicidad, revoluciona de manera rápida las pautas de tratamiento en fases avanzadas del cáncer de pulmón.

En la tabla número ocho aparece una distribución de pacientes fumadores, no fumadores y supervivencia al tratamiento de inmunoterapia. Del total de fumadores el 66 % tuvo una baja supervivencia al tratamiento menor de seis meses; y los que no fumaban una alta supervivencia. Estos resultados obtenidos en nuestro estudio los procesamos estadísticamente y obtuvimos un riesgo relativo inferior a 1 ( $RR < 1$ ) demostrándose que los fumadores tienen más riesgo de supervivencia baja (inferior a 6 meses), en estos pacientes tratados con inmunoterapia. Realizamos búsqueda de información para demostrar la realización de estudios anteriores donde relacionaran estas variables (tabaquismo y supervivencia postvacunal), y no encontramos datos específicos para comparar .

Aunque si encontramos información indirecta acerca de las interacciones farmacológicas entre el humo del cigarrillo o sus componentes y determinadas sustancias , fármacos , en el organismo ; ya que interfiere con su metabolismo y tiene efecto aditivo o inhibitorio sobre otros fármacos(18) .Esto pudiera ser la explicación de que los pacientes fumadores progresaron desfavorablemente luego de recibir la quimioterapia (explicado anteriormente) ; ahora también coinciden de que sobrevivieron menos después de recibir la inmunoterapia. En el estudio se evidencio el riesgo de acortar la supervivencia si el paciente fuma, y lo contrario si no practica este habito tan dañino.

En la tabla número nueve se distribuyen los pacientes que recibieron tratamiento oncoespecifico de primera línea y su relación con alta supervivencia y baja supervivencia (más de 10 meses y menos de 6 meses respectivamente).Se observó que de 40 pacientes que recibieron tratamiento oncoespecifico 23 tuvo una supervivencia baja, para un 57.5%, y en los que no recibieron tratamiento oncoespecifico también se mostró que el 60% evidencio una baja supervivencia. Como se obtuvo niveles bajos de supervivencia en ambos grupos, sea que recibieron tratamiento oncoespecifico de primera línea o no; realizamos método estadístico de determinación de riesgo relativo, para inferir si existe riesgo o no entre estas variables. Calculando el riesgo relativo (RR) fue menor que 1.Por tanto si existe riesgo de tener una baja supervivencia al tratamiento posvacunal una vez recibido tratamiento oncoespecifico de primera línea. Buscamos literatura nacional e internacional para corroborar lo obtenido en nuestro estudio y no hallamos correlación entre estas variables (20). Si se ha probado que la utilización de la quimioterapia en los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeña prolonga la supervivencia, como tratamiento de primera línea por sí solo, por eso es estándar de tratamiento en pacientes con buen estado general. (21) Encontramos quimioterapia de segunda línea utilizada en diversos estudios nacionales e internacionales también con resultados significativos como el Doxetacel (22).

Aun así debido al potencial tóxico de esta terapia es que se ha venido haciendo hincapié en la terapia inmunológica pudiendo ocupar esta segundas líneas de tratamiento y prescindir de las terapias oncoespecífico convencionales que encuentran sus limitantes en pacientes con mal estado general, a pesar de los resultados de supervivencia obtenidos con ellos. Por ello, en los resultados obtenidos pudiera abrir paso a nuevas formas de tratamiento y selección de pacientes para estos.

En la tabla número diez se representan la distribución de pacientes que progresaron luego de la terapia oncoespecífica de primera línea y su relación con los niveles alto o bajo de supervivencia. Encontrándose que de los 40 pacientes que recibieron tratamiento oncoespecífico de primera línea, 30 progresaron y 10 no progresaron. Y de los que progresaron, 23, para un 76.6% tuvieron una baja supervivencia, y de los 10 no progresores el 60 % también manifestaron una baja supervivencia. En estudios anteriores realizados en nuestro país, si se ha corroborado esto; pues se han obtenido medianas de supervivencia menor en aquellos que progresaron y viceversa. Citamos a 71 pacientes vacunados en Cuba con Racotumomab en un estudio clínico de uso compasional, de ellos 56 habían recibido terapia oncoespecífica de primera línea y la respuesta fue de no progresión; los 15 restantes progresaron. La mediana de supervivencia que no progresaron fue de 11.5 meses, mientras que los que progresaron fue de 6.5 meses (22). Y otros estudios también aportan datos a favor de esto, generalmente aquellos individuos que progresan tras la primera línea oncoespecífica sobreviven menos después de ser vacunados (23). En los pacientes estudiados aplicamos el método estadístico de chi cuadrado para demostrar si la variable; supervivencia al tratamiento de inmunoterapia es dependiente o no de la variable, respuesta al tratamiento oncoespecífico de primera línea (progresor o no progresor). Se corrobora por este método la dependencia entre una y la otra, es decir, quienes progresen después de la primera línea oncoespecífica tendrá menos supervivencia postratamiento vacunal.

Debemos resaltar como resultado positivo en la presente investigación, que existen evidencias sobre la eficacia de estos productos vacunales superando las expectativas de vida ante cualquier modalidad de tratamiento empleada.

## **Conclusiones**

1. El grupo de edad entre 60 - 79 años y el sexo masculino fueron los más afectados por tumores de pulmón de células no pequeñas.
2. El hábito de fumar estuvo presente en el 97% de los pacientes evaluados.
3. El tratamiento oncoespecífico de primera línea fue aplicado en el 76% de los casos estudiados.
4. En la inmunoterapia utilizada, 36 pacientes recibieron Nimotusumab, 8 EGF Y 8 Racotumomab.
5. La respuesta al tratamiento oncoespecífico de primera línea fue desfavorable debido a que hubo progresión de la enfermedad entre 65% y 85%.
6. La supervivencia al tratamiento de inmunoterapia fue menor en los pacientes fumadores.
7. Los pacientes que recibieron una primera línea de tratamiento oncoespecífico mostraron una menor supervivencia al tratamiento de inmunoterapia.
8. La supervivencia al tratamiento de inmunoterapia fue menor en aquellos pacientes que progresaron después de haber recibido la primera línea de tratamiento oncoespecífico.
9. La supervivencia media y mediana al tratamiento de inmunoterapia en los pacientes estudiados fue de 17 meses y 9.5 meses respectivamente. Mostrándose valores de media y mediana superiores con la vacuna EGF.

### **Recomendaciones.**

1. Hacer extensivos los resultados de este trabajo con el objetivo de elevar los conocimientos y realizar estudios similares, por la importancia de esta problemática en los Servicios de Medicina Interna.
2. Reforzar el componente preventivo educativo en las áreas de salud, para lograr un diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta enfermedad.
3. Llevar a cabo ensayos clínicos en nuestra institución hospitalaria para evaluar la supervivencia de pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas (CPNP) vacunados con EGF, Nimotusumab, Racotumomab.

## **Referencias Bibliográficas.**

1. Baselga J, Cortes J. Epidermal growth factor receptor pathway inhibitors. *Cáncer Chemother Biol Response Modif*, 2011; 22: 205 – 23.
2. Seymour L. Epidermal growth factor receptor inhibitors: an update on their development as cáncer therapeutics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Jun; 4(6): 658 – 66.
3. Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal- growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non- small-cell Lung cancer. *Lancet Oncol*. 2010Jul; 4(7):397- 406.
4. Kissler, AC, Detterbeck. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. 2011, 133-147 W. P Saunders Philadelphia, PA.
5. Carmen Elena Viada González CV, T. Crombet Ramos, G. M. González, M. Osorio Rodríguez, E. Neninger Vinajera y M. Catalá Ferrer. Metaanálisis para evaluar la seguridad de la vacuna h –R3 en paciente con cáncer de pulmón avanzado. *Rev. Cub. Cir*. 2010, 17 (6).
6. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). *Registro Nacional del Cáncer*, La Habana, Cuba, 2010.
7. Landis S H, Murray T, Boldon S, Wingo P A. *Cancer Statistics, 2010* CA Cancer J Clin 2006, 48: 8-31.
8. Mederos CON, Leal M A, Díaz M, Bernot R D, Álvarez V P, Agüero B N. Tratamiento Quirúrgico del cáncer broncopulmonar. *Rev. Cub. Cir*. 2006, 27 (4).
9. Saa V R, Mederos CON, Barreras OJC, Mendraca OJC. Organización y resultados de la cirugía torácica en el Hospital Manuel Fajardo. *Rev. Cub. Cir*. 2010: 88 (1).
10. Rienhoff W. F JR. Pneumonectomy a preliminary report of operative technique in two successful cases. *Bull Johns Hopkins Hosp*-2012; 53: 390.
11. Keagy B A, Lores M E, Starek P J. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2012, 40:339-352.

12. Gwyn Bebb, Colum Smith, Stewart Rorke, William Boland, Leonardo Nicacio, Ryan Sukhoo. Phase I clinical trial of the anti-EGFR monoclonal antibody nimotuzumab with concurrent external thoracic radiotherapy in Canadian patients diagnosed with stage IIb, III or IV non-small cell lung cancer unsuitable for radical therapy. University of Toronto, Toronto, ON, Canada. 2009, 010:1379 - 9
13. Dartevelle P G, Chapelier A R, Macchiarini P. Anterior transcervical – thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet J Thorac Cardiovasc Surg 2010,105: 1025-34.
14. Ginsberg R J. Resection of a superior sulcus tumor. Chest Surgery Clinics of North America 2013, 5 (2) 315-330.
15. Mitchell J, Johnson DH: Lung cancer Principles and Practice. Philadelphia, PA, Lippincott – Raven. Publisher 2010: 585.
16. Turner JCF Jr, Wang K P. Endobronchial laser therapy (review) Clin Chest Med 2007, 20:107 -22.
17. Mountain C F. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 2010, 111 – 171.
18. Eald J N. El hábito de fumar y su relación con el cáncer de pulmón y las enfermedades de las coronarias actualidad en neumología. Serie información temática 2011; 1 (2). 40-46.
19. Hinds M W Smoking history and lung survival in women. J Natl Cancer Inst 2010; 68 (3): 395-400.
20. Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, Morishita Y, Maeshima A. Primary large cell carcinoma of the lung in the patients with pulmonary resection: a comparason between pre and post-operative diagnosis. Kyobv-Geka-Japanese. Journal of Thoracic Surgery 2012, 51(6):464-8.
21. Tada H, Multimodality treatment for nom smoll cell lung cancer frair the surgical stand point Japanese Journal of Cancer 2010, 25 (2): 225-31.
22. Roy S W. Treatment of stage I and II non-small- cell lung cancer. Cancer Control 2012, 8 (4): 318-325.
23. Cobo M, García M, Torres J, Paes F, Arrabal R, Pages C. Avances en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado. Rev Neumosur. 2010; 18(3):158-68.

24. Minna DJ. Neoplasias de pulmón. En: Trinsley R. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16a. ed. New York: Mc Graw-Hill Interamericana editores, S.A; 2005. p. 567-78.
25. Cobo M, Gil S, Villar E, Alés I, Montesa A, Alcaide J et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico: farmacogenómica. Oncología. 2006; 29 (2):55-64.
26. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. Ann Oncol. 2012; 15: 1782-9.
27. Pfister D, Johnson D, Azzoli C. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-small Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. J Clin Oncol. 2010; 22: 330-53.
28. Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M. Gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. Lung Cancer. 2013; 42:321-31.
29. Felipe A, Calvo M, González C. Radioterapia en cáncer de pulmón: integración terapéutica en oncología multidisciplinaria. Revisiones en cáncer. ISSN. 2011; 17(3):92-101.
30. Tsujino K, Kawaguchi T, Kubo A, Aono N, Nakao K, Koh Y. Response rate is associate with prolonged survival in patient with advanced non-small cell treated with Erlotinib y Gefitinib. J Thorac Oncol. 2011; 4(8):994-1001.
31. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947–957.
32. Reddy BK, Vidyasagar MS, Koteshwar R, et al. A phase IIb 4-arm open label randomized study to assess the safety and efficacy of h-R3 monoclonal antibody against EGFR in combination with chemoradiation therapy or radiation therapy in patients with advanced (stage III or IVA) inoperable head and neck cancer. J Clin Oncol. 2010; 27 (15s Suppl).
33. Bebb G, Smith C, Rorke S, et al. Phase I clinical trial of the anti-EGFR monoclonal antibody nimotuzumab with concurrent external thoracic radiotherapy in Canadian patients diagnosed with stage IIb, III or IV non-small cell lung cancer unsuitable for radical therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Jun 20. [Epub ahead of print].

34. Choi HJ, Sohn JH, Lee CG, et al. A phase I study of nimotuzumab in combination with radiotherapy in stages IIB-IV non-small cell lung cancer unsuitable for radical therapy: Korean results. *Lung Cancer*. 2010 May 5 [Epub ahead of print].
35. Macias A, Neningen E, Santiesteban E, et al. Preliminary results of a phase II clinical trial of the anti-EGFR monoclonal antibody nimotuzumab in combination with whole brain radiation therapy in patients diagnosed with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and unresectable brain metastases. Paper presented at: EORTC-NCI-AACR Annual Meeting; 2010; Geneva, Switzerland.
36. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 56 (2):317–326.
37. Giro C, Berger B, Bolke E, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol*. 2010; 90(2):166–171.
38. Bonner JA, Ang K. More on severe cutaneous reaction with radiotherapy and cetuximab. *N Engl J Med*. 2010; 357 (18):1872–1873; author reply 2011.
39. Crombet T, Figueredo J, Catala M, et al. Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3: report from a phase I/II trial. *Cáncer Biol Ther*. 2006; 5(4):375–379.
40. Tikhomirov I, Garrido G, Yang E, Sherman I, Perez R. Bivalent binding properties of epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted monoclonal antibodies: factors contributing to differences in observed clinical profiles. *AACR Cancer Clinical Trials and Personalized Medicine*. 2010. Abstract A36.
41. Garrido G, Rabasa A, Gracia E, et al. Binding properties of the anti-EGFR monoclonal antibody, nimotuzumab, limit its interaction with the

- EGFR in renal and epidermal cells. Paper presented at: AACR 100<sup>th</sup> Annual Meeting; 2012; San Diego, CA. Abstract 2763.
42. Loriot Y, Mordant P, Deutsch E, Olausson KA, Soria JC. Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 6(9):528–534.
  43. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al (2011) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372(9652):1809–1818.
  44. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al (2010) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353(2):123–132.
  45. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R et al (2010) Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373(9674):1525–1531.
  46. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC (2012) Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 55(4):657–670.
  47. Crombet T, Torres L, Neningen E, Catala M, Solano ME, Perera A et al (2010) Pharmacological evaluation of humanized anti-epidermal growth factor receptor, monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer. *J Immunother* 26(2):139–148.
  48. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, Vilorio-Petit A (2012) Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: a humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer* 101(6):567–575.
  49. Torres LA, Perera A, Batista JF, Hernandez A, Crombet T, Ramos M et al (2005) Phase I/II clinical trial of the humanized anti-EGFR monoclonal antibody h-R3 labelled with <sup>99m</sup>Tc in patients with tumor of epithelial origin. *Nucl Med Commun* 26(12):1049–1057.
  50. Crombet T, Figueredo J, Catala M, González S, Selva JC, Cruz T et al (2006) Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-

- epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3: report from a phase I/II trial. *Cancer Biol Ther* 5(4):375–379.
51. Spicer J, Harper P. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Int J Clin Pract*. 2010; 59:1055–1062.
  52. Ramos TC, Vinageras EN, Ferrer MC, et al. Treatment of NSCLC patients with an EGF-based cancer vaccine: report of a phase I trial. *Cancer Biol Ther*. 2010; 5:145–149.
  53. González G, Crombet T, Neningen E, et al. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer. Analysis of a pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccines*. 2007; 3: 8–13.
  54. Neningen E, de la Torre A, Osorio M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 26:1452–1458.
  55. Rodríguez PC, González I, González A, et al. Priming and boosting determinants on the antibody response to an epidermal growth factor-based cancer vaccine. *Vaccine*. 2008; 26:4647–4654.
  56. Lake RA, Robinson BWS. Immunotherapy and chemotherapy: a practical partnership. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5: 397–405.
  57. González G, Montero E, León K, et al. Autoimmunization to epidermal growth factor, a component of the immunological homunculus. *Autoimmun Rev*. 2012; 1: 89–95.
  58. García B, Neningen E, de la Torre A, et al. Effective inhibition of the epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor binding by anti-epidermal growth factor antibodies is related to better survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with the epidermal growth factor cancer vaccine. *Clin Cancer Res*. 2013; 14:840–846.
  59. Hirsch FR, Varella-García M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and h-R3 over expression in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncogene*. 2010 Aug; 28 Suppl 1:S32–7.
  60. González G, Crombet T, Neningen E, Viada C, Lage A. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer: analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccin*. 2012 Jan–Feb; 3 (1):8–13.

61. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H (2004) EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from never smokers and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 13306–13311.
62. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ (2002) Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 8: 994–1003.
63. Gabriel A, Mussman J, Rosenberg LZ, de la Torre JI: Wound healing, growth factors. *University School of Medicine*; 2009:1–11.
64. Thomas C: Checklist for factors affecting wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2011, 24(4):192.
65. Cortes J, Caralt M, Delaloge S, Cortes-Funes H, Pierga JY: Safety of bevacizumab in metastatic breast cancer patients undergoing surgery. *Eur J Cancer* 2012, 48(4):475–481.
66. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008, 16:585–601.
67. 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, 5:337–342.
68. Casacó A, Díaz Y, Ledón N, Merino N, Valdés O, García G, García B, González G, Pérez R: Effect of an egf-cancer vaccine on wound healing and inflammation models. *J Surg Res* 2004, 122:130–134.
69. Mellor J, Cassumbhoy M, Jefford M: Clinical guidance on the perioperative use of targeted agents in solid tumor oncology. *J Clin Oncol* 2011, 7:106–113.

70. Casacó A, Fuente D, Ledón N, Fernández A, Crombet T: Anti-epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor therapeutic anti-cancer drugs and the wound healing process. J Cancer Sci Ther 2012, 4:324–329.

## **Anexo: 1**

### **Formulario de Recolección de Datos:**

- 1- HC: \_\_\_\_\_.
- 2- Edad: \_\_\_\_\_.
- 3- Sexo: \_\_\_\_\_.
- 4- Fecha de inclusión \_\_\_\_\_.
- 5- Fecha de Fallecimiento. \_\_\_\_\_.
- 6- Variedad Histológica:
  - Adenocarcinoma: \_\_\_\_\_.
  - Carcinoma: \_\_\_\_\_.
- 8 - Respuesta al tratamiento en la Étapa IIIb y IV:  
Favorable: \_\_\_\_\_.  
Desfavorable: \_\_\_\_\_.

### **Clínicos:**

1. Aumento de la tos:    Sí\_\_\_        No\_\_\_
  2. Presencia de Hemoptisis: Sí\_\_\_    No\_\_\_
  3. Dificultad respiratorio al reposo: Sí\_\_\_        No\_\_\_
  4. Dificultad respiratorio a los esfuerzos: Sí\_\_\_        No\_\_\_
  5. Dificultad para tragar: Sí\_\_\_        No\_\_\_
  6. Pérdida de peso importante: Sí\_\_\_        No\_\_\_
  7. Presencia de disfonía: Sí\_\_\_        No\_\_\_
  8. Dolor Torácico habitual: Sí\_\_\_        No\_\_\_
  9. ¿Ha tenido dolor en otras partes de su cuerpo? Sí\_\_\_        No\_\_\_
- En caso afirmativo. ¿Dónde?\_\_\_\_\_.

**Radiológicos:** Rx de tórax PA evolutivo.

a) Presencia Enfisema obstructivo en espiración, en un pulmón o en parte de él. Sí\_\_\_ No\_\_\_

b) Neumonía tórpida que no cede a 10 ó 15 días de tratamiento, o que repite en el mismo lugar, semanas después.

Sí\_\_\_ No\_\_\_

c) Bronquiectasias: Sí\_\_\_ No\_\_\_

d) Aumento progresivo de la imagen nodular: Sí\_\_\_ No\_\_\_

e) Neumonitis y cavitaciones: Sí\_\_\_ No\_\_\_

9- Si realizó tratamientos previos:

- Quimioterapia: \_\_\_\_\_.

- Radioterapia: \_\_\_\_\_.

- Cirugía: \_\_\_\_\_.

- Ninguno: \_\_\_\_\_.

8- Efectos Adversos o complicaciones.

- Rash cutáneo: \_\_\_\_\_.
- Cefalea: \_\_\_\_\_.
- Vómitos: \_\_\_\_\_.
- Fiebre: \_\_\_\_\_.
- Anemia: \_\_\_\_\_.
- Hipertensión: \_\_\_\_\_.
- Hipotensión: \_\_\_\_\_.
- Disnea: \_\_\_\_\_.
- Edema en miembro inferior: \_\_\_\_\_.
- Enrojecimiento facial: \_\_\_\_\_.
- Muerte: \_\_\_\_\_.

