

Ministerio de Salud Pública
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras
Facultad de Ciencias Médicas

**INMUNOTERAPIA ACTIVA ESPECÍFICA CON LA
VACUNA EGF EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER
DE PULMON DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS
AVANZADO**

Trabajo de Tesis presentado en opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Dra. Elia Nenínger Vinageras

Tutor: Dr. C Agustín Lage Dávila

Asesora: Dra. C Ana María Vázquez López

Ciudad de la Habana 2011

A LA MEMORIA DE SILVIO MI AMADO ESOSO

Dedicatoria

A mis hijas por su estímulo, apoyo y comprensión
A mi familia por su constante preocupación.
A todos mis amigos
A la Revolución
A Fidel

Agradecimientos

Al Profesor Agustín Lage Dávila artífice de este trabajo.

A las doctoras Tania Crombet y Gisela González Marinello por haber confiado en mí y haberme estimulado a realización de esta tesis.

A la Ms C Carmen Viada por haberme asesorado en los análisis estadísticos y por su paciencia de haberlos realizado pacientemente las múltiples veces que se lo pedí.

A la Dra. Ana María Vázquez López que me brindó todo su apoyo incondicional y orientación para la redacción de este informe.

A la Dra Olga Torres por su estímulo constante

A Adriana Car por su apoyo

A Loly, Yanela y a Cora por su ayuda en todo momento.

A los integrantes del Grupo Multidisciplinario de Cáncer de Pulmón del Hospital Hermanos Ameijeiras por trabajar codo a codo conmigo

A mis compañeros del Servicio de Oncología Clínica

Al equipo de enfermería del Servicio de Oncología Clínica, por la esmerada atención que brindan a nuestros pacientes.

Y por último a nuestros pacientes que confían en que pongamos cada día lo mejor de nuestros conocimientos y esfuerzos en función de brindarles la ayuda que tanto necesitan

CONTENIDO

1. INTRODUCCION.	1
2. REVISION BIBLIOGRAFICA.	11
2.1 La carga de cáncer en el mundo y en Cuba.	11
2.2 El problema del cáncer pulmonar.	13
2.2.1 Incidencia y mortalidad en diferentes países.	14
2.2.2 Incidencia y mortalidad en Cuba.	16
2.2.3 Factores etiológicos.	18
2.2.4 Alteraciones moleculares.	19
2.2.5 Clasificación histológica.	21
2.3 El carcinoma de células no pequeñas: tratamiento y supervivencia.	23
2.4 Nuevos blancos terapéuticos en el cáncer del pulmón: El sistema del Factor de Crecimiento Epidérmico.	29
2.4.1 Estrategias para bloquear al EGFR.	30
2.4.2 Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.	30
2.4.3 Pequeñas moléculas o inhibidores tirosina quinasa.	32
2.4.4 Vacunas en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.	33
2.5 Nueva arma terapéutica en la inmunoterapia del cáncer del pulmón: La vacuna del EGF.	37
2.5.1 La obtención de la Vacuna del EGF	37
3. MATERIALES Y METODOS.	40
3.1 Fundamento metodológico	40
3.1.1 El estudio retrospectivo de los resultados terapéuticos en cáncer del pulmón en el Hospital Hermanos Ameijeiras.	41

3.2 Los ensayos clínicos piloto con la vacuna del EGF en cáncer del pulmón de células no-pequeñas.	43
3.2.1 Selección de pacientes.	43
3.2.2 Esquema de tratamiento.	43
3.2.3 Evaluación de los pacientes y toxicidad.	45
3.2.4 Control concurrente no-aleatorizado.	45
3.3 El Ensayo Fase II aleatorizado de la vacuna del EGF en cáncer del pulmón de células no-pequeñas.	46
3.3.1 Selección de pacientes.	46
3.3.2 Esquema de tratamiento.	47
3.3.3 Evaluación de los pacientes y toxicidad.	48
3.4 La optimización del esquema terapéutico con la vacuna del EGF.	48
3.4.1 Selección de pacientes.	48
3.4.2 Esquema de tratamiento.	48
3.4.3 Evaluación de los pacientes y toxicidad.	49
3.5 Pruebas de laboratorio especiales para la evaluación de la respuesta a la Vacuna EGF.	50
3.5.1 Respuesta de anticuerpos anti-EGF.	50
3.5.2 Inmunodominancia de la respuesta de anticuerpos.	51
3.5.3 Inhibición de la unión del EGF al receptor.	51
3.5.4 Concentración de EGF en suero.	52
3.6 Métodos estadísticos.	52

4. RESULTADOS Y DISCUSION.	53
4.1 Caracterización general de los pacientes de cáncer del pulmón del Hospital Hermanos Ameijeiras en el periodo 2000-2004.	53
4.2 El estudio retrospectivo del cáncer del pulmón de células no-pequeñas.	57
4.2.1 Caracterización demográfica.	57
4.2.2 Distribución por estadio de la enfermedad.	59
4.2.3 Indicación y cumplimiento del tratamiento.	59
4.2.4 Toxicidad y Respuesta al tratamiento con quimioterapia.	62
4.2.5 Análisis de la supervivencia.	63
4.3 Primeras experiencias en Cuba con la Vacuna del EGF: Los “ensayos clínicos piloto”.	67
4.3.1 Diseño de los ensayos.	68
4.3.2 Población estudiada.	69
4.3.3 Respuesta al tratamiento: Toxicidad e Inmunogenicidad.	69
4.3.4 Respuesta al tratamiento: análisis de la supervivencia.	71
4.4 Efecto de la Vacuna EGF en la supervivencia de los pacientes: El ensayo clínico Fase II aleatorizado.	73
4.4.1 Diseño del ensayo.	73
4.4.2 Población estudiada.	74
4.4.3 Respuesta al tratamiento: Toxicidad, inmunogenicidad y efecto en la depleción de EGF.	75
4.4.4 Respuesta al tratamiento: análisis de la supervivencia.	77
4.5 Optimización del esquema terapéutico con la vacuna del EGF: El ensayo Vacuna-Quimioterapia-Vacuna.	79
4.5.1 Diseño del ensayo.	80

4.5.2 Población estudiada.	80
4.5.3 Respuesta al tratamiento: Toxicidad, efecto en la depleción de EGF, inmunogenicidad, inmunodominancia de la respuesta y capacidad de inhibición de la unión del EGF al receptor.	80
4.5.4 Respuesta al tratamiento: análisis de la supervivencia.	83
5. DISCUSION GENERAL: EL ESPACIO ACTUAL DE LA IMMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN EL CANCER DEL PULMON.	85
5.1 Caracterización del carcinoma de células no pequeñas en nuestro Hospital.	86
5.2 La Inmunoterapia en el cáncer del pulmón.	90
6. CONCLUSIONES.	97
7. RECOMENDACIONES.	99
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	
9. AUTOBIBLIOGRAFÍA	
10. OTRAS PUBLICACIONES	
11. ANEXOS.	

ABREVIATURAS

AcMs: Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos anti-EGF: Anticuerpos contra el Factor de Crecimiento Epidérmico

ATP: Adenosin trifosfato

CIM: Centro de Inmunología Molecular

Cimavax EGF: vacuna EGF

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas

CTC: Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos

ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

EGFR: Receptor del Factor de crecimiento epidérmico

GAR: Buenos respondedores

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos

PAR: Poco respondedores

PS: Estado General OMS (Organización Mundial de la Salud

Organización Mundial de la Salud

RECIST: Criterios de evaluación de tumores sólidos

sGAR: Pacientes que resultaron super buenos respondedores por haber alcanzado títulos de anticuerpos anti-EGF muy altos

Síntesis

El cáncer de pulmón constituye uno de los problemas mayores de salud. El diagnóstico de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en nuestro contexto continúa siendo tardío; a pesar de la terapia convencional los índices de respuesta y de supervivencia resultan bajos. La sobreexpresión del EGFR está implicada en el proceso de transformación maligna, promoviendo la proliferación celular, la supervivencia y migración de las células. Esta sobre-expresión en el CPCNP se correlaciona con mayor invasividad, mayor proliferación celular y poca diferenciación. La vacuna de factor de crecimiento epidérmico hace al EGF reconocible para el sistema inmune, tornándolo inmunogénico. En la fase clínica en un Ensayo Piloto que incluyó a pacientes con tumores de origen epitelial se demostró que la vacuna resultó inmunogénica, fue bien tolerada, los eventos adversos presentados fueron ligeros, y el 60% de los pacientes desarrolló respuesta de anticuerpos. Los pacientes portadores de CPCNP en estadio avanzado tratados con la vacuna EGF después de la primera línea de tratamiento que eran menores de 60 años, tuvieron una supervivencia significativamente superior a los del control concurrente que recibió solamente tratamiento de soporte. La respuesta de anticuerpos anti-EGF y la reducción de la concentración sérica de EGF después de la vacunación son predictores de mayor supervivencia. El esquema de administración de la vacuna EGF en los pacientes portadores de CPCNP, previo al tratamiento con quimioterapia y posterior al mismo, demostró ser más inmunogénico, sin aumentar la toxicidad, y más eficaz al lograr un mayor número de respuestas objetivas, de control de la enfermedad y una mayor supervivencia que en los esquemas que utilizaron la vacuna sólo luego de la quimioterapia.

1. INTRODUCCION.

Esta Tesis contiene, esencialmente, una evaluación histórica de los resultados terapéuticos en cáncer del pulmón y el estudio clínico de una vacuna terapéutica novedosa patentada por nuestro país para el tratamiento del carcinoma de células no pequeñas de pulmón avanzado.

El cáncer de pulmón constituye uno de los problemas mayores de salud en el mundo por su elevada mortalidad y porque, a diferencia de otros tumores, su incidencia sigue una curva ascendente (Alberola y Juan, 2000; Alberola y Vidal 2009; Cobo y cols., 2006); ocupa en Cuba el primer lugar en incidencia en hombres y el segundo en mujeres (sólo sobrepasado en éstas por tumores de la mama). En el año 2009 fallecieron 5085 personas de ambos sexos por esta enfermedad, con una tasa de 45,2 por 100 000 habitantes (Anuario Estadístico, 2009).

En los últimos años se ha publicado mucha literatura científica sobre el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer del pulmón. No obstante, y a diferencia de los tumores de útero o mama, en el cáncer del pulmón todavía no se dispone de un procedimiento viable y eficaz de diagnóstico precoz, y tal procedimiento no está a la vista en el futuro cercano. La mayoría de los tumores de pulmón continúa siendo diagnosticada en etapas avanzadas, por lo que el problema médico principal hoy es el desarrollo de tratamientos más eficaces para esas etapas.

El cáncer de pulmón requiere de un abordaje multidisciplinario con el concurso de neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos, patólogos, radioterapeutas trabajando de conjunto en el estudio de la enfermedad con la intención de brindar un tratamiento integral a los pacientes (Holland 2000; Silvestri y Spiro, 2006; Macarulla y cols., 2009).

En 1995 el Grupo Cooperativo del Este de Estados Unidos (ECOG por sus siglas en inglés) publicó los resultados de un meta-análisis que incluyó 52 Ensayos Clínicos en el que se evaluó el papel de la quimioterapia en la supervivencia de los pacientes con CPCNP. En este estudio se analizaron 9387 pacientes que habían recibido las distintas modalidades de tratamiento convencional. Los resultados sugirieron que los regímenes de platino ofrecen una ventaja de supervivencia de un 5% en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, un 2% a cinco años en los pacientes sometidos a radioterapia radical, con un 10% a un año cuando se compara con el tratamiento de soporte en la enfermedad avanzada (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995).

Este resultado fue confirmado con posterioridad en un ensayo prospectivo Fase III conocido como el Big Lung Trial (Spiro y cols., 2004) que constituyó el ensayo clínico más grande para investigar el valor de la quimioterapia en la enfermedad avanzada, en el cual se demostró que los regímenes basados en cisplatino produjeron incremento de la mediana de supervivencia en 9 semanas y de la supervivencia a 1 y 2 años en 9% y 5%, respectivamente.

En la década de los años 90 se introdujeron en el arsenal terapéutico cinco nuevos citostáticos que constituyen la tercera generación para el tratamiento del CPCNP, tanto en monoterapia como en combinación con cisplatino o carboplatino, los cuales son: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina e irinotecan (Baggstrom y cols., 2007) Pero, los resultados de los estudios clínicos de los últimos años demuestran, que aún luego de utilizar la mejor terapia oncoespecífica disponible, la mediana de supervivencia ha estado limitada a aproximadamente 8-9 meses y los beneficios de la misma son observados principalmente en los pacientes con buen estado general (Schiller y cols., 2002; D'Addario y cols., 2005; [Reck, 2005](#); [Cobo y cols., 2006](#); [von Plessen y cols., 2008](#)).

Por todo lo antes expuesto, se hace evidente la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para incrementar la supervivencia de los pacientes portadores de tumores pulmonares malignos en particular para el CPCNP.

El desarrollo alcanzado en el conocimiento de la biología celular y molecular del cáncer ha posibilitado el descubrimiento de blancos potenciales para la inmunoterapia de estos tumores, entre los que se encuentra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) (Jimeno, 2009).

El EGFR se sobre-expresa en aproximadamente el 75-85% de los CPCNP (Bunn y cols., 2002). La sobreexpresión del EGFR está implicada en el proceso de transformación maligna, promoviendo la proliferación celular, la supervivencia y migración de las células (Mendelson y cols., 2000, 2003). Esta sobre-expresión en el CPCNP se correlaciona con mayor invasividad, mayor proliferación celular y poca diferenciación (Harichand-Herdt 2008). Por las razones antes expuestas, han sido desarrolladas varias estrategias con el objetivo de bloquear el EGFR e impedir la cascada de eventos que median la transducción de señales a través de este receptor en las células tumorales de los pacientes con cáncer. Estos acercamientos terapéuticos incluyen anticuerpos monoclonales (AcMs) contra el dominio extracelular del receptor y el uso de pequeñas moléculas inhibitoras de las tirosina-quinasa (Baselga, 2002; Mendelson y cols., 2003).

Otro acercamiento en el desarrollo de la inmunoterapia del cáncer lo constituye el área de las vacunas de cáncer, cuyo principal objetivo es la inducción de respuesta inmune contra antígenos tumorales con la resultante eliminación de las células que expresen tales antígenos. En el caso de CPCNP, se ha planteado históricamente que es un tumor no inmunogénico, y que la

inmunoterapia activa no debía reportar beneficio a los pacientes (Nemunaitis y Murray, 2006). Sin embargo, se han obtenido resultados clínicos alentadores en pacientes con CPCNP inmunizados con novedosos preparados vacunales conteniendo antígenos tumorales, como el antígeno MUC-1 (Nemunaitis y Nemunaitis, 2006; Nemunaitis y cols., 2007).

La vacuna de factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés) es una formulación vacunal desarrollada en Cuba en el Centro de Inmunología Molecular que hace al EGF reconocible para el sistema inmune, es decir, tornándolo inmunogénico, lo cual requiere de un inmunopotenciador y un adyuvante adecuados (González y cols., 2007). Ningún grupo en el mundo había reportado la obtención y uso de una vacuna conteniendo este factor para el tratamiento de pacientes portadores de este tumor (González G y cols 2009)

Los estudios preclínicos demostraron que la inmunización de ratones y monos con EGF autólogo provocó una respuesta de anticuerpos contra el EGF (González y cols., 1996, 1997, 1998). En animales trasplantados con tumores que expresan EGFR la respuesta de anticuerpos contra el EGF se correlacionó con la supervivencia (González y cols., 1996, 1997). Ya en la fase clínica en un Ensayo Piloto que incluyó a pacientes con tumores de origen epitelial se demostró que la vacuna resultó inmunogénica, fue bien tolerada, los eventos adversos presentados fueron ligeros, y el 60% de los pacientes desarrolló respuesta de anticuerpos (González y cols., 1998).

En el hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el año 1992 se constituyó un Grupo Multidisciplinario compuesto por especialistas relacionados con el diagnóstico (Patólogos, Radiólogos) y con el tratamiento del cáncer de pulmón (Oncólogos, Neumólogos, Cirujanos, Radioterapeutas). El servicio de Neumología participa de forma muy activa con un algoritmo para el diagnóstico que opera con gran dinamismo de manera que los pacientes remitidos desde

el área de salud correspondiente u otro centro, por presentar una lesión sospechosa de malignidad son incorporados al protocolo de diagnóstico, el que consta de una base de datos donde se registran los resultados de los estudios imagenológicos, endoscópicos y de laboratorios Clínico y de Anatomía Patológica, los que permiten el diagnóstico histológico y la estadificación de la lesión, teniendo en cuenta el Sistema Internacional TNM de la American Joint Comite on cancer AJCC (Mountain, 1997), que con posterioridad fue modificada y puesta en vigor en el año 2009 (Rami-Porta, 2009). Teniendo en cuenta que existen dos grandes grupos histológicos de cáncer de pulmón, carcinoma de células no pequeñas y carcinoma de células pequeñas, con características clínicas y comportamientos biológicos diferentes (World Health Organization Histological typing of lung tumours, 1981) los pacientes se agrupan de acuerdo a este criterio. Una vez agotadas las investigaciones se emiten las conclusiones del diagnóstico en un tiempo no mayor de 7 a 10 días (ANEXO 1). Los integrantes del grupo se reúnen semanalmente en una consulta para asegurar que el proceso diagnóstico ha sido adecuado y decidir de manera colegiada la planificación del tratamiento de acuerdo a los Protocolos terapéuticos que existen como norma en el hospital para cada tipo de enfermedad (Alba y cols., 2000; Protocolos terapéuticos, 2008; Macarulla y cols., 2009; ANEXO 2).

En nuestro hospital anualmente se diagnostican alrededor de 200 casos nuevos de cáncer de pulmón; de ellos la mayoría, como ocurre en el resto del país y en el mundo actual, se encuentran en estadio no curativo al momento del diagnóstico. Los pacientes que se diagnostican en estadio temprano de la enfermedad son asumidos por el servicio de Cirugía Torácica del hospital y después del proceder se realiza la evaluación post-quirúrgica para la estadificación final (pTNM) y para la decisión del régimen de adyuvancia. Los pacientes que se diagnostican en estadio de enfermedad localmente avanzada o metastásica pasan a recibir tratamiento médico y/o

radiaciones según corresponda a cada caso. Se les aplica entonces la estandarización del tratamiento definido y aplicado en el Servicio de Oncología Clínica desde hace varios años (ANEXOS 3 y 4). En estos pacientes la intención terapéutica es prolongar la supervivencia con una calidad de vida adecuada. Los pacientes que no califican para tratamiento antineoplásico específico pasan a régimen de tratamiento de soporte, se les programan visitas a consultas de seguimiento y se orienta la comunicación del diagnóstico del paciente a la Atención Primaria para su dispensarización.

El vínculo de nuestro hospital con los centros de desarrollo biotecnológico del Polo Científico de La Habana introdujo una nueva dinámica al trabajo médico ya que es una vía para reforzar el diario quehacer de las Buenas Prácticas Médicas e integrar las investigaciones en función de incrementar la salud de nuestra población, lo que incluye la decisión colegiada de cuál paciente puede ser incluido en algún ensayo clínico. De esta manera se trata de dar una cobertura integral e individualizada a cada enfermo.

En este trabajo se muestran los resultados de los tratamientos aplicados a una serie no seleccionada de pacientes que refleja la práctica médica diaria. Además, se presentan los resultados de las investigaciones realizadas con uno de los productos biotecnológicos cubanos, la vacuna del EGF, en el tratamiento de nuestros pacientes aquejados de una enfermedad letal como es el cáncer de pulmón.

Teniendo en cuenta lo antes expuesto y con el objetivo de incrementar los resultados alcanzados en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas se plantea la siguiente **hipótesis de trabajo:**

"La inmunoterapia activa empleando la vacuna del EGF es segura, induce respuestas de anticuerpos específicos contra dicho antígeno e incrementa la supervivencia de pacientes portadores de cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas."

Para dar respuesta a esta hipótesis nos planteamos los siguientes **objetivos:**

General:

Evaluar la seguridad, inmunogenicidad, primeras evidencias de eficacia y beneficios en términos de supervivencia del tratamiento con la vacuna del EGF en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado.

Específicos:

1. Evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas diagnosticados y tratados en el Hospital Ameijeiras entre mayo de 2000 y junio de 2004.
2. Evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna del EGF administrada con diferentes formulaciones y esquemas terapéuticos en pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado.
3. Determinar la correlación entre la respuesta inmunológica y la supervivencia de los pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado tratados con la vacuna del EGF con diferentes formulaciones y esquemas terapéuticos. Evaluar la supervivencia de los pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado tratados con la vacuna del EGF en comparación con un grupo control.

4. Evaluar la supervivencia de los pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado con la combinación de la vacuna de EGF y quimioterapia convencional.

Fundamento metodológico. Esta tesis consta de seis investigaciones realizadas sobre el cáncer de pulmón: Estudio descriptivo retrospectivo de los resultados terapéuticos en cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Hospital Hermanos Ameijeiras durante el período de 2 de Mayo del año 2000 al 30 de Junio del año 2004; tres ensayos Clínicos Pilotos que evaluaron la toxicidad e inmunogenicidad de la vacuna EGF; un Ensayo Clínico Fase II controlado, abierto, aleatorizado para evaluar el efecto terapéutico de la vacuna EGF y un Ensayo Clínico Piloto para evaluar el esquema Vacuna-Quimioterapia-Vacuna (VQV), con la vacuna de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), en pacientes con tumores epiteliales de pulmón en estadios avanzados.

Método aplicado en esta tesis: Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos e inferenciales. Las características demográficas de la enfermedad y los datos de seguridad fueron analizados usando métodos descriptivos. Las diferencias de proporciones para las variables cualitativas fueron estimadas mediante la prueba exacta de Fischer para las tablas de contingencia (2x2) o por la prueba de chi cuadrado para el caso de variables de más de dos categorías; Las comparaciones entre las medias de los títulos de anticuerpos fueron realizados utilizando la Prueba no paramétrica U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis cuando se comparó entre más dos grupos. Las estimaciones de los tiempos de supervivencia se realizaron a través del procedimiento de Kaplan-Meier y comparadas mediante la prueba no paramétrica log-rank y correlación entre las variables: Pearson o Sperman en cada grupo

Novedad científica de esta tesis:

La novedad científica principal de esta Tesis es la utilización por primera vez a nivel mundial de una vacuna conteniendo el EGF en pacientes portadores de CPCNP en estadio avanzado. La administración de la vacuna del EGF resultó segura; se observó una tendencia a un incremento en la supervivencia de los pacientes tratados en comparación con el grupo control. De igual forma se observó que en el grupo de pacientes menores de 60 años la supervivencia de los vacunados resultó significativamente mayor en comparación con los controles de igual edad.

Los pacientes tratados con la vacuna del EGF en combinación con la quimioterapia convencional lograron mayores títulos de anticuerpos y presentaron una respuesta al tratamiento y supervivencia superiores a las alcanzadas históricamente. De igual forma se observó que en los pacientes en los que la vacuna indujo respuesta de anticuerpo, la supervivencia fue superior a la observada en los controles del estudio aleatorizado y los pacientes del estudio descriptivo.

La vacuna del EGF es la primera vacuna terapéutica con propiedad industrial registrada en nuestro país y en el mundo para el tratamiento del CPCNP en estadio avanzado.

Un aspecto novedoso de esta tesis es que los altos títulos de anticuerpos contra EGF se asociaron con una reducción en los niveles séricos del EGF y con una mayor supervivencia de los pacientes vacunados.

Otro aspecto novedoso de esta tesis radica en la evaluación de la capacidad de inhibición de la unión del EGF a su receptor, por el suero de pacientes que recibieron inmunizaciones prolongadas, observándose una correlación directa entre el título de anticuerpos y el por ciento de inhibición de la unión del EGF a su receptor en diferentes tiempos post-inmunización. También resultó interesante el hallazgo de que en la mayoría de los pacientes

vacunados se observó respuesta de anticuerpos anti-EGF dirigida al lazo B o péptido central de la molécula del EGFR, que es la principal región involucrada en la unión del EGF a su receptor.

El impacto social de los resultados de la presente tesis lo constituye el enfoque multidisciplinario de un problema de salud importante por su alto grado de morbilidad y mortalidad como es el cáncer de pulmón y que nuestro país y la comunidad médica mundial pueden contar con un arma terapéutica nueva que se adiciona al arsenal terapéutico para el combate de una enfermedad que resulta letal por su comportamiento tan agresivo. La población cubana que aqueje esta enfermedad podrá gozar de los beneficios que aporta a la sobrevida y a la calidad de vida al ser tratados con esta vacuna terapéutica.

Los resultados que se muestran en esta tesis han sido publicados en 7 revistas internacionales y en 2 revistas nacionales. También fueron presentados en 10 eventos nacionales y 8 internacionales. Se destaca que fueron merecedores de un Premio de la Academia de Ciencias de Cuba en el año 2008 y un premio en la categoría de artículo científico en la 34ª edición del concurso anual del Consejo de Sociedades Científicas del MINSAP en el año 2009. Parte de los resultados que se discuten en la presente tesis aportaron los datos clínicos que permitieron el registro en Cuba de la vacuna del EGF (CIMAVax ®).

Estos resultados abren el camino para tratamientos de inmunoterapia activa de larga duración y poco tóxicos, contribuyendo a la materialización del concepto de transformar el cáncer avanzado cada vez más en una enfermedad crónica. Este tipo de inmunoterapia abre también una oportunidad para el tratamiento oncoespecífico de pacientes que, por su edad avanzada o sus comorbilidades no son elegibles para quimioterapia y que usualmente reciben solo tratamiento sintomático.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 La carga del cáncer en el mundo y en Cuba.

El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: la proliferación no controlada de un grupo de células, y la posterior adquisición por estas células de la capacidad invasiva que les permite migrar y colonizar otros tejidos y órganos produciendo metástasis. Los distintos cánceres presentan características y comportamientos específicos, lo cual hace que sean en realidad enfermedades diferentes. Ello se debe no sólo al tipo celular del que se originan, sino también a las causas que lo produjeron (Tornamira y cols., 2000).

Una explicación más detallada aportada por Hanahan y Weinberg nos permite comprender mejor el desarrollo del cáncer. Las investigaciones en las últimas décadas a través de un mayor conocimiento de la biología celular han revelado un número de capacidades adquiridas por la mayoría o quizás todas las células humanas. Las células de los mamíferos portan una maquinaria similar que regula los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular. Varias líneas de evidencia indican que la "tumorigénesis" en el humano es un proceso de múltiples pasos que reflejan alteraciones genéticas que conllevan a la evolución progresiva de las células normales a células tumorales (Hanahan y Weinberg, 2000).

La enorme cantidad de genotipos en las células cancerosas es una manifestación de seis alteraciones esenciales en la fisiología de las células que son las que conllevan a la transformación maligna: las células malignas son capaces de generar sus propios factores de crecimiento, se tornan insensibles a las señales de inhibición del crecimiento, evaden los patrones de muerte celular programada o apoptosis, ganan un potencial replicativo ilimitado,

adquieren capacidad de mecanismos de angiogénesis sostenida, adquieren capacidad para invadir tejidos y metastatizar a distancia (Ciardello y cols, 2008).

Todas las células de un tumor derivan de una sola célula, es decir, los tumores son de origen clonal. Esto no significa que todas las células de un tumor sean genéticamente idénticas. El proceso de formación de un tumor es dinámico e implica la acumulación sucesiva de alteraciones en el material genético. Durante este proceso, las células que van adquiriendo alteraciones en el material genético (que les proporcionan una ventaja en cuanto al crecimiento) van siendo seleccionadas y son mayoritarias en el tumor. Este proceso de carcinogénesis tumoral que se compone de alteración genética o mutación, competencia y selección tiene lugar durante un largo periodo de tiempo hasta originar el tumor con capacidad invasiva. Existe una clara evidencia de que la mayoría de los cánceres son consecuencia de cambios o mutaciones en el DNA de las células. Por lo tanto, el cáncer es una enfermedad en los genes que sufren alteraciones en una célula inicial, y que al ser heredada por las células progenie provocan que ese grupo celular escape al control normal de crecimiento. El cáncer es pues una enfermedad genética a nivel celular somático, aunque generalmente no es hereditaria. De hecho, el cáncer sólo puede considerarse hereditario cuando las mutaciones en los genes aparecen en células de la línea germinal. Esto ocurre en un 1-5% del total de cánceres, aunque en algunos tipos concretos de cáncer pueda ser más frecuente (Tornamira y cols., 2000; Purushotam y cols., 2009).

En el año 2007 hubo un estimado de 12 millones de casos nuevos de cáncer, en ese año se produjeron 7,6 millones de muertes a nivel mundial. Para el año 2030 se preveen 26 millones de casos nuevos y 17 millones de muertes (Thun y cols., 2010). Más del 60% de las muertes por cáncer y aproximadamente la mitad de los casos nuevos ocurren en los países en desarrollo. Aproximadamente 25 millones de personas viven con cáncer. Entre los 8 tipos de cáncer más

frecuentes existen disparidades globales en incidencia, mortalidad y prevalencia debido a las complejas interacciones de factores de riesgo no modificables (susceptibilidad genética y edad) y modificables (tabaquismo, agentes infecciosos, dieta y actividad física). Se señala globalmente, que esos principales tipos de cáncer son: pulmón, mama, colorectal, estómago, próstata, hígado, cérvix y esófago (Kamangar y cols., 2006).

En Cuba la mortalidad por tumores malignos se incrementa en el tiempo; de 8 460 en el año 1970, a 21 316 en el año 2009. Es la segunda causa de muerte para todos los grupos de edades desde 1958 y la principal causa de muerte entre 15 y 64 años; 62,7% de las muertes y 53% de los casos nuevos ocurren en el grupo de 65 y más años (Anuario Estadístico de Salud, 2009). Se estimó que en el 2010 habrían 30 000 casos nuevos de cáncer en nuestro país (Registro Nacional de Cáncer, 2009).

2.2. El problema del cáncer pulmonar.

El cáncer de pulmón es una entidad clínica que era 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 ((Iannuzzi y cols., 1994; Shopland, 1995., Miller, 1998).

Con el decursar del tiempo su frecuencia ha tenido un comportamiento ascendente, llegando a alcanzar en varios países un carácter epidémico. Alrededor de los años 30 la tasa de mortalidad en Estados Unidos por esta causa era de 5 por 100 000 habitantes en los hombres y 2 por 100 000 habitantes en las mujeres (Shopland, 1995). En la actualidad estas cifras se encuentran por encima de 75 y 31, respectivamente.

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 (Globocan, 2002), siendo además la principal causa de muerte prevenible actualmente (Silvestri y Spiro, 2006). 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. Sólo el 10% de los pacientes que contraen esta enfermedad sobreviven 5 años después del diagnóstico. (Schiller y cols., 2002).

2.2.1. Incidencia y mortalidad en diferentes países.

La incidencia de esta enfermedad se incrementa globalmente, y las causas al principio eran difíciles de determinar. Existen muchos factores considerados por diferentes autores como responsables, entre los que se encuentra la influenza, con su efecto sobre la mucosa bronquial productor 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 se consideran responsables (Edward , 1946).

Increíblemente en 1946 sólo existía una leve sospecha de la estrecha correlación entre el tabaquismo y el desarrollo del cáncer de pulmón. Estos conceptos cambiaron en 1950 cuando los investigadores ingleses Doll y Hill dieron al mundo su paradigmático artículo sobre el riesgo de esta enfermedad asociado al consumo de cigarrillos (Doll y Hill, 1950). Esto fue seguido por el reporte de los Cirujanos Generales Norteamericanos, en el que recomendaron fuertemente que aquellos que fumaban debían abandonar ese hábito y aquellos que no lo hacían no debían

comenzar (US Department of Health Education and Welfare,1989). A partir de esta publicación ha habido un declinar en la incidencia de esta enfermedad en los países desarrollados, principalmente en Estados Unidos (Jemal y cols., 2010; Thun y cols., 2010). Se señala que la epidemiología está cambiando en diversas partes del mundo: en los países industrializados se declara una tendencia a un declinar de la incidencia en hombres mientras se incrementa en mujeres (Koyi, 2002).

Este comportamiento recibe nuevo énfasis al publicarse el seguimiento dado al trabajo iniciado por Doll y Hill en la cohorte de médicos británicos fumadores publicado en 1950, donde señalan la importancia del seguimiento a largo plazo y revelan el estimado de que los patrones de tabaquismo actuales serán responsables de un billón de muertes en el siglo por el que transitamos (Stampfer, 2004).

En Estados Unidos en el año 2006 fueron diagnosticados aproximadamente 174,470 nuevos casos y 162,460 fallecidos por cáncer de pulmón (12%de la cifra global de cáncer y 28% del total de fallecidos, respectivamente (Jemal y cols., 2007).

Estadísticas más actuales que comparan las tasas de fallecidos entre 1990 al 1991 y 2006 señalan una disminución en la tasa de mortalidad en cáncer de pulmón en hombres; esta disminución la relacionan con una reducción en el consumo de tabaco en los últimos 50 años; sin embargo en las mujeres, en un periodo similar se señala un incremento en la tasa de mortalidad por este tipo de tumor (Jemal y cols., 2010).

En Europa, en el año 2006 hubo un estimado de 334 800 fallecidos debido a cáncer de pulmón, cifra que equivale al 19.7 % del total de fallecidos por cáncer en ese año (Ferlay y cols., 2007).

En Pakistán en el período comprendido entre 1995-97 la tasa de incidencia ajustada a la edad fue de 21,4 y 2,9 por 100 000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente; mientras que de 1998-2002 se incrementó a 25,5 y 4,2 por 100 000 habitantes respectivamente, lo que significa que en un período de 7 años hubo un incremento del 19% en hombres y casi del 100% en mujeres (Bhurgri, 2006).

Las tasas de incidencia más bajas se encuentran en África y Suramérica. En África en 1994 la tasa fue de 5 por 100 000 habitantes lo que se compara a los indicadores encontrados en los Estados Unidos en 1930, es decir, antes del comienzo de la epidemia del cáncer de pulmón (Silvestri y cols., 2006).

En China se diagnosticaron aproximadamente 500 000 nuevos casos durante el año 2005 (Yang y cols., 2005), siendo previsto un incremento sustancial en la tasa de fallecidos en este país. Alrededor de la tercera parte de los fumadores del mundo reside en China, de ahí las cifras de incidencia y mortalidad que exhibe este país (Zhang y cols., 2003).

Debido a los patrones de consumo de cigarrillos se estima que en los países en desarrollo fallecerán más mujeres por cáncer de pulmón que por cáncer de mama (Silvestri, 2006).

2.2.2. Incidencia y mortalidad en Cuba.

En Cuba en el año 2006 ocurrieron 3210 nuevos casos de cáncer de pulmón 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 100 000 habitantes. En el año 2009 fallecieron 5085 personas de ambos sexos por esta enfermedad, con una tasa cruda de 58,7 por 100 000 habitantes en hombres y de 31,7 x 100 000 habitantes en mujeres (Anuario Estadístico, 2009).

El estudio de incidencia de acuerdo a la distribución geográfica en los años 2002-2004 demostró que las provincias de Pinar del Río, y Guantánamo, así como el Municipio de Isla de la Juventud presentaron la mayor incidencia en el país: hubo 19 municipios que exhibieron tasas de 60-80 y de 80-110 x 100 000 habitantes (Registro Nacional de Cáncer, 2007).

En el sexo masculino la mayor incidencia la reportan las provincias del centro y el Municipio Especial Isla de la Juventud. Se destacan en el país 14 municipios con tasas de 80-100 x 100 000 habitantes. En el sexo femenino la mayor incidencia se observó en la provincias de Pinar del Río, Ciudad de la Habana, Guantánamo y el Municipio Especial Isla de la Juventud, con 19 Municipios en que la tasa va desde 40-60 hasta 80-110 por 100 000 habitantes (Registro Nacional de Cáncer, 2007).

En hombres la mayor tasa de mortalidad la exhibieron las provincias de Ciudad Habana, La Habana y Camagüey, con más de 38.5 x 100 000 habitantes (tasa ajustada a la población de Cuba) con 14 municipios en el país que exhibieron una tasa de 80-125 x 100 000 habitantes; mientras en el sexo femenino fueron Pinar del Río, Camagüey, Las Tunas y el Municipio Isla de la Juventud los que exhibieron una tasa de más de 18.6 x 100 000 habitantes con 20 municipios que exhibieron tasa de 40-60 hasta 80-110 x 100 000 habitantes. En los años 1997 al 2004 se observa 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 en los años 1995 al 2004 (Registro Nacional de Cáncer, 2007).

Como puede apreciarse a todo lo largo del país las cifras que se exhiben hacen afirmar una vez más que el cáncer de pulmón es una enfermedad que constituye un problema importante para nuestra sociedad.

2.2.3. Factores etiológicos.

La inmensa mayoría de los cánceres de pulmón se deben a sustancias cancerígenas y promotores tumorales inhalados al fumar cigarrillos. La prevalencia del hábito de fumar en Estados Unidos es de 28% en los varones y de 25% en las mujeres de 18 años de edad o más; 38% de los universitarios consumen cigarrillos (Brawley y Kramer, 2006).

En Cuba según la primera y segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Actividades Preventivas de Enfermedades No Trasmisibles realizadas en 1995 y 2001, respectivamente, en población de 17 años y más en zonas urbanas, la prevalencia de fumadores fue de 36.8% en el 1995 mientras que en el 2001 fue de 31.9% vs (hombres: 48.2% vs 41.4%); mujeres: 26.2% vs 23%), (Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología, 2002; Varona y cols., 2009; Suarez y cols., 2010).

El riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón se eleva unas 13 veces en los fumadores activos y 1.5 veces por la exposición pasiva al humo de tabaco a largo plazo. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que también guarda relación con el consumo de cigarrillos, aumenta aún más el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Existe una relación dosis respuesta entre la tasa de mortalidad por cáncer y la cantidad total de cigarrillos fumados (expresada frecuentemente en la forma del producto “paquetes diarios años”), de forma que el riesgo se incrementa unas 60 a 70 veces en el caso de un hombre que fuma dos paquetes diarios durante 20 años, cuando se compara con un no fumador. Por el contrario, la probabilidad de sufrir un cáncer de pulmón disminuye con el abandono del hábito de fumar pero puede no volver nunca al nivel de los no fumadores. El aumento de la tasa de cáncer de pulmón en las mujeres también se vincula con el aumento del consumo de cigarrillos. Para una misma exposición, las mujeres presentan un riesgo

relativo mayor que los varones (aproximadamente, 1.5 veces mayor), y la aparición de cáncer de pulmón en las personas que nunca han fumado es más probable en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia entre los sexos se debe probablemente a una mayor susceptibilidad a los productos cancerígenos del tabaco en las mujeres (Brawley y Kramer, 2006).

Como medida preventiva son obligados los esfuerzos para conseguir que las personas dejen de fumar. Sin embargo, el abandono del hábito de fumar es extremadamente difícil puesto que existe una poderosa adicción a la nicotina en cuya adicción intervienen elementos biológicos y psicosociales. Se cuenta con diversos métodos para ayudar a los fumadores motivados a abandonar esta adicción, los cuales incluyen asesoramiento, terapéutica conductual, restitución de la nicotina (goma de mascar, parche, atomizador sublingual, inhalador) y antidepresores (bupropión). Sin embargo, estos métodos tienen éxito en sólo 20 a 25% de los individuos en un año. El prevenir que las personas comiencen a fumar es más eficaz, un esfuerzo que debe orientarse a los niños (Brawley y Kramer, 2006).

2.2.4. Alteraciones moleculares.

Diversos estudios de genética molecular han mostrado que las células del cáncer de pulmón han adquirido cierto número de lesiones genéticas, que comprenden la activación de oncogenes dominantes y la inactivación de genes supresores de tumores u oncogenes recesivos (Mina, 2006). De hecho, es posible que las células cancerosas pulmonares deban acumular un gran número de estas lesiones (quizá 20). En lo que respecta a los oncogenes dominantes, estas lesiones comprenden mutaciones puntuales en las regiones codificantes de la familia de oncogenes ras (en especial el gen K-ras en el adenocarcinoma pulmonar) y la amplificación, el reordenamiento o la pérdida de control de la transcripción de la familia de oncogenes myc (c-, N-

y L-myc). En los CPCNP se encuentran alteraciones en c-myc, mientras que en el CPCP se detectan alteraciones en todos los miembros de la familia myc e hiperexpresión de los genes bcl-2, Her-2/neu, y del gen de la telomerasa. Las mutaciones de los genes ras conllevan mal pronóstico en el CPCNP, mientras que en el CPCP la amplificación tumoral de c-myc conlleva un pronóstico similar (Mina 2006).

Existen mutaciones tanto del gen p53 como del rb en más de 90% de los CPCP, mientras que el p53 está mutado en más de 50% y el rb en 20% de los CPCNP. El p16/CDKN2 está alterado en cerca de 10% de los CPCP y en más de 50% de los CPCNP. Los genes rb y p16/CDKN2 forman parte de la misma vía reguladora del ciclo celular, de las fases G1 a S. En la mayoría de los cánceres pulmonares parece necesario que uno u otro de estos elementos haya mutado o que su expresión esté abolida (p. ej., por hipermetilación del promotor). La metilación del promotor adquirida en el tumor es el método más frecuente para inactivar los genes supresores de tumor en el cáncer pulmonar (>10 de estos genes suelen ser afectados). Estos cambios en la metilación inhiben la expresión génica y pueden detectarse en las células tumorales y en las lesiones preneoplásicas Su detección puede mejorar el diagnóstico temprano y la ulterior vigilancia de la enfermedad.

El gran número de lesiones genéticas y epigenéticas demuestra que el cáncer de pulmón, al igual que otros tumores malignos epiteliales frecuentes, es un proceso en múltiples etapas que probablemente implica tanto a sustancias cancerígenas como a promotores tumorales (Morin y cols, 2006).

La prevención puede dirigirse hacia ambos procesos. Las células cancerosas pulmonares producen muy diversas hormonas peptídicas y expresan receptores de estas hormonas que,

pueden actuar estimulando el crecimiento de la célula tumoral de forma “autocrina”. En el humo de tabaco se forman derivados de la nicotina muy cancerígenos. Las células de cáncer pulmonar de todos los tipos histológicos (y aquéllas de las cuales derivan) expresan receptores nicotínicos de la acetilcolina. La nicotina activa las vías de señalización en las células tumorales y normales que bloquean la apoptosis. Por consiguiente, se plantea que la nicotina por sí misma interviene directamente en la patogenia del cáncer pulmonar (Mina 2006).

2.2.5. Clasificación histológica.

El término cáncer de pulmón se utiliza para los tumores que surgen en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquiólos y alveolos). Los mesoteliomas, linfomas y tumores del estroma (sarcomas) son distintos del cáncer pulmonar epitelial (Mina, 2006).

En 1981 la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1981) publicó la actualización de la clasificación histológica del cáncer de pulmón; desde esa fecha se han realizado numerosos progresos en el conocimiento de la histología, la citogenética y la biología molecular de esta enfermedad, por lo que en 2001 se presenta su actualización por la OMS y la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (IASLC) que incluye dos lesiones pre-invasivas: la hiperplasia adenomatosa atípica y la hiperplasia difusa de células neuroendocrinas (Brambilla y cols., 2001).

Existen cuatro tipos celulares principales que abarcan el 88% de las neoplasias pulmonares primarias; se trata del carcinoma de células escamosas o epidermoide, el adenocarcinoma (incluido el bronco alveolar) y el carcinoma de células grandes (también denominado anaplásico de células grandes), los que constituyen el grupo de carcinomas de células no pequeñas y el carcinoma microcítico (también denominado de células pequeñas). El resto son los carcinomas

indiferenciados, los carcinoides, los tumores de las glándulas bronquiales (entre ellos los carcinomas adenoides quísticos y los tumores mucoepidermoides) y tipos tumorales más raros. Los diversos tipos celulares tienen evoluciones naturales y respuestas al tratamiento diferentes, por lo cual el primer paso para un tratamiento apropiado es un diagnóstico histológico correcto realizado por un anatomatólogo experto. En los últimos 25 años, y por razones desconocidas, el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma escamoso como el subtipo histológico más frecuente. Histológicamente el adenocarcinoma forma glándulas y produce mucina, la cual puede ser identificada con el colorante mucicarmin. La clasificación de la OMS divide los adenocarcinomas en: acinar, papilar, bronquiolo alveolar y mucoproducción. El bronquiolo-alveolar es una entidad clínico patológica que surge de los neumocitos tipo II y puede manifestarse como un nódulo solitario periférico, como enfermedad multifocal o a forma neumónica, que se puede diseminar rápidamente de un lóbulo a otro. Todos los estadios del adenocarcinoma se asocian a peor pronóstico que los carcinomas escamosos excepto el T1N0M0 (Huq y cols., 2010).

El carcinoma epidermoide o escamoso guarda una estrecha relación con el hábito de fumar y con el tiempo de exposición. Habitualmente se sitúa en las vías aéreas proximales, progresa desde el estado de metaplasia escamosa a carcinoma in situ. El carcinoma escamoso bien diferenciado contiene perlas de queratina, mientras que el poco diferenciado muestra tinción positiva a keratina. Sus células muestran núcleos grandes e irregulares con una cromatina nuclear compacta y grandes nucléolos; las células se agrupan en sábanas y se observa la presencia de puentes intercelulares (Huq y cols., 2010).

El carcinoma de células grandes es el menos común de este grupo. Se caracteriza por células grandes con nucléolos prominentes y no se identifican ni mucina ni puentes intercelulares.

Muchos tumores identificados previamente como de células grandes resultan ser por Inmunohistoquímica o microscopía electrónica, adenocarcinomas pobremente diferenciados o carcinomas escamosos. Una variante del carcinoma de células grandes es el carcinoma de células grandes neuroendocrino que se asocia al peor pronóstico de esta variedad (Huq y cols., 2010).

El carcinoma de células pequeñas consiste en pequeñas células de cito`plasma escaso, de bordes mal definidos, su núcleo es prominente, de cromatina granular fina y ausencia de nucleolos. Son células redondas, ovaladas o espiculadas. Estas células poseen un índice mitótico elevado. Pueden observarse áreas de diferenciación tipo carcinoma de células no pequeñas, hallazgo más frecuente en autopsias que en especímenes de pacientes aún no tratados. Estos hallazgos apoyan la teoría de que la carcinogénesis pulmonar proviene de una célula madre pluripotencial capaz de diferenciarse siguiendo diferentes patrones (Brenner y cols., 2004; Cobo 2005).

2.3. El carcinoma de células no-pequeñas: tratamiento y supervivencia.

El 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 (Jemal y cols. 2003, 2005).

La cirugía constituye la opción terapéutica con intención curativa, pero sólo un tercio de los casos en el momento de su diagnóstico va a presentarse en un estadio localizado que permita dicho tratamiento (Esteban, 2006). A pesar del esfuerzo quirúrgico muchos pacientes van a desarrollar una recurrencia local o a distancia debido a lesiones no detectables en el momento de la cirugía (Mountain, 1997; Brichard y Lejeune, 2008).

El tratamiento con quimioterapia del CPCP mostró resultados alentadores con incremento significativo en la mediana de supervivencia por lo que a mediados de los años 1980 la atención

se volcó hacia el CPCNP. A partir de entonces se ha observado algún progreso en términos de supervivencia (Silvestri, 2006).

La quimioterapia ha sido ampliamente estudiada en el CPCNP en estadio avanzado con diferentes regímenes terapéuticos, a menudo considerada inefectiva o excesivamente tóxica (Guida y cols 2008)

En el año 1995 el Grupo Colaborativo para el CPCNP publicó un meta-análisis de 52 ensayos clínicos aleatorizados que compararon la primera línea de tratamiento con o sin la adición de quimioterapia. El análisis demostró ventajas en la supervivencia cuando se empleó el cisplatino en todos los regímenes: cirugía, cirugía más radioterapia, radioterapia radical o tratamiento de soporte. Esos resultados fueron estadísticamente significativos aunque el incremento en la mediana de supervivencia fue sólo de 6 semanas (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995)

Para confirmar los beneficios en la supervivencia se generó uno de los mayores ensayos clínicos realizados para investigar el valor de la quimioterapia en la enfermedad avanzada, The Big Lung Trial por sus siglas en inglés, en el que fueron incluidos 1400 pacientes. Este ensayo demostró que la quimioterapia extiende la mediana de supervivencia en 9 semanas lográndose un 9% y 5% de supervivencia a 1 y 2 años respectivamente (Spiro 2004).

En la década de los años 1990 se desarrollaron medicamentos de tercera generación con actividad en el manejo del CPCNP , incluyendo docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, irinotecan y gemcitabina, lo que conllevó a la realización de un gran número de ensayos clínicos evaluando esos agentes solos o en combinación con cisplatino o carboplatino (Isla y cols,2005).

El paradigmático ensayo clínico del ECOG comparó la eficacia de tres regímenes de quimioterapia cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel, y carboplatino-paclitaxel, comparados con cisplatino-paclitaxel. Se demostró que la respuesta global fue similar en todos los regímenes (aproximadamente 19%), y una mediana de supervivencia de 7.9 meses. La supervivencia global a 1 y 2 años fue también similar: 33% y 11%, respectivamente. El régimen de cisplatino-gemcitabina mostró un incremento en la supervivencia libre de progresión, comparado con régimen de cisplatino-paclitaxel (4.2 meses vs 3.4 meses), pero resultó en incremento en la toxicidad renal (Schiller, 2002).

Estos hallazgos fueron confirmados por dos estudios de Japón e Italia, los que mostraron eficacia similar de esas combinaciones, al evaluar tanto el índice de respuesta como la supervivencia (Fossella y cols., 2003; Kubota y cols., 2004).

La principal ventaja que exhibe la quimioterapia moderna está relacionada con un mejor perfil de toxicidad con menos náuseas, vómitos, pérdida de cabello y sepsis por neutropenia febril. De igual forma se describe una mejor calidad de vida en aquellos pacientes que resultan respondedores al tratamiento (Spiro y cols., 2004; Lorigan y cols., 2004).

La quimioterapia es realmente apropiada para pacientes con buen estado general (ECOG 0/1), mientras que puede apreciarse que el índice de respuesta es menor en los pacientes con ECOG 2 siendo más alta la toxicidad en este tipo de pacientes (Pfister y cols., 2004). Actualmente los regímenes de dobletes de platino que incluyen los citostáticos de tercera generación son considerados el estándar de tratamiento de los pacientes con CPCNP con buen estado general (Azzoli, 2009)

El potencial de la quimioterapia para mejorar la supervivencia en los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico está más esclarecido en nuestros días. El meta-análisis del Grupo Colaborativo para el Cáncer de pulmón de células no pequeñas en 1995 sugirió un 5% de ventaja en la supervivencia de los pacientes operados. La mayoría de los estudios realizados se refieren al marco de la quimioterapia adyuvante con régimen de platino (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Varios estudios posteriores confirman este hallazgo, por lo que se ha continuado evaluando la quimioterapia adyuvante, unos con ensayos que incluyen numerosos pacientes y otros con menos, todos se pronuncian a favor de la adyuvancia, después de la presentación de los cinco estudios más grandes con alrededor de 4584 pacientes que mostraron una ventaja significativa en la mediana de supervivencia de un 5,3% a favor de la quimioterapia (Pignon, 2006) Se considera que la quimioterapia será el tratamiento estándar previa a la resección curativa y se mantiene el debate acerca de la utilidad del tratamiento adyuvante en los estadios tempranos (Ia y Ib), sin embargo existe clara evidencia a favor de su uso en los estadios II y IIIa resecables (Esteban, 2009).

Por otra parte, no existe aún claridad sobre el uso en régimen de neoadyuvancia; dos pequeños estudios los apoyan (Rosell, 1994, Roth, 1994), pero uno mayor (Depierre y cols., 2002) no encontró ventajas. Más tarde fue presentado un algoritmo para el manejo de los pacientes en estadio III (Patel y Shrager 2005).

En relación a la edad de presentación, es importante conocer que el 40% de pacientes de cáncer de pulmón son mayores de 70 años, (Johnson, 1996). Existen pocas investigaciones que profundicen en la respuesta a la quimioterapia en la tercera edad, por lo que se hace necesario continuar evaluando este parámetro, ya que los datos que se obtienen hasta el momento

proviene de ensayos en que menos del 10% de los pacientes pertenecen a la tercera edad (Pfister y cols., 2004). Datos más actuales y esperanzadores señalan que en la estrategia de tratamiento de la enfermedad avanzada en este grupo de pacientes se proponen varias opciones: tratamiento de soporte sin quimioterapia, monoquimioterapia con medicamentos de tercera generación, combinaciones con o sin sales de platino y nuevos agentes biológicos (Schrijvers D 2010)

A pesar de los beneficios que aporta la quimioterapia a la enfermedad avanzada, algunos pacientes elegibles no son tratados. Potosky y cols evaluaron los patrones de tratamiento en una muestra de una población de Estados Unidos pertenecientes a diez áreas geográficas (Potosky y cols., 2004). Sólo el 52% de los pacientes recibió el tratamiento recomendado en esos momentos; el índice de tratamientos recibidos disminuyó con el incremento del estadio de la enfermedad. Sólo el 48% y 41% de los pacientes en estadios III y IV respectivamente recibieron el tratamiento recomendado. El índice continuó declinando con el incremento de la edad, aún después de haber sido ajustados factores tales como comorbilidades y estado socioeconómico. Los datos que reflejan estos autores señalan que una proporción sustancial de pacientes no recibe los beneficios derivados de los regímenes de quimioterapia actuales.

Basándose en estos resultados se generó un ensayo liderado por el propio autor (Spiro y cols., 2004) en el que evaluó el reclutamiento de pacientes con cáncer de pulmón avanzado para un ensayo clínico en dos grandes hospitales de Londres, por considerar que la inclusión de este tipo de pacientes en ensayos clínicos aleatorizados es baja. De 688 pacientes evaluados encontró que 274 (38.9%) pacientes con diagnóstico reciente resultaron inelegibles para quimioterapia por razones médicas, relacionadas fundamentalmente con el estado general; 161 (23,4%) no admitidos por razones logísticas, fundamentalmente por haber sido egresados de centros que no

participan en el ensayo clínico. De los 253 potencialmente elegibles sólo el 24,9% aceptó participar en el ensayo clínico, de manera que concluyó en que a pesar del esfuerzo y el tiempo considerables invertidos el 73.5% de los pacientes potencialmente elegibles rechazó la inclusión en el ensayo.

Existen pocos datos disponibles en la literatura sobre el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas en la práctica clínica diaria. El gran volumen de información que se publica está basado en resultados obtenidos en ensayos clínicos, los que se basan en criterios de inclusión estrictos y van dirigidos a una línea de tratamiento determinada, por lo que resultan de gran interés los datos provenientes de un estudio observacional de una serie no seleccionada de pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas avanzado en una única institución por (servicio de Oncología del hospital de Gauting, Alemania) desde julio 2003 al 2007; mostraron la secuencia de las diferentes líneas de tratamiento así como el completamiento de los mismos y datos sobre la pérdida al seguimiento y la supervivencia alcanzada. Sus resultados señalan que la mitad de los pacientes con CPCNP avanzado recibieron tratamiento sistémico en primera, segunda línea y también susecuentes terapias (Zietemann y Duell 2010).

Para el grupo de pacientes que presentan progresión después del tratamiento inicial y que son candidatos a recibir con posterioridad tratamiento de segunda línea docetaxel y pemetrexed se logró un efecto significativo aunque modesto en el control de los síntomas de la enfermedad y en la supervivencia (Gandara y cols., 2000; Hanna y cols., 2004).

2.4. Nuevos blancos terapéuticos en el cáncer del pulmón: El sistema del Factor de Crecimiento Epidérmico.

Los miembros de la familia del EGFR son potentes mediadores del crecimiento y desarrollo normal de las células (Baselga y cols., 2009). El EGFR es una de cuatro proteínas transmembrana homólogas que median la acción de esa familia de factores de crecimiento incluyendo el EGF, el factor de crecimiento tumoral α (TGF α) y las neuregulinas. El EGFR regula el efecto intracelular de ligandos como el EGF y el TGF α . Durante años ha sido conocido que además de la unión del ligando al receptor en su dominio extracelular (ectodominio) existe un incremento en la proporción dimerizada del receptor lo que incrementa la actividad enzimática del dominio intracelular.

El EGFR también interactúa con tres homólogos conocidos: ErbB2 (también llamado Neu o HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4), en una forma dependiente de ligandos para formar heterodímeros (Yarden y cols., 2001; Jorissen y cols., 2003).

La función de señalización del EGFR es controlada por la unión de factores de crecimiento, como el EGF, lo que resulta en la dimerización de la molécula del EGFR o la heterodimerización con otros receptores de la familia del EGFR como el HER2/neu. La familia de los receptores de superficie del EGF está equipada con actividad tirosina quinasa intrínseca, que cataliza la transferencia de γ -fosfato entre el ATP y las tirosinas sobre proteínas blanco. La unión del ligando a su receptor activa sus patrones de señalización, los que a su vez inducen la cascada de procesos que regulan la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular (Altaba y Abraham, 2007).

La fortaleza y duración de las señales intracelulares del EGFR resultan también controladas por la internalización y reciclaje del receptor, que puede ser modulada por la heterodimerización en la superficie celular y por la asociación con señales de moléculas intracelulares.

Los mecanismos de activación del EGFR han sido estudiados por muchos años, sin embargo, aún queda mucho por investigar. Una mayor comprensión de los mecanismos de comportamiento y del potencial de mutaciones oncogénicas del EGFR ayuda en el diseño de nuevas moléculas que antagonizan la acción de las mutaciones o sobre-expresión del EGFR en cáncer (Jorissen y cols., 2003).

2.4.1. Estrategias para bloquear al EGFR.

Teniendo en cuenta el rol biológico del EGFR en la tumorigénesis y su alta expresión en neoplasias de origen epitelial, se han ensayado varias estrategias para interrumpir esta cascada de señalización. Las aproximaciones más importantes incluyen el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio externo del EGFR (Mendelsohn y cols., 2000; Kim y cols., 2001; Baselga y cols. 2002; 2009) y pequeñas moléculas que inhiben la actividad tirosina quinasa y actúan interfiriendo la unión del nucleósido adenosin trifosfato (ATP) al dominio intracelular del receptor (Ciardiello y cols., 2001).

2.4.2. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Cetuximab (Erbix) es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano murino) del tipo IgG1 (Lage y cols., 2003; Hanna y cols., 2006; Rivera y cols., 2008) que posee una alta afinidad por el EGFR al cual se une competitivamente y evita la unión del ligando al receptor, bloqueando su activación. Esta unión se traduce en la internalización del receptor, inhibición de la proliferación

celular, incremento de la apoptosis, reducción de la angiogénesis y freno de invasividad y metástasis (Silvestri y cols., 2005). También produce toxicidad celular dependiente de anticuerpo (Kim y cols., 2009). Se ha probado que incrementa la sensibilidad a la quimioterapia tanto in vitro como en humanos. Cetuximab ha sido estudiado en varios ensayos clínicos en combinación con quimioterapia en primera y segunda línea. Resultados del estudio multicéntrico Fase I/II de Cetuximab en combinación con paclitaxel y carboplatino en pacientes con estadio IV CPCNP demostraron que el tratamiento fue seguro y bien tolerado y encontraron índice de respuesta, tiempo a la progresión y mediana de supervivencia ligeramente superiores a los controles históricos tratados solamente con carboplatino y paclitaxel (Thienelt y cols., 2005). Con posterioridad los autores del estudio Fase III Flex indicaron que la adición de Cetuximab a quimioterapia de régimen de cisplatino vinorelbina en primera línea provocó un modesto incremento en la supervivencia global con incremento en el índice de respuesta en pacientes con CPCNP avanzado que expresan en EGFR (Pirker y cols., 2009; Stinchcombe y cols., 2009). El principal evento adverso que produce este anticuerpo es rash cutáneo grado 2/3.

Bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), y neutraliza a todas las isoformas humanas del vegf-A evitando que interactúen con sus receptores. Actúa bloqueando el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (Gerard y Debruyne, 2009; Dy y Adjei, 2009).

En estudios fase II en CPCNP avanzado recurrente se ha observado un incremento en el tiempo a progresión de la enfermedad y en supervivencia global cuando se combina el anticuerpo con regímenes de platino (Horn y Sandler, 2009). También se han reportado eventos adversos severos incluyendo hemorragia pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón de histología

escamosa. Basado en estos resultados el estudio Fase III ECOG 4599 combinó el Bevacizumab en el mismo tipo de pacientes, pero de histología no escamosa (Stinchcombe y Socinski, 2009).

Figitumimab (CP- 751871) es un potente anticuerpo monoclonal humanizado que selectivamente se une al receptor del factor de crecimiento de insulina (IGF1R), un receptor tirosina cinasa expresado en la mayoría de las células tumorales e involucrado en los mecanismos de mitogénesis, angiogénesis y supervivencia de las células tumorales. Figitumimab impide la unión del factor de crecimiento insulina-like tipo I a su receptor y como consecuencia inhibe el crecimiento tumoral (Cohen y cols., 2005). En un ensayo fase II en primera línea de tratamiento combinado con quimioterapia en CPCNP avanzado se demostró un incremento en el índice de respuesta en los pacientes tratados con la combinación terapéutica en comparación con quimioterapia sola (54% vs 42%) (Karpt y cols., 2009).

2.4.3. Pequeñas moléculas o inhibidores tirosina cinasa.

Además de las investigaciones con los anticuerpos monoclonales han sido investigados dos inhibidores tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR TK) nombrados gefitinib (Iressa) y erlotinib (Tarceva). Ambos agentes se unen competitivamente con el ATP en la hendidura catalítica del EGFR, suprimiendo la autofosforilación del receptor y bloqueando la subsecuente cascada de señales a nivel citoplasmático, por lo que han sido estudiados como monoterapia y en combinación con quimioterapia (Gérard y Debruyne, 2009). Gefitinif ha sido ampliamente estudiado en pacientes refractarios a la quimioterapia (Shah y cols., 2005). Los resultados de los ensayos clínicos fase III INTACT 1-2, TRIBUTE y TALENT que usaron la combinación de gefitinib o erlotinib con quimioterapia no fueron satisfactorios, ya

que cuando se añaden a la primera línea de tratamiento no se obtuvieron ventajas en la supervivencia de los pacientes tratados (Gatzemeier y cols., 2007; Gérard y Debruyne, 2009).

2.4.4. Vacunas en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

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). Esta aproximación terapéutica resulta atractiva porque la célula tumoral es la fuente de antígenos y no requiere del conocimiento previo de un antígeno como blanco a tratar. El uso de estas vacunas de células tumorales ha tenido poco éxito en otras localizaciones como melanoma y cáncer de próstata. En algunos estudios los resultados obtenidos han sido peores para los pacientes tratados en comparación con los controles (Goldman y Defrancesco, 2009). Sin embargo, uno de estos productos ha alcanzado la fase III de desarrollo para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no-pequeñas que es la vacuna alogénica belangenpumatucel-L o Lucanix (Gérard y Debruyne, 2009).

Gvax es una vacuna de células autólogas transfectada con un adenovirus que tiene el gen del GM-CSF. Esta vacuna es paciente específica y requiere de una muestra de tejido tumoral individual para su desarrollo. La manipulación genética induce la secreción de citocinas en el sitio de inyección. Ha sido investigada en un estudio Fase I/II de 43 pacientes con CPCNP (33 con enfermedad avanzada). El perfil de toxicidad fue satisfactorio con reacción local grado I/II, mientras la secreción de GM-CSF se correlacionó con la evolución de los pacientes. Esta vacuna adolece de problemas logísticos, ya que es preparada con tejido propio de pacientes en estadio

avanzado de la enfermedad lo que puede producir una demora desfavorable en el inicio de esta terapéutica (Nemunaitis y Murray, 2006).

Belagenpumatucel (Lucanix) está compuesta por múltiples líneas celulares de CPCNP transfectadas con el gen del factor transformante de crecimiento $\beta 2$ (TGF $\beta 2$) que inhibe la expresión celular del TGF $\beta 2$ haciendo a las células tumorales más inmunogénicas. Lucanix ha sido estudiada en ensayo fase II abierto en pacientes con CPCNP estadios II, III y IV después de la primera línea de tratamiento con quimioterapia. En este ensayo los autores demostraron que no se presentaron eventos adversos significativos. Los pacientes de estadios avanzados que recibieron la dosis mayor presentaron un índice de respuesta mayor y ventajas en la supervivencia a uno y dos años cuando se compararon con los que recibieron dosis menor de tratamiento. Estos resultados permitieron el inicio de un ensayo Fase III (Nemunaitis y cols., 2006).

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.

LBLP25 (Stimuvax). Mucin 1 (MUC1) es una proteína transmembrana expresada en las células epiteliales secretoras que contiene grandes cantidades de azúcares unidos por enlaces de oxígeno. Es expresada en numerosos tipos de cáncer. El MUC1 asociado a tumores es antigénicamente distinto al de las células normales (Nemunaitis y Nemunaitis, 2007). Su expresión se asocia a reducción de la apoptosis, inmunosupresión, resistencia a los quimioterápicos y supervivencia limitada. Stimuvax es una vacuna liposomal que incorpora un adyuvante lipídico y tres lípidos para aumentar la distribución de la vacuna a las células presentadoras. En un ensayo fase II en

pacientes con estadio IIIB/IV CPCNP después de finalizar la primera línea de tratamiento y haber presentado respuesta objetiva o estabilización de la enfermedad LBLP25 fue administrada semanalmente durante 8 semanas en 4 sitios de inyección y con una dosis baja de ciclofosfamida 3 días antes de la vacunación. El tratamiento resultó tolerable, los eventos adversos más comunes fueron: síntomas gripales y reacciones en el sitio de inyección. La mediana de supervivencia fue de 17.4 meses para el grupo vacunado en comparación con 13 meses para el grupo control. Los pacientes en estadio IIIB fueron los de mayor supervivencia (Butts y cols, 2005).

Estos resultados conllevaron a la realización de un estudio Fase III actualmente en curso. Se espera se recluten en este ensayo aproximadamente 1300 pacientes (con estadios IIIA no resecables) que presenten respuesta objetiva o estabilización de la enfermedad después de al menos 2 ciclos de quimioterapia de régimen de platino (Simmons y Magee, 2010).

EP2101 (IDM 2101). Es una vacuna generada para inducir respuesta de linfocitos T citotóxicos contra múltiples epítopes y antígenos tumor asociados. Diseñada para inducir esa respuesta contra cinco antígenos sobre-expresados con frecuencia en el CPCNP: antígeno carcinoembriónico (CEA), proteína p53 (p53), HER-2/neu y antígenos de melanoma MAGE 2 y MAGE 3, que han sido estudiados en ensayos con vacunas previas (Rosenwirth y cols., 2001; Brabender y cols., 2001). Dos ensayos fase I previos demostraron la seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna, por lo que en un ensayo Fase II se incluyeron pacientes con estadio IIIB/IV CPCNP que resultaron HLA positivos vacunados con EP2101 en comparación con HLA negativos que recibieron tratamiento estandar. No encontraron eventos adversos significativos, solo eritema y dolor en sitio de inyección leve. La supervivencia al año fue del 60% y la mediana de supervivencia resultó de 17 meses (Barbe y cols., 2009).

La vacuna Mage-A3 fue diseñada para estimular al sistema inmune para responder al antígeno MAGE A3 (expresado sólo en células testiculares de la línea germinal, este antígeno fue aislado de manera aberrante en células de melanoma. Ensayos fase I en melanoma y CPCNP (Marchand y cols., 2003) dieron la evidencia de que esta proteína es poco inmunogénica por sí misma, por lo que requiere de un sistema de adyuvante para que induzca una respuesta inmune robusta y sostenida (Atanakovic y cols., 2004). Estos autores usaron la proteína Mage3 sola o con adyuvante para inducir células TCD4+ en pacientes con estadios I y II de CPCNP, ya que se requiere de tumores que hayan sido completamente resecaos sin evidencias de actividad tumoral. En la mayoría de los pacientes que recibieron la vacuna combinada con el adyuvante hubo inducción de antígenos contra Mage3 y una 505 presentó respuesta de células TCD4+. Con estos resultados fue evaluada en un estudio Fase II aleatorizado controlado en 182 pacientes estadios Ib y II CPCNP después de haber sido resecao cuyos tumores expresan MAGE A3. A los 28 meses de seguimiento se observó un 27% de incremento del intervalo libre de enfermedad cuando se comparó con el grupo control. Los eventos adversos fueron ligeros (Vansteenkiste y cols., 2007). Con estos resultados se diseñó un ensayo Fase III multinacional que aún está en fase de reclutamiento de pacientes.

Vacuna de células dendríticas. Las células dendríticas poseen todos los elementos necesarios para iniciar y potenciar una respuesta inmune antígeno específica. Los precursores de células dendríticas son obtenidos mediante leucoféresis de un paciente con CPCNP. Se cultivan in vivo y se suministran en forma de vacuna al paciente. En un estudio Fase I fueron generadas células dendríticas de precursores CD14+ que fueron pulsados con cuerpos apoptóticos de una línea celular de CPCNP que sobreexpresó Her2/neu, CEA, MAGE-2. Dieciséis pacientes fueron vacunados. Ningún paciente experimentó eventos adversos serios, demostrando que la vacuna

resultó segura y que presentó actividad biológica al aparecer respuesta antigénica en 11 pacientes. Sin embargo, ensayos posteriores no han demostrado evidencias de efectividad en este tipo de tumor (Hirschowitz y cols., 2004, 2009).

2.5. Nueva arma terapéutica en la inmunoterapia del cáncer del pulmón: La vacuna del EGF.

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 (González y cols 1996).

2.5.1 La obtención de la Vacuna del EGF.

La vacuna estuvo compuesta de EGF humano recombinante obtenido de *Escherichia Coli* y conjugado a la proteína recombinante P64K de la *Neisseria Meningitidis* como proteína transportadora (Figura 1). Para la conjugación se añadió a la mezcla de proteínas glutaraldehído al 0.05% y la reacción duró una hora. Luego el conjugado fue dializado y filtrado en

condiciones estériles. El conjugado final contenía dos moléculas de EGF para cada molécula de P64K.

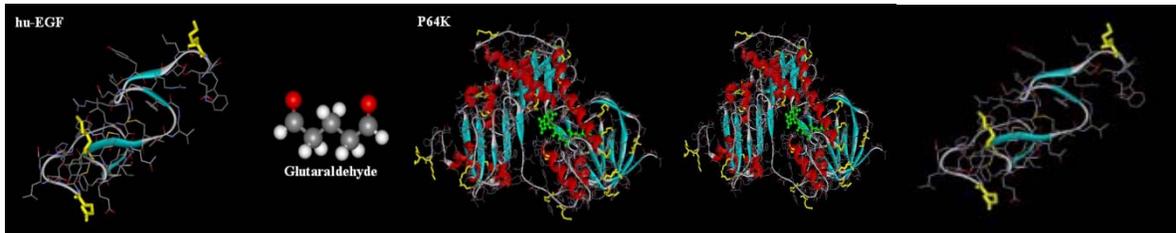


Figura 1: Vacuna EGF Conjugado EGf humano recombinante y la proteína P64.

Para la preparación en la cual se utilizó alúmina como adyuvante, cada dosis de la vacuna EGF fue equivalente a 50 μ g de EGF fue mezclada con 2 mg ~~de alúmina~~ ^{de alúmina}. La adsorción se logró agitando a temperatura ambiente durante una hora en condiciones estériles. Todos los procedimientos se realizaron dando cumplimiento a las Buenas Prácticas de Manufactura. Cuando se usó Montanide ISA51 como adyuvante, éste se mezcló hasta la emulsificación con igual volumen de la vacuna EGF, inmediatamente antes de la inyección (González y cols., 1998).

En un modelo de experimentación animal se evaluó la posibilidad del reconocimiento del EGF propio en ratones y monos (González y cols., 1996). Los ratones produjeron anticuerpos contra el EGF-murino cuando fueron inmunizados con EGF unido a una proteína transportadora o con el EGF humano recombinante. La respuesta inmune mostró memoria inmunológica de isotipo IgG. En los monos también se observó la producción de anticuerpos anti-EGF cuando fueron vacunados con EGF humano conjugado con una proteína transportadora. También se demostró que la inmunización con EGF modifica la biodistribución del EGF inyectado en ratones.

Se realizaron 7 estudios en animales para mejorar de la inmunogenicidad de la vacuna recombinante humana EGF con diferentes proteínas transportadoras y determinar la mejor

formulación. Las proteínas transportadoras estudiadas fueron: toxoide tetánico, la P64 de la *Neisseria meningitidis*, el T3 (anticuerpo monoclonal murino que reconoce al CD3 humano) y el B7 (anticuerpo monoclonal murino que reconoce células B humanas). Los adyuvantes estudiados fueron: el adyuvante incompleto y completo de Freund (AIF/ACF), la alúmina y el Montanide ISA 51 (adyuvante oleoso producido por SEPPIC, Francia). Se estudiaron además diferentes rutas de administración, diferentes esquemas y tratamientos combinados con quimioterapia y/o inmunosupresión (González y cols., 1997, 2002).

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 simple equivalente en humanos de la vacuna adyuvada en Montanide ISA51 (González y cols., 1996).

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 (González y cols., 1998).

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 (Hirschowitz y Yannelli, 2009; Simmons y cols., 2010).

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.

3. MATERIALES Y METODOS.

3.1 Fundamento metodológico

Esta tesis consta de seis investigaciones realizadas sobre el cáncer de pulmón:

- Un estudio descriptivo retrospectivo de los resultados terapéuticos en cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Hospital Hermanos Ameijeiras durante el período del 2 de mayo del 2000 al 30 de junio del 2004
- Ensayo clínico Uso de preparados vacunales con el Factor de crecimiento humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial. Comparación de dos adyuvantes
- Ensayo clínico Uso de preparados vacunales con el Factor de crecimiento humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial. Estudio del efecto del pre-tratamiento con ciclofosfamida.
- Ensayo clínico Uso de preparados vacunales con el Factor de crecimiento humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial. Evaluación de dosis de EGF
- Ensayo Fase II. Uso del preparado vacunal con el Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial en comparación con el tratamiento de soporte

- Ensayo Piloto V: Evaluación del esquema Vacuna-Quimioterapia-Vacuna (VQV), con la vacuna de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), en pacientes con tumores epiteliales de pulmón en estadios avanzados

El diseño metodológico individualizado de los ensayos se muestra en el ANEXO 5

3.1.1 El estudio descriptivo retrospectivo de los resultados terapéuticos en cáncer del pulmón de células no pequeñas en el Hospital Hermanos Ameijeiras.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo desde el 2 de mayo 2000 al 30 de junio 2004 que incluyó a todos los pacientes que fueron asistidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” remitidos desde el área de salud correspondiente u otros centros, por presentar una lesión pulmonar sospechosa de malignidad.

Los pacientes fueron incorporados al Protocolo de estudio de una imagen sospechosa de malignidad pulmonar establecido en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” desde el año 1992. Este protocolo consta de una base de datos donde se registraron los resultados de los estudios imagenológicos, endoscópicos y de laboratorios Clínico y Anatomía Patológica, los que permitieron ubicar anatómicamente la lesión, determinar la extensión de la misma y su relación con órganos vecinos o a distancia, así como precisar el tipo histológico. Estos elementos fueron requisitos indispensables para determinar el estadio de la enfermedad al diagnóstico, teniendo en cuenta el Sistema Internacional TNM de la American Joint Committee on cancer AJCC (Mountain, 1997). En el año 2009 la Union Internationale Contre le Cancer y el American Joint Committee on Cancer publicaron la séptima edición de la clasificación TNM de los tumores malignos del pulmón que entró en vigor un año después de su publicación (Rami-Porta, 2009).

Otros parámetros que se registraron fueron el estado general del paciente (ECOG o Karnosky), la edad, sexo, enfermedades concomitantes y la exposición tabáquica.

Una vez concluidos los estudios de rigor se realizó la evaluación multidisciplinaria de cada paciente, con la participación de médicos especialistas en neumología, cirugía torácica, oncología y radioterapia los que con los elementos obtenidos procedieron a establecer la estrategia terapéutica en base al tipo histológico, estadio y pronóstico.

En los pacientes con CPCNP, teniendo en cuenta el estadio, el estado general y las comorbilidades asociadas, se determinó que aquellos que se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad (Ia-IIb) y IIIa resecable y que podían ser sometidos a tratamiento quirúrgico, se les aplicara esta conducta terapéutica. Los pacientes con estadios IIb-IIIa recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia de régimen de platino, de acuerdo a los estándares internacionales (Esteban y cols., 2006). Aquellos pacientes en esos estadios de la enfermedad, pero que no fueron candidatos a cirugía, recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia de régimen de platino, al igual que los pacientes que fueron diagnosticados en estadios avanzados IIIb y IV.

El tiempo de supervivencia fue calculado desde el diagnóstico. En el caso de los respondedores al tratamiento oncoespecífico se midió también la supervivencia libre de progresión.

Los datos de fecha de defunción fueron confirmados en la historia clínica de seguimiento o de hospitalización en el caso de defunción hospitalaria o a través del servicio de Registro de Defunciones del Ministerio de Salud Pública.

3.2. Los ensayos clínicos piloto con la vacuna del EGF en cáncer del pulmón de células no- pequeñas.

3.2.1. Selección de pacientes.

Se realizaron tres ensayos clínicos pilotos con los objetivos de estudiar la toxicidad e inmunogenicidad de la vacuna del EGF, explorar diferentes adyuvantes, dosis y esquemas de inmunización. Estos tres primeros ensayos clínicos pilotos fueron consecutivos y en los mismos se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, confirmado cito histológicamente, en estadíos IIIb o IV, que progresaron luego del tratamiento inicial o que no fueron candidatos a ninguna otra modalidad terapéutica. Los pacientes se incluyeron en los ensayos si habían recibido la última terapia oncoespecífica al menos 4 semanas antes de la vacunación y si la expectativa de vida de los pacientes era mayor de 3 meses o más. Otros criterios de inclusión fueron que los pacientes estuvieran en el rango de edades comprendido entre los 18 a 80 años, que el estado físico general de los mismos, de acuerdo a los parámetros de la OMS, fuera grado 0-2, que las funciones renales y hepáticas, al igual que los parámetros hematológicos y de química sanguínea estuvieran dentro del rango de valores normales, que las mujeres no estuvieran embarazadas ni lactando, que no se hubiera detectado la presencia de un segundo tumor ni comorbilidades en fase de descompensación y que no tuvieran una historia de hipersensibilidad a proteínas.

Todos los pacientes consintieron de forma voluntaria y por escrito a recibir este tratamiento.

3.2.2. Esquema de tratamiento.

En el primer ensayo clínico piloto fueron incluidos veinte pacientes, que fueron aleatorizados para recibir la vacuna del EGF adsorbida con Alúmina (10 pacientes) o emulsificada con

Montanide ISA51 (10 pacientes). La vía de administración de la vacuna fue intramuscular. Los pacientes recibieron dosis de 50 µg de EGF los días 0, 7, 14, 21 y 51 como tratamiento base y se re-inmunizaron a la caída de los títulos de anticuerpos.

En el segundo ensayo clínico piloto, 20 pacientes adicionales fueron aleatorizados de forma similar, pero todos ellos recibieron una dosis previa de ciclofosfamida (200 mg por m²) tres días antes de la primera inmunización, basándose en las propiedades inmunomoduladoras propias de este agente: La ciclofosfamida ha sido ampliamente estudiada, comprobándose que la respuesta de anticuerpos aumenta si es precedida de una dosis de este medicamento, además causa una disminución selectiva de la población de células T supresoras e inducción de Interferon tipo 1 dando como resultado aumento de la linfoproliferación promoviendo en los linfocitos T un fenotipo de memoria (Man y cols, 2002; Terando y Mulé, 2003; Ghiringhelli y cols, 2004). El esquema de inmunización fue igual al del primer ensayo piloto.

En el tercer ensayo clínico piloto 43 pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis simple de la vacuna EGF (dosis equivalente a 71 µg de EGF) o una doble dosis (equivalente a 142 µg de EGF) los días 0, 7, 14, 21 y 51 como tratamiento base y luego continuaron re-inmunizándose mensualmente, siempre que mantuvieran un estado clínico favorable.

Se establecieron como criterios de interrupción del tratamiento toxicidad severa e inaceptable, empeoramiento de las condiciones clínicas o solicitud del paciente.

Los pacientes que recibieron una o más dosis de la vacuna fueron evaluables de la toxicidad y de los resultados clínicos. Fueron evaluables inmunológicamente los pacientes que recibieron al menos 4 dosis de la vacuna EGF.

Los protocolos de los ensayos clínicos pilotos fueron aprobados por los Comités de Ética Institucionales y por la Agencia Regulatoria Cubana (CECMED).

3.2.3. Evaluación de los pacientes y toxicidad.

Se realizó un examen físico exhaustivo a cada paciente antes de la administración del producto y luego cada 6 hrs. durante las primeras 24 hrs. post-tratamiento. A continuación, se practicó el examen diariamente durante el periodo de hospitalización de los pacientes, que fue de al menos 72 hrs. después de la administración de la vacuna.

Adicionalmente se realizaron exámenes complementarios de hematología y bioquímica sanguínea en los siguientes tiempos: pre-inclusión en el protocolo, una semana después y luego cada mes durante el tiempo de seguimiento de los pacientes. Se realizaron los siguientes exámenes complementarios: hemoglobina, conteo de leucocitos, plaquetas, proteínas totales, glucosa, albúmina, TGP, TGO, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina y urea.

La toxicidad fue valorada de acuerdo a la escala de la Organización Mundial de la Salud (Cooper, 1993; Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos versión 3.0 2003).

El estado general (PS) fue evaluado de acuerdo a los criterios del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

3.2.4. Control concurrente no-aleatorizado.

Por razones de trámites regulatorios, hubo un lapso de tiempo entre los ensayos clínicos consecutivos con la vacuna del EGF. Durante este tiempo intermedio los pacientes recién diagnosticados que cumplían los criterios de inclusión fueron tratados con los procedimientos estándar, de acuerdo con las buenas prácticas médicas y la estandarización terapéutica que se

lleva en el servicio por lo que fueron considerados como grupo control. Esos pacientes se monitorizaron de manera similar a los pacientes que se incluyeron en los ensayos clínicos. Aunque estos pacientes no constituyeron un control aleatorizado concurrente si fueron un buen grupo de comparación al ser pacientes consecutivos no escogidos tratados en la misma fecha y en el mismo servicio, por el mismo equipo médico bajo el mismo régimen de estandarización terapéutica.

3.3. El ensayo Fase II: Uso del preparado vacunal con el Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial en comparación con el tratamiento de soporte

3.3.1. Selección de pacientes.

Para evaluar el efecto terapéutico de la vacuna EGF se realizó un ensayo clínico Fase II aleatorizado, abierto ya que por asuntos regulatorios no se nos permitió utilizar el adyuvante de esta vacuna como placebo por las características oleosas del mismo

El objetivo principal de este ensayo fue la evaluación de la supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento con la vacuna EGF en comparación con un grupo control. Como objetivo secundario se evaluó la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna del EGF. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron similares a los utilizados en los tres primeros ensayos clínicos pilotos consecutivos (acápite 3.2.1), pero se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios IIIB-IV con enfermedad medible de acuerdo a los criterios de Evaluación de Tumores Sólidos (RECIST), que ya habían recibido la primera línea de tratamiento oncoespecífico.

Fueron reclutados 80 pacientes desde abril del 2002 hasta junio del 2004. El seguimiento duró 24 meses. El protocolo clínico fue aprobado por los Comités de Ética de los centros involucrados y por la Agencia Nacional Regulatoria de Control de Medicamentos (CECMED). Los resultados del ensayo fueron validados por un Comité de Expertos Independiente.

3.3.2. Esquema de tratamiento.

Veintiocho días después de haber finalizado la primera línea de tratamiento los pacientes fueron aleatorizados para ser incluidos en el grupo de vacuna EGF o en el grupo control. La aleatorización fue realizada centralmente a través del sistema de aleatorización simple validado (ASAL) versión 1.2.

Los pacientes del grupo de la vacuna EGF recibieron una dosis baja de ciclofosfamida (200mg/m²), 3 días antes de la primera inmunización. La vacuna EGF fue administrada adyuvada en Montanide ISA51 en los días 1, 7, 14, 28 y a continuación mensualmente.

Los pacientes del grupo control recibieron sólo el mejor tratamiento de soporte, al igual que los pacientes vacunados en el momento en que fuera necesario.

Los criterios de interrupción del tratamiento con la vacuna EGF fueron los mismos mencionados en el acápite 3.2.2

El ANEXO 6 muestra el esquema de tratamiento; los ANEXOS 7 y 8 muestran la indicación y cumplimiento del tratamiento de acuerdo a la estandarización terapéutica del servicio de Oncología del HHA.

3.3.3. Evaluación de los pacientes y toxicidad.

La evaluación de los pacientes se realizó a la inclusión y después cada 4 semanas, e incluyó examen físico y toma de muestra de sangre para estudios de laboratorio clínico: (Hemoglobina, leucocitos totales, plaquetas, transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), fosfatasa alcalina, creatinina sérica). Los estudios imagenológicos (radiografía de tórax, ultrasonido del abdomen y tomografía axial computarizada del tórax) se realizaron al inicio y luego cada 3 meses para evaluar la respuesta clínica de acuerdo a RECIST.

La evaluación de la toxicidad se realizó como se describió en acápite 3.2.2

3.4. La optimización del esquema terapéutico con la vacuna del EGF.

Ensayo Piloto V. Evaluación del esquema Vacuna-Quimioterapia-Vacuna (VQV), con la vacuna de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), en pacientes con tumores epiteliales de pulmón en estadios avanzados

3.4.1. Selección de pacientes.

En este ensayo se utilizó la vacuna EGF por primera vez en pacientes vírgenes de tratamiento, vacunándose antes y después de la primera línea de quimioterapia.

Se incluyeron 20 pacientes portadores de CPCNP en estadios IIIB/IV, con un estado físico general 0-1. El resto de los criterios de inclusión fueron iguales a los mencionados en el acápite 3.2.1.

3.4.2. Esquema de tratamiento.

Los pacientes recibieron una dosis de 200 mg/m² de ciclofosfamida 3 días antes de la primera inmunización y a los tres días se les administraron dos dosis de 200 µg de la vacuna EGF

adyuvada en Montanide ISA51, con un intervalo de 15 días entre ellas. La vacuna se administró en 4 sitios de inoculación, en las 2 regiones deltoideas y en ambas regiones glúteas, por vía intramuscular. El día 32 se inició la quimioterapia con el régimen de cisplatino 100 mg/m² y vinblastina 6 mg/m² día 1 cada 21 días hasta completar de 4 a 6 ciclos de tratamiento. Transcurridas 4 semanas del último ciclo, se administró nuevamente una dosis de ciclofosfamida y luego de tres días se reiniciaron las inmunizaciones con igual dosis de la vacuna de EGF a intervalos mensuales, mientras no existieran cambios desfavorables en el estado clínico del paciente. El tratamiento radiante se administró a criterio del investigador clínico.

El ANEXO 9 muestra la indicación y cumplimiento del tratamiento de acuerdo a la estandarización terapéutica del servicio de Oncología del HHA.

3.4.3. Evaluación de los pacientes y toxicidad.

La evaluación de los pacientes se realizó a la inclusión, luego de finalizar el tratamiento con quimioterapia y después cada 3 meses e incluyó examen físico, toma de muestra de sangre para estudios de laboratorio clínico: (Hemoglobina, leucocitos totales, plaquetas, transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), fosfatasa alcalina, creatinina sérica) y estudios imagenológicos (radiografía de tórax, ultrasonido del abdomen y tomografía axial computarizada del tórax)

La evaluación de la toxicidad se realizó como se describió en acápite 3.3.3.

3.5. Pruebas de laboratorio especiales para la evaluación de la respuesta a la Vacuna EGF.

3.5.1. Respuesta de anticuerpos anti-EGF.

Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes antes y durante el tratamiento. Las muestras de sangre fueron incubadas durante 30 minutos a 37°C y luego durante una hora a 4°C. Posteriormente fueron centrifugadas a 3500 rpm durante 10 minutos y los sueros así obtenidos fueron conservados a -20°C para su utilización posterior.

El título de anticuerpos contra el EGF humano en los sueros se midió a través de un método inmunoenzimático (ELISA) previamente reportado (González y cols., 1998), y que se describe a continuación. Las placas de ELISA (MaxiSorp, Nunc) fueron recubiertas por una hora a 37°C con 10 µg/mL de EGF en solución tampón carbonato-bicarbonato 100 mM, pH 9,6. Luego de bloquear las placas con solución salina tamponada con fosfato (SSTF) conteniendo 1% de suero de las diferentes diluciones de los sueros de los pacientes y se incubaron una hora a 37°C. Posteriormente las placas se lavaron con SSTF-Tween 20. Luego, se añadieron a los pozos 50 µL de un suero de chivo anti-inmunoglobulinas humanas conjugado a la enzima fosfatasa alcalina (Sigma) y se incubó 1 hora a 37°C y luego de un nuevo ciclo de lavados, se adicionaron 100 µL/pozo de la solución sustrato, consistente en 1 mg/mL de p-nitrofenilfosfato (Sigma) en solución tampón dietanolamina, pH 9,8. La absorbancia del producto de la reacción enzimática fue medida a los 30 minutos de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, en un lector de ELISA (Organon Teknica) a 405 nm. Como control negativo se utilizó una mezcla de sueros de donantes sanos. Se definió el título de anticuerpos contra el EGF como la máxima dilución sérica que produjo valores de absorbancia mayores que el blanco más tres desviaciones estándar.

La respuesta de anticuerpos se consideró positiva (seroconversión) cuando los títulos de anticuerpos fueron como mínimo dos veces mayores que los valores obtenidos por los correspondientes sueros preinmunes a la misma dilución. Adicionalmente, los pacientes se clasificaron como Buenos Respondedores (GAR) cuando la respuesta inmunológica alcanzó títulos de anticuerpos $\geq 1:4000$ y fueron al menos 4 veces mayores que los valores pre - inmunización. En el ensayo piloto de la combinación terapéutica con quimioterapia de primera línea se introdujo el término de Super-Gar (super buen respondedor, sGAR) para aquellos que alcanzaron títulos por encima de 1:64000.

Se consideraron Poco Respondedores (PAR) aquellos pacientes con respuesta positiva pero que no llega a 1:4000 (González y cols., 1997; Ramos y cols., 2006). Para comparar la magnitud de la respuesta de anticuerpos se utilizó la media geométrica de los títulos de anticuerpos.

3.5.2. Inmunodominancia de la respuesta de anticuerpos.

Para identificar los epitopos del EGF reconocidos por los sueros pre-inmunes e inmunes de los pacientes se utilizó un método de ELISA, similar al descrito en el acápite 3.3., pero las placas de ELISA se recubrieron con 3 péptidos que representan zonas diferentes de la molécula de EGF: N-terminal (1 a 14), Lazo B (15 a 33) y Lazo C (34 a 46), tal y como se reportó previamente (González y cols., 2002). Los valores de densidad óptica obtenidos en sueros de donantes sanos, utilizados como controles negativos, fueron extraídos de los obtenidos para cada péptido en los sueros de los pacientes.

3.5.3. Inhibición de la unión del EGF al Receptor.

Se ensayaron muestras de sueros de los pacientes inmunizados para evaluar su capacidad de inhibición de la unión entre el EGF y su receptor. Para esto se utilizó un ensayo de radio marcaje

de competencia, descrito previamente (García y cols., 2008) en el que células A431 ($2,0 \times 10^5$ células) fueron pre-incubadas con diluciones 1:100 de los sueros por 30 minutos a 37°C . Posteriormente, las células fueron incubadas con 100,000 cpm de EGF humano marcado con yodo 125 (EGFh-I125) ($61,5 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$) durante una hora a temperatura ambiente. Después de lavar las células, se midió la cantidad total de EGFh-I125 unido a las membranas celulares utilizando un contador de emisiones gamma automático (Wallac, Turku, Finlandia). La inhibición de la unión con un exceso de EGFh no radioactivo fue usada como control positivo del ensayo. En el ensayo piloto 5 se realizó la comparación de la capacidad de inhibición antes de las inmunizaciones, durante la quimioterapia y después de la misma.

3.5.4. Concentración de EGF en suero.

La concentración de EGF en suero se midió a través de un sistema ELISA comercial (Quantikine, R&D). Se estableció un valor de corte arbitrario de 168 pg/ml (la mitad del valor medio en sujetos sanos) para clasificar a los pacientes según la extensión de la reducción del EGF en el suero.

3.6. Métodos estadísticos.

Las características demográficas de los pacientes, las características de la enfermedad y los datos de seguridad fueron analizados usando métodos descriptivos. Las diferencias de proporciones para las variables cualitativas fueron estimadas mediante la prueba exacta de Fisher para las tablas de contingencia (2×2) o por la prueba de Chi-cuadrado para el caso de variables de más de 2 categorías. Las comparaciones entre las medias de los títulos de anticuerpos fueron realizadas utilizando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando la comparación fue entre dos grupos o a través de la prueba de Kruskal-Wallis cuando la

comparación se realizó entre más de dos grupos. Las estimaciones de los tiempos de supervivencia se realizaron a través del procedimiento de Kaplan-Meier y fueron comparadas usando la prueba no paramétrica de Log-rank. La correlación entre las variables fue estimada por el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman en cada grupo estudiado. Todos los análisis fueron realizados usando el programa estadístico SPSS para Windows, Versión 11.5.1 (en Español) y la versión 4.0 de Graph Pad Prism.

4. RESULTADOS Y DISCUSION.

4.1. Caracterización general de los pacientes de cáncer del pulmón del Hospital Hermanos Ameijeiras en el periodo 2000-2004.

Para una investigación sobre el posible aporte de la Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer del pulmón en Cuba, debemos comenzar con una caracterización de la “línea de base”: ¿de dónde partimos? ¿Cuáles son las características clínicas actuales del cáncer del pulmón en Cuba, las prácticas de tratamiento y sus resultados?

Por ello, comenzaremos el capítulo de “RESULTADOS” con un estudio retrospectivo de lo que ha sucedido con el cáncer del pulmón en nuestro servicio entre los años 2000 y 2004. En la sección 4.2 se describirán los resultados del estudio retrospectivo en carcinoma de células no-pequeñas. Con esta base como punto de referencia, luego las secciones 4.3, 4.4 y 4.5 estarán dedicadas a estudios clínicos de una nueva vacuna terapéutica, la vacuna del EGF, presentando primero los ensayos “piloto” que nos dieron información sobre seguridad e inmunogenicidad, luego el ensayo fase II aleatorizado que permitió identificar ventajas de supervivencia para los

pacientes vacunados y finalmente un ensayo de optimización que introduce un esquema combinado de vacuna y quimioterapia, buscando aumentar la respuesta de anticuerpos.

El universo de pacientes evaluados fue de 496 de los que se obtuvo confirmación cito/histológica del diagnóstico en 415, lo que equivale al 84%. En 81 pacientes (16%), aunque contábamos con los criterios clínico-radiológicos no se logró la confirmación histológica del diagnóstico de neoplasia pulmonar (Figura 2).

El índice de confirmación histológica en nuestra serie resultó alto, y compara favorablemente con lo reportado por otros autores (Bhurgri y cols., 2006; Zieteman y Duell 2010). En aquellos pacientes en los que no se obtuvo confirmación histológica fue muy poco probable que recibieran un tratamiento oncológico activo. (Bhurgri y cols., 2006).

Por lo antes expuesto, podemos señalar que en nuestro estudio la proporción de pacientes elegibles para tratamiento se encuentra en concordancia con lo reportado por otros autores en el manejo del cáncer de pulmón (Bhurgri y cols., 2006).

Veamos en más detalle cuales fueron las causas de la no-confirmación del diagnostico.

Las características demográficas de los pacientes se reflejan en la Tabla 1.

Nótese en la 4^a columna las características de aquellos pacientes en los que no se pudo obtener confirmación histológica. La edad media fue de 64 años (rango 30-86), ligeramente superior al resto. Es interesante el dato de que 10 de estos pacientes se encontraban por debajo de los 50 años.

Observamos un predominio en el sexo masculino (56%) así como de los estadios avanzados (64, % en estadios IIIB/IV). Se observó deterioro funcional significativo dado por estado general (PS) en categoría 3 en el 93,8% de los pacientes sin confirmación lo que es señal de que una

proporción importante de pacientes acude al hospital después de haber transcurrido mucho tiempo de haberse iniciado los síntomas, lo que se semeja a lo expresado por autores que coinciden en haber encontrado demora en el tiempo entre el inicio de los síntomas, el comienzo de las investigaciones y el diagnóstico de cáncer de pulmón (Herrera y cols., 2007; Valdés y cols., 2010).

En nuestros pacientes el deterioro de las condiciones generales de los enfermos y la presencia de diseminación metastásica explican su exclusión para tratamiento específico (Dische y cols., 1996; Zietemann y Duell, 2010).

Además pudo observarse que el 63% y el 37% presentaron una y más de una comorbilidad, respectivamente. Este índice de comorbilidades resultó superior al encontrado en el resto de los pacientes estudiados (Tabla 1).

Estos elementos apoyan el criterio de que todos los pacientes con sospecha clínica de cáncer de pulmón deben ser remitidos a la mayor brevedad a un servicio donde puedan ser atendidos de

Hacemos referencia nuevamente a la Tabla 1 donde se resumen las características demográficas de la muestra global (496) de pacientes estudiados.

Esta es una población de una edad promedio de 59 años, muy próxima a la reflejada por el Anuario estadístico de Salud Pública (Anuario Estadístico, 2008), en que refleja que en el año 2006 la mayor proporción de pacientes se encontró en el grupo de edad de 60 y más años en ambos sexos. Nótese que esta edad promedio es casi 20 años inferior a la esperanza de vida al nacer en Cuba, lo que nos indica que el cáncer del pulmón tiene un peso importante entre las causas que limitan el incremento de nuestra esperanza de vida.

En relación al género en esta serie el 63% fueron hombres encontrándose una relación hombre/mujer de 1.7/1.

Un tercio de los pacientes se encontraron en estadios tempranos (I/II) mientras que el 70%, es decir, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadio localmente avanzado o metastásico, lo que indica que en esta serie el problema principal es el cáncer de pulmón no reseable, como señalan grupos de trabajo relacionados con esta enfermedad (Wakelee y cols., 2006; von Plessen y cols., 2008.).

Fueron evaluadas una o varias condiciones médicas tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, tumor maligno previo, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus, que pudieron aparecer solas o asociadas. Se puede observar que en los pacientes portadores de carcinoma de células no pequeñas el 30.5% y el 7% presentaron una o más de una comorbilidad respectivamente, mientras que los carcinomas de células pequeñas presentaron comorbididades del 32% y 10% respectivamente. Entre las comorbididades observamos un predominio de la EPOC, seguido de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica (Tabla 2).

Cuando se compara con el subgrupo de pacientes que no obtuvieron confirmación histológica de la enfermedad se observa que en estos la proporción de enfermos con más de dos comorbididades fue mayor (37%). Estudios de otras poblaciones de pacientes encontraron en una serie de 711 pacientes portadores de CPCNP y CPCP el 35.7% exhibió una comorbilidad mientras 11,4% presentaron dos (De Ruyscher y cols., 2009)

De los 415 pacientes con confirmación histológica 347 (84%) fueron clasificados como CPCNP, mientras que 68 (16%) como CPCP. Del diagnóstico histológico depende que se tomen las

decisiones terapéuticas correctas, las que resultan diferentes para cada uno de estos tipos histológicos de cáncer de pulmón (Mina, 2006).

El CPCNP constituye la histología predominante en esta enfermedad, siendo alrededor del 80% de todos los casos (Ginsberg y cols., 1992), mientras que el CPCP se presenta en un 20% de todas las formas de cáncer de esta localización (Cobo y cols., 2005; American Cancer Society 2005; Pallarés y cols., 2006). No todas las series estudiadas reflejan similares proporciones: el estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras entre los años 1997-2000 incluyó 155 pacientes con diagnóstico de CPCNP (77,1%) y 46 pacientes con CPCP (22,9 %) (Morales y cols., 2009). Estudios más recientes señalan que a nivel mundial la incidencia del CPCP va declinando en los últimos años (National Cancer Institute SEER, 2002). También se señala un 81% para CPCNP y un 19% para el CPCP, por lo que los hallazgos de nuestra serie no discrepan con los criterios más actuales (De Ruyscher y cols., 2009).

4.2. El estudio descriptivo retrospectivo del cáncer del pulmón de células no-pequeñas.

4.2.1. Caracterización demográfica.

En los 347 pacientes la edad media al diagnóstico fue de 59,4 años, la edad extrema más alta se observó en el grupo que no recibió tratamiento (86 años). Sin embargo, el 51% de los pacientes fue menor de 60 años; 64 de ellos (18.4%) contaban al diagnóstico con menos de 50 años. En una serie de 201 pacientes diagnosticados en nuestro hospital en la última década del siglo pasado se encontró un 23% de pacientes menores de 50 años (Morales y cols., 2009).

Se plantea que la edad de frecuencia máxima del cáncer pulmonar está entre los 55 y 65 años (Minna, 2006), pero algunos autores señalan que la faz del cáncer de pulmón está cambiando con

el tiempo, con un incremento en el número de personas jóvenes diagnosticadas (Martin y cols., 2006) incluso por debajo de los 40 años (Subramanian y cols., 2010).

Todos nuestros pacientes fueron evaluados para las distintas modalidades terapéuticas, dándoles la oportunidad de recibir el tratamiento óptimo de acuerdo a los parámetros establecidos en el servicio. La edad avanzada en sí misma no contraindica la prescripción de un tratamiento específico (Depperman, 2001; Langer y cols., 2002).

El 66,3% de los pacientes correspondió al sexo masculino con 33,7% del sexo femenino. En los tres grupos de pacientes (agrupados según el tratamiento recibido) se observó una distribución similar, sin significación estadística ($p= 0,932$). El índice hombre-mujer equivale a 2/1, encontrándose al mismo nivel que en países desarrollados (US Health Service, 2001). Ya a finales de los años 90 pudo observarse en nuestro hospital una relación estrecha en cuanto al sexo: (65,2% de hombres y 34,8% de mujeres (Morales y cols., 2009).

El análisis de acuerdo al color de la piel reveló un predominio en blancos en los pacientes con y sin confirmación histológica equivalente a un 76% lo que no se desvía significativamente del porcentaje general de blancos de la población cubana que es superior al 65%.

En relación al hábito tabáquico el 92% de los pacientes fueron fumadores y de ellos 82 (44,3 %) fumaron durante más de 30 años. Estos datos reafirman el conocimiento sobre el comportamiento de la adicción al tabaco de manera global: se plantea que el 90% de los pacientes con cáncer de pulmón fuma cigarrillos de forma activa o ha fumado en el pasado (Alberola y Juan, 2000; Esteban y cols., 2006; Mina, 2006).

El estado general difirió de forma significativa en relación a los grupos que recibieron distintos tratamientos. Entre los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia la mayoría

(84,9%) se presentó con estado general 1 y 2. En el grupo que no recibió tratamiento el 88,2% se presentó con estado general 3 y 4 que son los de peor validismo y capacidad funcional más limitada. En los operados la mayoría (84,9%) se encontraba con estado general correspondiente a 1. Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p= 0,000$) (Tabla 3).

No hubo diferencias significativas en otras características de los pacientes de acuerdo a los distintos grupos de tratamiento, excepto en el estado general.

4.2.2. Distribución por estadio de la enfermedad.

Se evaluó la presentación por estadios al diagnóstico y se encontró que 87 pacientes (25,6%) se diagnosticaron en estadios Ia-IIb y 56 (16,1%) en estadio IIIa. El resto de los pacientes se encontraron en estadios IIIb y IV (40% y 18% respectivamente) (Tabla 4).

La proporción de pacientes en estadios IIIb/IV (59%) al diagnóstico reafirma el concepto de que el problema del cáncer de pulmón radica en la enfermedad avanzada (von Pleesen y cols., 2008).

4.2.3. Indicación y cumplimiento del tratamiento.

En la Figura 3 se muestra la distribución de los pacientes de CPCNP según las posibilidades terapéuticas al momento de su presentación.

Doscientos sesenta y dos pacientes no fueron candidatos a tratamiento quirúrgico por encontrarse en estadio de enfermedad avanzada o por presentar contraindicaciones a dicha conducta; de ellos ciento ochenta y cinco (70,5%) recibieron inicialmente la indicación de quimioterapia, mientras que en 77 pacientes (29,4%) se consideró por decisión médica que existían contraindicaciones para recibir tratamiento sistémico debido a que el 80% de ese grupo se presentó al diagnóstico con un deterioro importante de su capacidad funcional (ECOG 3) y de ellos 52 pacientes (67,5%) eran portadores de comorbilidades que incidieron en la decisión de

sólo administrar tratamiento de soporte; además se apreció una mayor distribución hacia los estadios IIIB/IV, (51 pacientes para un 66%) (Tabla 5).

En el grupo de 185 pacientes cuyo tumor no fue resecable que recibieron tratamiento con quimioterapia la mayoría se presentó en estadios IIIB/IV (153 pacientes para un 82,7%), se destaca entre estos pacientes una mayor proporción en estadio IIIB, este hallazgo no guarda relación con lo que señala la mayoría de los autores que consideran la enfermedad metastásica como la más frecuente. Paccagnella y cols (2006) en una serie de 324 pacientes encontraron 113 (34.8%) en estadio IIIB y 211 (65,2%) en estadio IV; Gatzemeier y cols, (2007) reportaron de un total de 1170 pacientes portadores de CPCNP, 34% de estadio IIIB y 66% de estadio IV. Este hallazgo constituye una variable en la que es necesario profundizar en estudios futuros

A los pacientes que calificaron para recibir tratamiento sistémico les fue planificado el régimen de cisplatino 100 mg/m² IV día 1 y vinblastina 6 mg/m² IV día 1 cada 21 días. Ciento veintisiete pacientes (68.6%) recibieron 400 mg/m² de cisplatino, mientras que los 58 restantes (31,4%) recibieron entre 100 y 300 mg/m² de cisplatino Fue administrado un total de 604 ciclos de quimioterapia, 508 en los que recibieron tratamiento completo y 96 ciclos a aquellos que interrumpieron el tratamiento. Las principales causas por las que no completaron el tratamiento fueron: deterioro del estado general y toxicidad en 18 pacientes (31%) respectivamente y progresión de la enfermedad en 16 pacientes (27,5%) (Tabla 6).

Como se trata de probabilidades acumulativas, la conclusión es que solamente el 48% de los pacientes cuya opción terapéutica era la quimioterapia, pudo recibir un tratamiento completo lo que significa que el tratamiento estándar de la quimioterapia llegó a menos del 50% de los pacientes diagnosticados.

La cirugía representa el tratamiento curativo de elección para este tipo de tumor diagnosticado en estadio local no avanzado (Esteban y cols., 2006), pero sólo un tercio de los pacientes de nuestra serie pudo ser beneficiado con esta conducta terapéutica.

Varios grupos han reportado que alrededor del 60% de los pacientes con CPCNP se diagnostica con enfermedad localmente avanzada o con metástasis a distancia, lo que queda subsumido en el término “enfermedad avanzada”, es decir, estadios IIIB/IV (Spiro y Porter., 2002; Socinsky y cols., 2003; Pfister y cols., 2003; von Plessen y cols., 2008). En Estados Unidos alrededor del 55% de los CPCNP se diagnostican en estadios IIIB/IV (Scrump y cols., 2005). En nuestra serie la proporción de pacientes diagnosticados en estadio avanzado resultó superior a lo que reportan otros autores, este hallazgo apoya el criterio del cáncer de pulmón avanzado como un problema principal de salud en nuestro país.

La proporción de pacientes que no recibió tratamiento específico no difiere de lo reportado por otros autores. Potosky y cols. (2004) señalaron que de un 41% a 48% de estadios III y IV, respectivamente, recibieron el tratamiento recomendado. En este estudio la proporción de pacientes tratados disminuyó con la edad avanzada, las comorbilidades asociadas y el estado socio-económico de la población de pacientes incluidos. Spiro y Porter (2002) en un estudio de 364 pacientes con CPCNP clasificados para recibir quimioterapia sólo el 65% recibió el número de ciclos prescritos, mientras que el 35% restantes no completó debido a muerte durante el tratamiento (n= 31), toxicidad (n=20), a solicitud del paciente (n=16), progresión (n=15), decisión clínica (n=7). Estos autores invocan para estos bajos índices de tratamiento factores étnicos, socioeconómicos y maritales. El grupo colaborativo LACE en un análisis de 5 grandes ensayos clínicos de régimen de cisplatino invocan la toxicidad como causa principal de interrupción del tratamiento planificado (Pignon y cols., 2008)

4.2.4. Toxicidad y Respuesta al tratamiento con quimioterapia.

La toxicidad se manifestó fundamentalmente con náuseas, vómitos, leucopenia y elevación de los valores de creatinina y en la mayoría de los pacientes fue considerada ligera a moderada (grados I-II) según CTC. Dieciocho pacientes presentaron ototoxicidad, mientras que cincuenta y cinco presentaron manifestaciones clínicas de neuropatía periférica (Tabla 7). Solamente 5 pacientes interrumpieron el tratamiento por toxicidad grado IV. Esas toxicidades presentadas se corresponden al tipo de combinación de quimioterapia que recibieron nuestros pacientes.

Se consideraron evaluables los pacientes que recibieron al menos tres ciclos de quimioterapia, que para este análisis resultaron 95 pacientes en estadio IIIb y 30 en estadio IV.

Diez pacientes (6,4%) lograron respuesta objetiva. Estos pacientes habían recibido el tratamiento completo, siendo el caso del estadio IV en remisión completa un paciente que presentó al diagnóstico una lesión en el lóbulo superior derecho y una metástasis única en el lóbulo inferior; ambas lesiones desaparecieron con el tratamiento. La mayor proporción de pacientes logró estabilización (41,8%). El 50% de los pacientes en estadio IV progresó; de ellos 8 habían recibido cuatro ciclos y siete 3 ciclos. Considerando aquellos pacientes que presentaron respuesta objetiva conjuntamente con los que estabilizaron se observó un 48% de control de la enfermedad (Tabla 8).

Menos del 50% de los pacientes logró control de la enfermedad.

El índice de respuesta objetiva alcanzada por nuestros pacientes resulta bajo cuando se compara con los regímenes de base de platino introducidos en los últimos años. Schiller y cols. (2002) en 1155 pacientes encontraron un 19% de respuesta objetiva cuando compararon la utilización de cisplatino-paclitaxel con cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel y carboplatino-paclitaxel.

Paccagnella y cols (2006) reportaron 52% y 70,8% de control de enfermedad al comparar régimen de paclitaxel-carboplatino con platino-paclitaxel-gemcitabina, respectivamente.

Nuestros pacientes recibieron un régimen que aunque de base de cisplatino, no utilizó un doblete de los más usados en la actualidad. En esta serie el cisplatino fue acompañado de vinblastina en todos los casos.

No obstante, se debe tener en cuenta también que la nuestra es una serie no-seleccionada, que incluye todos los pacientes que ingresaron al Servicio en la etapa de estudio. En este sentido, nuestro estudio puede considerarse una investigación clínica de alta resolución (Booth y cols., 2008, Tsimberidou y cols., 2009. Muchas cifras publicadas en la literatura corresponden a ensayos clínicos, en pacientes seleccionados, y sus cifras de respuesta no son directamente extrapolables a la población real de pacientes (Potosky y cols., 2004).

4.2.5. Análisis de la supervivencia.

La mediana de supervivencia alcanzada por los pacientes operados fue de 75,20 meses. En estos pacientes la supervivencia a un año y a cinco fue del 92% y 55% respectivamente. De acuerdo con el análisis realizado por la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (IASLC) el índice de supervivencia a 5 años teniendo en cuenta el estadio patológico usando el sistema de estadiamiento de AJCC es de un 73% para el estadio IA, de 58% para el Ib, de 46% para el IIa, 36% para el IIb y 24% en estadio IIIa (Rami-Porta y cols. 2007).

Cuando se analizan los pacientes portadores de tumores inoperables en nuestro estudio la supervivencia a un año fue de un 26% para los tratados y de un 4% para los no tratados. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados fue de 8,43 meses, mientras que para los no

tratados fue de 3,93 meses, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.000$, Tabla 9). Los pacientes tratados sobrevivieron significativamente más que los no tratados.

En el análisis realizado por Spiro, éste describió diferencias en la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia y los no tratados 8 meses y 5,7 meses respectivamente, con una supervivencia al año de 29% y 10% respectivamente.

La mediana de supervivencia de los 185 pacientes tratados fue de 8,43 meses (IC 7,34; 8,79) y la supervivencia media, de 11,8 meses (IC 9,58; 12,98), considerada desde el diagnóstico, mientras que, desde el fin de la quimioterapia, la supervivencia media fue de 8,52 meses (IC 6,90; 10,14).

La supervivencia alcanzada en el estadio IA, fue de 15,93 meses (1 solo caso) y en el IIB y IIIA fue 22,41 meses (IC 95% 15,37; 29,45) y 16,03 meses (IC 95% 11,65; 20,40), respectivamente (Tabla 10). En esta descripción el número tan reducido de pacientes no permitió realizar un análisis estadístico.

De acuerdo con la edad promedio de nuestros pacientes, se establecieron 2 grupos de edades: menores de 60 años y mayores de esa edad. La supervivencia media encontrada en ambos grupos fue de 10,30 vs. 7,60 meses ($p= 0,606$), respectivamente, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

La supervivencia de los pacientes inoperables tratados con quimioterapia difiere según el estadio de la enfermedad. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 8,4 meses. Al referirnos a los estadios IIB/IV se aprecia la mediana de supervivencia de 7,60 meses y 5,60 meses, respectivamente (Tabla 10).

Se observó tendencia a una mayor supervivencia en las mujeres (12,35 meses vs. 10,08 meses), pero tampoco existió diferencia estadísticamente significativa. ($p= 0,28$). Un análisis reciente de

todos los ensayos de ECOG sobre CPCNP en estadio avanzado conducidos desde 1981 al año 2000 reveló una ventaja en la supervivencia en las mujeres en comparación con los hombres (hr o índice de riesgo: 0.862 $p < 0.0001$ (Wakelee y cols., 2006). El ensayo ECOG 1594 aleatorizó 1207 pacientes para recibir uno de cuatro diferentes regímenes de dobles de platino, en el que no se encontraron diferencias en términos de respuesta o supervivencia. Esta equivalencia en eficacia permitió a los autores combinar toda la población de pacientes y realizar el análisis por cohorte de pacientes según género para respuesta, toxicidad y supervivencia. El índice de respuesta fue similar en hombres y mujeres, pero la mediana de supervivencia resultó significativamente mayor en mujeres que en hombres, aunque las mujeres presentaron mayor toxicidad en términos de náuseas, vómitos y trastornos neurosensoriales (Wakelee y cols., 2006). En nuestro estudio tampoco encontramos diferencia significativa en la supervivencia entre los distintos grupos raciales ($p = 0,3129$).

Al analizar la supervivencia con respecto al hábito de fumar encontramos que 52 pacientes expuestos al tabaco durante menos de 30 años tuvieron una supervivencia de 11,66 meses (IC95% 9,62; 13,7) en comparación con los de mayor exposición que fue de 9,18 (IC95% 7,39; 10,97), diferencia esta que no resultó estadísticamente significativa.

Para los pacientes en estadio IV se estudió la correlación entre el número de sitios metastáticos y la supervivencia. Los enfermos que presentaron un solo sitio metastático ($n = 25$) tuvieron una supervivencia media de 10,63 meses (IC95% 5,16; 16,10) mientras que los que tenían más de un sitio metastático sobrevivieron 5,38 meses ($n = 77$). No hubo diferencia significativa.

En relación con las enfermedades comórbidas, observamos que los pacientes que no presentaban ninguna enfermedad o aquejados de una sola, sobrevivieron 10,78 meses (IC95% 8,96; 12,61)

mientras que los que padecían más de una presentaron una supervivencia de 7,12 meses (IC95% 5,22; 9,01) diferencia que resultó significativa ($p= 0,02$).

De acuerdo con el PS, encontramos diferencias significativas de supervivencia ($p= 0, 0030$) entre los pacientes que presentaban un PS 1 cuya supervivencia fue de 10,9 meses (IC95% 8,20 13,60) y los de PS 2 que fue de 5,61 meses (IC95% 4,20 6,72) (Figura 4).

Dando continuidad al concepto de que el problema del cáncer de pulmón en esta serie radica en los estadios avanzados pasamos a analizar la supervivencia presentada por los estadios IIIB y IV, donde se observó la mediana de supervivencia fue de 7,6 meses (IC 95% 6,60; 8,60) y 5,6 meses (IC 95% 4,99; 6,61), respectivamente (Tabla 10). Se encontró diferencia significativa al comparar la supervivencia entre los dos estadios ($p= 0,003$). En los estadios IIIB/IV la mediana de supervivencia alcanzada no dista de lo reportado por otros autores (Treat y cols., 2003).

Cuando se realizó el análisis de la supervivencia en relación al cumplimiento del tratamiento se determinó que en los pacientes que sólo recibieron entre 1 y 3 ciclos la mediana de supervivencia fue de 5,03 meses mientras que los que recibieron tratamiento completo (4 a 6 ciclos) tuvieron una mediana de 10 meses y este resultado fue estadísticamente significativo (Tabla 11).

En el análisis de la supervivencia de los pacientes según su respuesta a la quimioterapia se determinó que los que alcanzaron respuesta objetiva tuvieron una supervivencia de 9,79 meses (IC 95% 4,71; 14,87), mientras que los de enfermedad estable fue de 4,61 meses (IC 95% 3,77; 5,45) ($p= 0, 027$), lo que resultó estadísticamente significativo.

Cuando se compara la supervivencia de los pacientes donde se obtuvo control de la enfermedad con la de aquellos que progresaron se observó que la mediana de supervivencia resultó de 8,9

meses y de 6 meses respectivamente. Hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que obtuvo control de la enfermedad (Tabla 12).

Schiller 2002 en un estudio multicéntrico en que compararon cuatro regímenes de dobletes de platino encontró una mediana de supervivencia de 7,9 meses, con una supervivencia al año de 33%. El índice de respuesta hallado estuvo entre 17 y 21%; la mediana de supervivencia fue de 7,8, 8,1, 7,4 y 8,1 meses para los distintos grupos de tratamiento.

Resumiendo, en nuestra serie se observó una mediana de supervivencia de 8.43 meses para los pacientes no operados, siendo para los estadios IIIB y IV de 7.60 y 5.60 meses respectivamente.

Los principales factores asociados a la supervivencia fueron, el estadio, las comorbilidades y el estado general (PS); en los estadios IIIB y IV el control de la enfermedad, es decir los que presentaron respuesta objetiva y estabilización al tratamiento, fue un factor asociado importante.

4.3. Primeras experiencias en Cuba con la Vacuna del EGF: Los “ensayos clínicos piloto”.

Durante los últimos diez años en el Centro de Inmunología Molecular se ha estudiado el efecto de la vacunación contra el EGF. En animales de experimentación ha sido demostrado que puede inducirse una respuesta de anticuerpos contra el EGF y que esa respuesta se correlaciona con la supervivencia en animales con tumores inducidos que expresan el EGFR (González y cols 1996; 1997).

Nuestro servicio se incorporó a los estudios clínicos de esta vacuna desde sus primeros ensayos en el año 1998. La experiencia clínica con la vacuna EGF comenzó con un pequeño ensayo clínico piloto (ECP1) que incluyó a 10 pacientes con tumores de origen epitelial en estadio avanzado no candidatos a otro tratamiento específico que recibieron dos dosis de la vacuna EGF.

En ese estudio se demostró que la vacuna resultó segura e inmunogénica (González y cols 1998), lo que permitió que se continuara avanzando en la investigación clínica en el CPNCP, por su mayor frecuencia y mortalidad en Cuba y por la alta expresión del EGFR en estos tumores. Más de 80 pacientes fueron vacunados en una serie de tres ensayos clínicos consecutivos, en los cuales se exploraron diversos adyuvantes, dosis y esquemas de vacunación. En este capítulo se presentan los datos agrupados de una serie de 83 pacientes, con el objetivo principal de evaluar la correlación entre inmunogenicidad y supervivencia y determinar la consistencia de los hallazgos de estudios previos en relación a la inmunogenicidad y la seguridad.

4.3.1. Diseño de los ensayos piloto.

El universo de pacientes evaluados fue de 83 pacientes con diagnóstico de carcinoma de células no pequeñas en estadios IIIB/IV, que habían finalizado tratamiento específico y no eran candidatos a otra opción terapéutica, fueron incluidos en 3 ensayos clínicos numerados a continuación del primero ensayo realizado en el Hospital Cimeq en el año 1992 (ECP); los nuestros son numerados por ECP2, ECP3, ECP4.

En el primer ensayo 20 (ECP2) pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con la vacuna EGF, adsorbida a alumina en 10 pacientes y emulsificada en montanide ISA51 en 10 pacientes. En el segundo ensayo (ECP3) se administró la misma dosis de la vacuna a veinte pacientes y se compararon los mismos adyuvantes pero se introdujo el pre-tratamiento con ciclofosfamida, mientras que en el tercero (ECP4) el adyuvante fue alúmina, comparándose una dosis simple con doble dosis de la vacuna en cuarenta y tres pacientes (Tabla 13).

4.3.2. Población estudiada.

En los 83 pacientes incluidos la edad media fue de 58.8 años; el 81% correspondió al sexo masculino y el 19% al femenino. La mayor proporción de pacientes se presentó a la inclusión con estado general igual a 1 (69%); el 52% correspondió al estadio IV de la enfermedad; la mayoría de los pacientes (54,4%) había recibido tratamiento con quimioterapia sola o combinada con radioterapia o habían sido operados, aunque el 31% recibió como única opción terapéutica el tratamiento con la vacuna EGF (Tabla 14).

4.3.3. Respuesta al tratamiento: Toxicidad e Inmunogenicidad.

La vacunación fue bien tolerada. Los eventos adversos provocados por la inmunización fueron considerados entre leves y moderados de acuerdo a los criterios de la OMS, y fueron fundamentalmente: dolor en el sitio de inyección (11%), temblores (23%), escalofríos (17%), náuseas (16%), cefalea (21%), oleadas de calor (11%) y fiebre (16%); todos estos síntomas desaparecieron después de ser medicados con el tratamiento estándar. Los pacientes del ECP3 presentaron además artralgia y astenia de igual gradación; los pacientes del ECP2 presentaron hipertensión arterial y los del ECP4 presentaron además de hipertensión arterial anorexia e hiperestésias.

Se comprobó la existencia de algún título de anticuerpos naturales contra el EGF en todos los pacientes antes de la vacunación (valor basal). La media geométrica basal de los pacientes fue de 1:224. Como se señaló en las anteriores publicaciones (González G. y cols. 2002) los anticuerpos naturales son EGF específicos en el sentido de que pueden ser bloqueados en el suero añadiéndoles EGF.

Después de la vacunación con EGF el 83% de los pacientes inmunizados doblaron al menos los títulos basales de anticuerpos anti-EGF y 49% incrementaron los niveles basales hasta 4 veces con los títulos >1:4000 siendo considerados GAR.

En los pacientes que mostraron seroconversión el valor medio del título máximo de anticuerpos fue 1:4000 y la media geométrica fue de 1:3954 (rango 1:100-1:400 000) El comportamiento de los datos de inmunogenicidad en cada ensayo están descritos en la Tabla 15.

El Montanide como adyuvante y el pre-tratamiento con ciclofosfamida incrementaron significativamente la inmunogenicidad. Más del 90% de los pacientes presentaron seroconversión.

Los pacientes vacunados usando Montanide ISA51 como adyuvante presentaron un mayor porcentaje de seroconversión y de GAR, así como un incremento del valor máximo de la media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-EGF ($p < 0,05$).

Los pacientes tratados con ciclofosfamida antes de la inmunización presentaron un incremento del valor máximo de la media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-EGF $p = 0,05$.

Esos resultados mostraron una tendencia no significativa en los estudios publicados por separado, pero en este análisis del pool de ensayos clínicos se logró significación estadística. La tendencia a un incremento en la respuesta de anticuerpos en los pacientes vacunados con altas dosis no alcanzó significación estadística en esta serie.

Al correlacionar a los GAR con el estado general se encontró que el 70% correspondió a aquellos que se presentaron con PS=0, 52% para aquellos con PS=1 y 17% para aquellos pacientes con PS=2 se evidenció mejor respuesta inmunológica en los pacientes con mejor estado general (Tabla 16).

La correlación entre respuesta inmunológica y estado general resultó estadísticamente significativa.

Al correlacionar los títulos de anticuerpos con otras variables como edad, sexo, estadio clínico y tratamiento previo, no se observó que alcanzaran significación estadística.

La respuesta inmune fue de corta duración. Después de la última dosis de vacunación en el período de inducción los títulos de anticuerpos comenzaron a disminuir en un período de tiempo entre 2.64 ± 1.89 meses. Después de la caída de los títulos, la reinmunización provocó la recuperación de los títulos hasta niveles similares a los alcanzados durante la fase de inducción, sin producir el efecto de incremento de la respuesta característico de muchas vacunas anti-infecciosas (Figura 5).

La reinmunización a la caída de los títulos de anticuerpos provocó recuperación de los títulos alcanzados.

4.3.4. Respuesta al tratamiento: análisis de la supervivencia.

Dentro del grupo de pacientes vacunados, la mediana de supervivencia alcanzada por los que presentaron seroconversión fue de 8,37 meses; cuando se compara con aquellos que no lograron levantar títulos de anticuerpos para ser considerados como seroconversión la mediana de supervivencia fue de 3,5 meses. La mediana de supervivencia alcanzada por los buenos respondedores fue de 8,37 meses, mientras para los poco respondedores fue de 8,07 meses, lo que añade una ventaja adicional en la supervivencia a los GAR (Tabla 17, figura 6).

Aunque estos ensayos clínicos no fueron diseñados para evaluar el efecto de la vacunación sobre la supervivencia, se pudo obtener una evaluación preliminar de ese efecto comparando la supervivencia de los pacientes vacunados con un grupo control concurrente (aunque no

aleatorizado) evaluados en el mismo servicio de la autora, de acuerdo a los requisitos establecidos por el Protocolo de diagnóstico y tratamiento del Servicio de Oncología. La edad como variable única no presentó impacto en la supervivencia. Sin embargo, cuando se compara con el grupo control se pudo apreciar que existe una diferencia significativa entre los vacunados menores y mayores de 60 y los controles de similares grupos de edad (Tabla 18).

Los pacientes vacunados sobrevivieron significativamente más (mediana 8,0 meses) que el control concurrente (mediana 4,53 meses). ($p=0,000$, prueba de log rank). Esta ventaja en supervivencia continúa siendo evidente dentro del subgrupo de pacientes con índice de estado general 0 (vacunados 8,23 vs no vacunados 4,2 ($p=0,000$, prueba de log rank).

Los pacientes vacunados presentaron mayor supervivencia que los controles no concurrentes.

En resumen, los tres ensayos clínicos “piloto” previamente analizados confirmaron lo que fue demostrado en la preclínica sobre la seguridad e inmunogenicidad. Se logró respuesta de anticuerpos provocando solo toxicidad limitada; se destaca la no evidencia de síntomas de autoinmunidad.

Además se señaló el hallazgo de auto-anticuerpos específicos contra el EGF que existe en humanos previo a la vacunación. La inmunogenicidad de la vacuna fue consistentemente evidenciada a través de diferentes adyuvante y diferentes dosis, así como con la introducción de dosis previa de ciclofosfamida. Otro hallazgo consistente fue la correlación entre la respuesta inmune y la supervivencia, y la tendencia a una mayor supervivencia en un nicho de pacientes: los menores de 60 años, además de observarse una mayor supervivencia de los pacientes vacunados en comparación con un control no concurrente.

4.4. Efecto de la Vacuna EGF en la supervivencia de los pacientes: El ensayo clínico Fase II aleatorizado: Uso del preparado vacunal con el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de pulmón de origen epitelial.

La evidencia sugestiva de efecto de la vacuna en la supervivencia, obtenida en una comparación con un control no concurrente, debió ser verificada en un ensayo clínico Fase II aleatorizado en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón en estadio avanzado. El ensayo que presentamos en esta sección se hizo con el objetivo de evaluar el efecto de la inmunización con la vacuna EGF después del tratamiento de primera línea en comparación con un grupo control concurrente; la inmunogenicidad y la seguridad fueron objetivos secundarios de este estudio.

4. 4.1 Diseño del ensayo.

Se trata de un Ensayo Clínico Fase II aleatorizado abierto, que evaluó de la supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento con la vacuna EGF en comparación con un grupo control así como la evaluación de la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna del EGF.

Se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas; dichos pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir vacuna EGF o tratamiento de soporte. Todos los pacientes habían finalizado la primera línea de tratamiento que consistió entre 4 y 6 ciclos de quimioterapia de régimen de platino al menos 4 semanas antes de entrar en el estudio. El tratamiento con radiaciones fue administrado según criterio médico a 36 pacientes.

Después de la revisión por el Comité Independiente de Expertos seis pacientes fueron considerados no evaluables debido a que 4 no cumplían con los criterios de inclusión y 2 renunciaron a participar en el estudio después de la aleatorización, antes de iniciar el tratamiento.

4.4.2 Población estudiada.

La muestra en estudio estuvo constituida por 80 pacientes. La edad media fue de 55.5 años, encontrándose la edad extrema más alta de 78 años. El 74% de los pacientes correspondió al sexo masculino. El análisis respecto al color reveló un predominio en blancos con un 78% de los pacientes incluidos. La evaluación en relación al estado general reveló que la mayor proporción se encontró en el estado general PS 1 en ambos grupos. Con relación al estadio de la enfermedad el 62,5% correspondió al estadio IIIB y el 37,5% al estadio IV. Se observó que el 38% de los pacientes eran portadores de carcinoma escamoso. Todos los pacientes recibieron tratamiento con régimen de cisplatino, mientras sólo el 45% recibió tratamiento con radiaciones. Hubo una distribución homogénea de todos los parámetros en ambos grupos (Tabla 19).

No se apreciaron diferencias significativas en las características de ambos grupos de tratamiento.

Todos los pacientes finalizaron el tratamiento con quimioterapia al menos cuatro semanas antes de entrar en el ensayo.

Treinta y dos por ciento de los pacientes presentaron respuesta objetiva, observándose que sesenta y nueve por ciento de ellos lograron control de la enfermedad (Respuesta Objetiva + Estabilización) como respuesta al tratamiento de primera línea (73,3% del grupo de vacunados y 65% del grupo control, mientras que el 30,5% de los pacientes se encontraban en progresión de la enfermedad a la inclusión. La mayor proporción de pacientes presentó respuesta a la quimioterapia previamente administrada (Tabla 20).

Nótese que los resultados terapéuticos en esta serie de pacientes son superiores a los reportados en el estudio retrospectivo descrito en la sección 4.2, lo cual llama la atención tratándose de pacientes aproximadamente similares (igual diagnóstico histológico y distribución de estadios), que recibieron quimioterapia similar. Esta comparación ilustra el hecho de que, aun en condiciones de terapéutica aproximadamente equivalentes, los resultados de los pacientes dentro de los ensayos clínicos suelen ser mejores que los obtenidos fuera de estos. En opinión de la autora este resultado puede estar relacionado con los criterios de inclusión establecidos para los pacientes de ensayos clínicos los cuales no fueron aplicados a los pacientes en la práctica habitual. Ello indica por una parte el beneficio que podemos obtener de la extensión del ensayo clínico, pero también indica el peligro implícito en comparar tratamientos nuevos contra series históricas no concurrentes, pues tales comparaciones pueden inducirnos a resultados “falsos positivos”.

4.4.3. Respuesta al tratamiento: Toxicidad, Inmunogenicidad y efecto en la depleción de EGF.

Al analizar la toxicidad al tratamiento con la vacuna EGF los eventos adversos presentados por nuestros pacientes fueron clasificados como grado 1 (ligero) o 2 (moderado) acuerdo a CTC v 3.0 se resumen en la Tabla 21. No se observaron eventos adversos grado 3/4 relacionados con la administración de la vacuna. Fueron fundamentalmente fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, temblores, cefalea, artralgia, astenia, dolor en el sitio de inyección, rash acneiforme, todos excepto náuseas fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes vacunados. Un paciente presentó un rash acneiforme en dos ocasiones, clasificado como ligero. Se manifestó en forma de pápulas aisladas en la cara que desaparecieron espontáneamente. Este evento no había sido observado en los ensayos clínicos previos (González y cols., 1998; González y cols., 2003;

Ramos y cols., 2006). No se observaron diferencias en los parámetros hematológicos y de química sanguínea entre ambos grupos.

Se evaluó la respuesta de anticuerpos anti-EGF en 69 pacientes (37 vacunados y 32 controles). No pudo realizarse en 11 pacientes: 7 por fallecimiento en menos de dos meses después de la inclusión y cuatro pacientes del grupo control rechazaron la realización de extracciones de sangre tan frecuentes.

Cincuenta y un por ciento de los pacientes vacunados presentaron respuesta equivalente al criterio de GAR, mientras que no lo fue ningún paciente del grupo control. Todos los evaluados de este grupo resultaron PAR mientras de los vacunados el 48,6% lo fue. En los pacientes vacunados el por ciento de GAR fue superior al de PAR como se muestra en la Tabla 22.

Para una mejor clasificación de los pacientes de acuerdo a los niveles de concentración del EGF sérico se estableció un valor de corte de 168 pg/ml. Este parámetro fue medido en 48 pacientes. En los pacientes vacunados el 64,3% presentó valores de concentración del EGF inferiores al valor de corte establecido, mientras que en el grupo control sólo se observó en el 17,6%. Esta respuesta es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Dentro de los pacientes vacunados se encontró que sólo el 35,5% de los pacientes presentó una concentración superior al valor de corte (Tabla 23). Por tanto, la vacunación redujo la concentración del EGF sérico.

Al analizar la respuesta de anticuerpos y la concentración sérica del FCE se observó una correlación inversa entre el título de anticuerpos y la concentración del EGF sérico en los pacientes vacunados la cual resultó estadísticamente significativa (Figura 7A), mientras que en el grupo control esta correlación no se evidenció (Figura 7B).

En 18 pacientes se evaluó la capacidad de inhibición de la unión del EGF a su receptor (13 vacunados y 5 controles). El suero de 11 pacientes (76.9%) tomado al menos 3 meses después de la primera inmunización inhibió la unión del EGF a su receptor (Figura 8).

El suero de 13 pacientes que resultaron Buenos Respondedores fue expuesto contra 6 péptidos diseñados previamente para cubrir las diferentes regiones de la molécula de EGF para evaluar la inmunodominancia de la respuesta de anticuerpos inducida por la vacunación. Antes de la vacunación existen anticuerpos en la respuesta natural para todos los péptidos, sin embargo después de la vacunación pudo observarse la respuesta de anticuerpos focalizada al péptido de la región central de la molécula, que se corresponde al lazo B, que es la región que se corresponde con el sitio de unión del EGF a su receptor (García y cols 2008) (Figura 9)

4.4.4. Respuesta al tratamiento: análisis de la supervivencia.

Cuando se comparan los pacientes vacunados con los controles se aprecia que el grupo vacunado logró una mediana de supervivencia de 6,47 meses, mientras que el grupo control sobrevivió 5,33 meses ($p=.098$, prueba log Rank) (Figura 10).

Los pacientes vacunados que respondieron a la primera línea de tratamiento presentaron una mediana de supervivencia de fue de 11,57 meses mientras que para los controles que respondieron fue de 6,77 meses. (Tabla 24).

La mediana de supervivencia alcanzada por los pacientes que resultaron GAR fue de 11,7 meses, mientras que para los PAR fue de 3,6 meses. Para el grupo control fue 5,33 meses. Los pacientes vacunados que alcanzaron una reducción de la concentración del EGF sérico por debajo de 168 pg/ml alcanzaron una mediana de supervivencia de 13 meses; los pacientes que no alcanzaron esa reducción lograron una mediana de supervivencia 5,6 meses (Tabla 25).

La mayor inducción de títulos de anticuerpos anti-EGF se asoció a una mayor supervivencia, al igual que la deprivación sérica del EGF. Se observó una correlación muy significativa entre la disminución de la concentración sérica del EGF y la supervivencia.

Cuando los pacientes se estratificaron de acuerdo a la edad (Tabla 26, Figura 11), se apreció que en los pacientes menores de 60 años vacunados la mediana de supervivencia alcanzada fue de 11,57 meses, mientras que para los controles fue de 5,33 meses, lo que resultó estadísticamente significativo ($p=0.0124$). En el subgrupo de pacientes mayores de 60 años no hubo diferencia significativa entre los pacientes vacunados y los controles ($p=0.4382$). La edad no tuvo influencia significativa dentro del grupo control.

La supervivencia al año fue equivalente al 67% para todos los pacientes vacunados y un 33% para el grupo control. La supervivencia al año para el subgrupo de pacientes menores de 60 años fue equivalente al 75% de los vacunados y 25% de los controles.

Para el grupo de pacientes menores de 60 años la supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes vacunados que en los controles

En esta serie otros parámetros como estado general (PS), histología y estadio no influyeron en la supervivencia.

4.5. Optimización del esquema terapéutico con la vacuna del EGF: El ensayo Piloto V para la evaluación del esquema Vacuna-Quimioterapia-Vacuna en pacientes con tumores epiteliales de pulmón en estadios avanzados.

La evidencia preclínica y los ensayos clínicos descritos en las secciones precedentes indicaron que la vacunación con EGF puede producir ventaja de supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar, y que esta ventaja de supervivencia se asocia con altos títulos de anticuerpo anti-EGF producidos por esta vacunación. Se impone por tanto buscar nuevos esquemas de vacunación que obtengan títulos mayores. Para ello exploramos incremento en las dosis, multiplicidad de los sitios de vacunación y una combinación terapéutica que intercala la quimioterapia dentro del esquema de vacunación, con vacunaciones antes y después de la quimioterapia.

Previamente se había demostrado que el incremento de la dosis induce mayor título de anticuerpos sin que se haya observado mayor toxicidad (Ramos y cols., 2006). Adicionalmente un estudio de pre-clínica reciente demostró que dosis fraccionadas en múltiples sitios anatómicos aceleran la inducción de anticuerpos y producen un incremento de la respuesta máxima de anticuerpos, con un efecto duradero (Rodríguez y cols., 2008; Montero y cols., 2009). Se encontró además que baja dosis de ciclofosfamida administrada antes de la vacuna incrementa los títulos de anticuerpos (Berd y cols., 1984)

La combinación de la vacunación con la quimioterapia, vacunando antes y después, tiene su base racional en estudios de proliferación homeostática de linfocitos después de la linfopenia inducida por quimioterapia. Otros autores han encontrado que en estas condiciones la recuperación de la población linfoide ocurre principalmente a expensas de la proliferación del pool periférico de linfocitos (y en menor cuantía a expensas de linfopoyesis de-novo a partir de médula ósea)

situación esta que sesga la composición del repertorio a favor de los clones que ya han reaccionado previamente con los antígenos (Mackall y cols., 1997). Así, la creación de células de memoria con una vacunación previa, y la expansión de estas por proliferación homeostática después de la quimioterapia pudiera resultar en una expansión de la respuesta anti-EGF.

4.5.1. Diseño del ensayo.

Con el objetivo de optimizar el esquema de tratamiento se diseñó este ensayo clínico piloto incluyendo todas las condiciones que fueron observadas en los estudios previos para lograr una mayor respuesta de anticuerpo: Montanide ISA51 como adyuvante, pre-tratamiento con baja dosis de ciclofosfamida, inyecciones en 4 sitios con mayor intervalo entre las inyecciones durante el período de inducción.

El diseño de este ensayo aparece reflejado en la figura 12

4.5.2. Población estudiada.

Se evaluaron 20 pacientes portadores de CPCNP estadio avanzado (IIIB/IV). La edad media fue de 58 años, siendo la mayoría de los pacientes del sexo masculino; todos los pacientes presentaron estado general (PS) igual a 1. La distribución por estadio fue similar (50% IIIB y IV respectivamente). El 95% de los pacientes fueron fumadores (Tabla 32).

4.5.3. Respuesta al tratamiento: toxicidad, efecto en la depleción de EGF, inmunogenicidad, inmunodominancia de la respuesta y capacidad de inhibición de la unión del EGF al receptor.

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con la vacuna EGF fueron: escalofríos (50%), fatiga (45%), náusea/vómito (45%), artralgia (30%) y dolor en el sitio de inyección (25%) (Tabla 33).

La toxicidad asociada a la quimioterapia incluyó náuseas/vómitos (70%) y neuropatía periférica en 5 pacientes (25%). Todos los eventos adversos fueron considerados ligeros o moderados; ninguno de ellos fue causa de interrupción del tratamiento.

Estos resultados corroboran los obtenidos en los ensayos clínicos previos (Ramos y cols., 2006) en que se señala que la vacunación resultó segura y bien tolerada.

Se evaluó la inducción de títulos de anticuerpos anti-EGF antes, durante y con posterioridad a la quimioterapia, y se observó que la mayor proporción de pacientes resultaron GAR (95%), mientras que sólo el 5% no lo fue. Cuando fue aplicado un criterio de inmunogenicidad más estricto se encontró que el 55% de los pacientes tratados con este esquema terapéutico fueron clasificados como sGAR. Un paciente en el presente estudio alcanzó un pico del título de anticuerpos por encima de 1:1 000 000 (Tabla 34).

Después de haber recibido las dos primeras dosis de la vacuna EGF los pacientes recibieron el tratamiento con quimioterapia planificado.

El título de anticuerpos fue significativamente más alto en este ensayo cuando se compara con datos previos correspondientes al ensayo Fase II, en que sólo el 2.8% de los pacientes logró la categoría de sGAR; también se encontró una proporción de GAR muy superior, ya que en el Fase II sólo el 51% logró esta clasificación (Tabla 35). Se destaca que durante la quimioterapia no se observó caída de los títulos, es decir, se mantuvieron altos.

La Figura 13 ilustra el comportamiento de los títulos de anticuerpos anti-EGf en comparación con la reducción del EGF sérico. Se produjo reducción de este último desde el inicio del tratamiento, considerándose gradual durante la fase de quimioterapia; un mes después de haber finalizado este tratamiento la disminución de la concentración sérica de EGf fue rápida: hubo un

decrecimiento sustancial en la media de la concentración de EGF (132 pg/ml) al compararlo con 2475 pg/ml como valor basal.

Dos meses después del inicio del tratamiento el incremento en el título de anticuerpos resultó inversamente proporcional al decrecimiento de la concentración sérica del EGF (correlación de Spearman, $p < 0,01$). La respuesta de anticuerpos se mantuvo después de la quimioterapia, y no incrementó la toxicidad al tratamiento convencional.

Al comparar la cinética de los títulos de anticuerpos y la concentración de EGF en suero en los Ensayos Fase II y VQV se aprecia que en este último los títulos resultaron altos desde la primera dosis, al igual que la concentración sérica de EGF en el período post-quimioterapia pasó a valores prácticamente no detectables y se mantuvo con posterioridad a la quimioterapia (Figura 14).

Al igual que en el ensayo Fase II fue evaluada la capacidad de inhibición del EGF a su receptor en 13 pacientes para estudiar la actividad biológica específica de la respuesta inmunológica. Las muestras de suero de los pacientes fueron analizadas antes de las inmunizaciones y luego durante la quimioterapia y con posterioridad en el mes 7. Se observó que el 67.8 por ciento presentaron inhibición de la unión del EGF a su receptor en el mes 7.

También se observó una correlación directa entre el porcentaje de incremento de la inhibición de la unión del EGF a su receptor durante la quimioterapia (tercer ciclo específicamente) y los títulos de anticuerpos cuando se compara con los valores obtenidos antes de la quimioterapia (día 32), aún cuando se obtuvieron títulos similares de anticuerpos en estos tiempos (prueba de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$). En el mes 4 (200 días), existió un pico en la media de los porcentajes de inhibición, los cuales se mantuvieron hasta el mes 7 (300 días) (Figura 15).

De igual forma se realizó el análisis de la afinidad de los anticuerpos de los pacientes vacunados por los diferentes péptidos de la molécula de EGF. El suero de los 13 pacientes fue presentado a 6 péptidos que representan diferentes zonas de la molécula de EGF sintetizados para el experimento observándose que en el mes 7 post-quimioterapia en el 92% se observó que la respuesta de anticuerpos estaba dirigida hacia el lazo B de la molécula, que es el sitio de unión del EGF al receptor, respuesta que comparada con los otros péptidos resultó estadísticamente significativa, $n=12$ (prueba de Kruskal-Wallis, $p<0,05$).

También, observamos una correlación estadísticamente significativa entre la magnitud de la inmunodominancia contra el Lazo B y los porcentos de inhibición luego de la quimioterapia (Coeficiente de correlación de Pearson, $p<0,05$). (Figura 16)

4.5.4. Respuesta al tratamiento: análisis de la supervivencia global.

Todos los pacientes finalizaron el tratamiento con quimioterapia como fue planificado. Siete pacientes presentaron respuesta objetiva (35%), diez pacientes lograron estabilización, mientras que 17 pacientes (85%) lograron control de la enfermedad. El tiempo a la progresión resultó de 8,4 meses (Tabla 36).

En el estudio en que los pacientes recibieron sólo tratamiento con quimioterapia el índice de respuesta objetiva fue solo de un 6,8% y de control de la enfermedad de un 48%, mientras en el ensayo Fase II aleatorizado resultó de un 69,4 por ciento. Cuando se compara la respuesta presentada por los pacientes tratados con el esquema de optimización se observa un índice de respuesta muy superior al alcanzado en los estudios previos. (Tabla 37) e incluso cuando se compara con otros autores (Schiller y cols., 2002) que encontraron un 19% de respuesta objetiva.

La mediana de supervivencia de todos los pacientes fue de 12,6 meses (Figura 17). La supervivencia para el subgrupo de pacientes que logró respuesta objetiva o estabilización de la enfermedad después de la quimioterapia fue de 16,2 meses. La supervivencia al año fue del 70 por ciento de los pacientes (Tabla 38). Este ensayo demostró ventajas en la supervivencia de pacientes en estadio avanzado vírgenes de tratamiento, ya que típicamente sólo un 30% de los pacientes con esta enfermedad sobrevive al año (Sandler y cols., 2006). Estos autores en el ensayo Fase III presentado en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica 2005 en que se comparó la combinación de Carboplatino- Paclitaxel- Bevacizumab versus Carboplatino-Paclitaxel describen un 51.3% de supervivencia al año en el grupo de Bevacizumab en comparación con el grupo control.

Los pacientes GAR presentaron una mediana de supervivencia de 8,4 meses, mientras que los sGAR presentaron una supervivencia significativamente mayor (mediana 19,3 meses) (Tabla 39, Figura 18).

La supervivencia global de los pacientes tratados fue superior a la alcanzada históricamente, al igual que la alcanzada por los GAR y por los sGAR.

Por ser este un ensayo de un solo brazo (no contar con un grupo control) se compararon los resultados de supervivencia con los del ensayo Fase II; la mediana de supervivencia alcanzada fue de 12,6 meses y de 6,47 meses respectivamente. De igual forma se comparó entre los pacientes que presentaron respuesta a la primera línea de quimioterapia siendo de 16,2 meses vs 11,57 meses, respectivamente. Para los pacientes del ensayo descriptivo retrospectivo resultó de 8,93 meses.

En relación a la respuesta inmunológica en los dos ensayos clínicos que se comparan se destaca que en los pacientes clasificados como sGAR la mediana de supervivencia resultó de 19,3 meses, resultado observado por primera vez en nuestros pacientes (Tabla 40).

La supervivencia alcanzada por los pacientes en el esquema de optimización resultó superior a la que presentaron los pacientes vacunados en el ensayo Fase II, y muy superior a los controles de este ensayo y a la de los pacientes del estudio descriptivo retrospectivo (Neninger 2008).

En el ANEXO 10 se describen casos clínicos relevantes tratados con la vacuna EGF.

5. DISCUSION GENERAL.

EL ESPACIO ACTUAL DE LA IMMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN EL CANCER DEL PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO.

La quimioterapia del CPCNP avanzado, y en general, las tecnologías de la Oncología Médica para esta enfermedad han tenido avances en las últimas dos décadas. Cualquier nuevo tratamiento, como es el caso de la Inmunoterapia, deberá insertarse sobre una Oncología Médica que evoluciona. Por ello fue imprescindible, antes de entrar en la evaluación de una nueva vacuna de cáncer, establecer las características clínicas y los resultados terapéuticos de base, inmediatamente precedentes a la introducción del nuevo producto.

En la evaluación de una serie histórica, no seleccionada, de pacientes portadores de los principales tipos histológicos de cáncer de pulmón en el servicio de Oncología del hospital Hermanos Ameijeiras, se demostró que el índice de confirmación histológica compara favorablemente con lo que se reporta en el manejo del cáncer de pulmón (Foeglé y cols., 2005).

Encontramos como principales causas de no confirmación el deterioro del estado general en pacientes con estadio avanzado al momento del diagnóstico clínico. Es poco probable que en pacientes con mal estado general se logre un alto índice de confirmación histológica (Cartman y cols., 2002). Además, en opinión de la autora la presencia de comorbilidades previas resultó un factor cuya importancia no debe considerarse despreciable ya que las comorbilidades frecuentemente asociadas al tabaquismo con mucha frecuencia impiden que los pacientes con cáncer de pulmón reciban el tratamiento óptimo (Foegle y cols., 2005). Otro factor importante es la edad; los pacientes sin confirmación histológica tuvieron un promedio de edad ligeramente mayor, pero no fue el factor fundamental, ya que la tercera edad en sí no contraindica el tratamiento recomendado para los pacientes con cáncer de pulmón (Pallis y cols., 2010).

El hallazgo de una menor proporción de pacientes con CPCP en esta serie no constituye un motivo de discrepancia mayor ya que existen controversias entre las distintas series. Estudios recientes señalan que a nivel mundial la incidencia del CPCP va declinando en los últimos años, pasando de un 20-25% en el pasado a un 13% en la actualidad (Maghfoor y cols., 2009).

5.1. Caracterización del Carcinoma de células no pequeñas en nuestro Hospital.

Este estudio nos permitió una especie de “fotografía” del CPCNP en nuestro servicio, con anterioridad a la introducción de los productos de la biotecnología.

Entre los pacientes con CPCNP se encontró un promedio de edad de 58 años (rango de 35-77), aunque en la literatura revisada se señalan series con un promedio de edad superior con predominio de mayor edad en los hombres (Pitz y cols., 2009). La edad constituye una característica distintiva en los pacientes portadores de NSCLC; se señala que existe una

tendencia entre los más jóvenes a presentar Adenocarcinoma y estadio IV de la enfermedad (Subramanian J y cols 2010)

El hallazgo de que solamente la cuarta parte de los pacientes calificó para recibir tratamiento quirúrgico, indica que la mayor proporción de enfermos fue diagnosticada en etapa no curativa, con la consiguiente repercusión sobre la expectativa de vida de los afectados, y el impacto social teniendo en cuenta los años de vida potencialmente perdidos que acarrea esta enfermedad en nuestro país (Cuba RNC 2007). Este es el mismo panorama que se refleja hasta nuestros días a nivel mundial (De Castro J 2009), que no ha cambiado en los últimos veinte años.

Al encontrarse una mayor proporción de pacientes con un índice de estado general (PS) entre 0 y 2 se aprobó que los mismos recibieran el tratamiento indicado, ya que los pacientes que se presentan al diagnóstico con mayor deterioro de su capacidad física son más propensos a presentar toxicidad asociada al tratamiento, con la consecuente interrupción temprana del mismo.

Estudiosos de este tema plantean razonable entrar a considerar la administración de productos biológicos como inhibidores del EGFR en pacientes con las características definidas específicamente seleccionados (Inoue A y cols 2009)

La adición de quimioterapia con dobletes de platino al tratamiento sistémico CPCNP ha resultado en modesta ventajas en supervivencia (Schiller y cols., 2002).

En nuestra serie todos los pacientes que calificaron para el tratamiento sistémico recibieron el mismo régimen consistente en un doblete de platino, en concordancia con el criterio mundialmente aceptado de que la quimioterapia en la enfermedad avanzada no es curativa, pero contribuye a incrementar la supervivencia y a mejorar la calidad de vida de los pacientes cuando se compara con el tratamiento de soporte solamente (Non-Small-Cell Lung Cancer Collaborative

Group BMJ 1995), Schiller y cols en el análisis realizado de varias combinaciones de dobletes de platino no demostraron superioridad en ninguna de las combinaciones de sales de platino utilizadas sobre otras (Kelly y cols., 2001; Schiller y cols., 2002).

En este estudio recibieron quimioterapia tanto los pacientes con enfermedad localmente avanzada como con enfermedad metastásica. Pero no todos los pacientes recibieron el tratamiento planificado. Cuando unimos la proporción de pacientes que no finalizaron el tratamiento a aquellos con contraindicaciones específicas para recibirlo se apreció coincidencia en las causas: enfermedad avanzada, deterioro de las condiciones físicas y presencia de comorbilidades. Autores como Pitz en un estudio en que evaluó la supervivencia y los patrones de tratamiento durante 20 años señalaron un incremento en el tiempo del número de pacientes que no recibieron tratamiento específico, en lo cual influyó la migración de los estadios y la selección de los pacientes (Pitz y cols., 2009). En nuestro medio no se recoge el antecedente de estudios previos en que se haya realizado un análisis similar.

Se observó una respuesta objetiva baja, con control de la enfermedad inferior al 50%, cifras que resultan inferiores a lo que refleja la literatura actualizada (Schiller y cols., 2002). Una posible explicación es que se trata de un grupo muy heterogéneo de pacientes que, a pesar de corresponder a la gran familia de células no pequeñas su comportamiento biológico no resulta similar en cada variante histológica (Langer C, 2010). Existen diferencias en el patrón de respuesta de los distintos tipos histológicos. En la década de los 90 se consideraba que el adenocarcinoma se asociaba a mayor supervivencia que el Carcinoma escamoso ; sin embargo, la nueva clasificación de la OMS introducida en el 2001 incluye nuevos conceptos como lesiones pre-invasivas, una reclasificación de los adenocarcinomas y la descripción de dos nuevos tipos de tumores como variantes del carcinoma de células grandes que son el carcinoma de células

grandes neuroendocrino y el carcinoma basaloide (Brambilla, 2001), por lo que se requiere de un estudio con mayor número de pacientes que puedan ser subclasificados. Otro elemento a tener en cuenta es el doblete que acompaña al cisplatino. Ya en la década de los 90 comenzó la introducción de medicamentos de segunda y tercera generación, lo que ha significado un incremento en los índices de respuesta aunque no mayor impacto en la supervivencia.

Los pacientes que recibieron el tratamiento planificado completo presentaron mejor supervivencia que aquellos que no completaron el tratamiento. Los principales ensayos que compararon 3-4 ciclos de régimen de platino vs 6 o más demostraron que la prolongación del tratamiento no mejora la supervivencia y se asocia a un incremento importante de la toxicidad (Socinsky y cols., 2002). Basándonos en esta experiencia nuestro protocolo de actuación incluye cuatro ciclos de régimen de platino como primera línea de tratamiento en el carcinoma de células no pequeñas de pulmón, aunque en el momento actual no existen posibilidades de ofrecerles una segunda línea de tratamiento. Se observó una correlación entre la respuesta al tratamiento y la supervivencia. En aquellos pacientes en que se logró detener el crecimiento tumoral la supervivencia media resultó estadísticamente superior.

No obstante, lo esencial del panorama de esta enfermedad es que solamente el 24.5% de los pacientes nos llega con posibilidades quirúrgicas, y que para los pacientes fuera de la opción quirúrgica la quimioterapia se logra completar razonablemente en menos del 50% de los casos, y la sobrevida aun de los casos en que es posible quimioterapia completa, no sobrepasa los 10 meses.

Esta es una serie no seleccionada de pacientes que puede estar reflejando mejor la realidad que otros ensayos que han sido publicados.

5.2. La inmunoterapia activa específica en el cáncer del pulmón.

El cáncer de pulmón históricamente no ha sido considerado como un grupo de tumores inmunogénico (Woo y cols., 2002), por lo que el principio de la inmunoterapia en este tipo de cáncer debe descansar en una racionalidad sólida basada en la activación y dirección hacia el reconocimiento de las diferencias sutiles entre las células normales y las células cancerosas (Nemunaitis, 2008). Existen varias hipótesis que explican la ausencia de actividad inmunológica en CPCNP, que incluyen la ineffectividad de las células T tumor-específicas, así como la liberación de sustancias específicas por el tumor. En CPCNP una alta proporción de linfocitos son células T reguladoras inmunosupresoras (CD4+ CD25+) que segregan TGF- β , lo que impide la proliferación de linfocitos citotóxicos (CTL) y células naturales asesinas (NK) y el consecuente reconocimiento de las células tumorales y su ataque para su destrucción (Kelly y cols., 2010).

Entre las más novedosas aproximaciones terapéuticas desarrolladas para luchar contra el CPCNP la inmunoterapia ha evolucionado en los últimos veinte años y en el momento actual retoma importancia (Gerard y Debruyne., 2009). La inmunoterapia activa provoca una estimulación del sistema inmune del enfermo, tomando como blanco antígenos expresados por las células del propio tumor.

Como fue señalado en nuestra Revisión Bibliográfica entre las vacunas terapéuticas que se encuentran en ensayos actualmente hay algunas que ya están desarrollando la fase III de la investigación, al igual que la nuestra, con la diferencia de que la vacuna EGf es la primera en obtener un registro condicionado para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado

Belangepumatucel es una vacuna alogénica basada en un gen no viral que incorpora el gen del TGF- β 2 en un cocktail de células celulares de CPCNP. El estudio fase II recientemente se completó. Los autores demostraron ventajas en la supervivencia relacionadas con la dosis (Nemunaitis y cols., 2006).

La vacuna Liposomal LBPL25 consiste en una lipoproteína que es ligeramente mayor que el MUC1 de las células secretoras normales. Los ensayos en que se han tratado con esta vacuna pacientes portadores de CPCNP en estadios III y IV han demostrado seguridad pero no beneficios significativos en la supervivencia, aunque en el subgrupo de 75 pacientes en estadio IIIB demostraron una tendencia a un incremento en la supervivencia ($p=.09$) (Butts y cols., 2005).

La vacuna MAGE basada en la proteína MAGE-3 que es expresada de manera aberrante en una serie de tumores entre ellos en CPCNP. Han sido identificados in vitro varios epítopes de MAGE-3 y se ha elaborado una vacuna con péptidos que reconocen esos epítopes. Recientemente fue conducido un ensayo Fase II en adyuvancia que incluyó 182 pacientes operados en estadio IB o II cuyos tumores expresan MAGE-A3 (122 vacunados y 60 placebo). Los resultados demostraron una tendencia a un incremento de la supervivencia en los pacientes tratados en comparación con los controles (Kelly y cols., 2010). Se encuentran pendientes los resultados del fase III que está en curso.

El beneficio que aportan las vacunas de cáncer resulta significativo a la luz de las investigaciones actuales, sin que se haya lanzado al mercado ninguna con una gran población de pacientes, pero constituyen una promesa (ANEXO 11).

Nuestra aproximación a la inmunoterapia en cáncer del pulmón ha estado basada en el intento de bloquear el “Sistema EGF”. El sistema compuesto por el EGF y sus ligandos emerge como un blanco muy importante para el tratamiento del cáncer (Lage y cols., 2003). Un recurso que constituye una aproximación terapéutica es la inmunoterapia activa con preparados vacunales de EGF.

La experiencia clínica con la vacuna EGF comenzó en el año 1995 en el Centro de Inmunología Molecular con un primer ensayo piloto realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), después de haber sido demostrado en la preclínica la inmunogenicidad y la seguridad de este preparado vacunal. En 1996 comienzan los ensayos clínicos con esta vacuna en el hospital Hermanos Ameijeiras. La autora considera que la introducción de estas investigaciones ha contribuido a dotar a nuestros médicos de un arma poderosa para combatir al cáncer de pulmón de células no pequeñas y a los pacientes de un medicamento poco tóxico y eficaz. En este trabajo se presentan resultados de varios ensayos clínicos por medio de los cuales hemos ido transitando por diferentes esquemas terapéuticos empleando diferentes adyuvantes y diferentes dosis. Cada ensayo por sí mismo ha contribuido a reafirmar los resultados de los precedentes en cuanto a inmunogenicidad, seguridad y eficacia: la vacuna es inmunogénica, segura e influye en la supervivencia de los pacientes vacunados.

Los resultados que aquí describimos de los tres ensayos clínicos sucesivos (González y cols., 2007) introducen el término de GAR cuando después de la vacunación desarrollaron títulos de anticuerpos al menos 1:4000 y 4 veces por encima del valor basal. Se demostró que la mayor inmunogenicidad se obtuvo cuando se utilizó como adyuvante el Montanide, una dosis baja de ciclofosfamida como pre-tratamiento, y cuando se usó doble dosis de la vacuna. Se demostró además una correlación entre el título de anticuerpos y la deprivación sérica del EGF, lo que

mostró una influencia significativa en la supervivencia de los pacientes. Estos resultados conllevaron a que se realizara un ensayo fase II aleatorizado en que se reafirmaron los resultados de los ensayos previos y se demostró una tendencia a mayor supervivencia de los pacientes vacunados en relación con los controles, la supervivencia de estos últimos resultó muy similar a la alcanzada por los pacientes del estudio descriptivo retrospectivo; mientras que en el grupo de menores de 60 años la ventaja en supervivencia en relación a los mayores resultó estadísticamente significativa (Neninger y cols., 2008); también se evidenciaron ventajas en la supervivencia de los pacientes vacunados que habían respondido a la primera línea de tratamiento. Quedó demostrada en este ensayo la prueba de concepto de que la vacunación con una preparación inmunogénica del factor de crecimiento en el tratamiento del cáncer provoca una respuesta inmune y que esos anticuerpos bloquean al ligando del EGFR con impacto sobre la proliferación de las células malignas (González y Lage, 2007). Este es el primer ensayo aleatorizado controlado que se ha publicado en el uso de una vacuna dirigida a inhibir la unión del EGF a su receptor (Nemunaitis, 2008; Gerard y Debruyne, 2009; Hirschowitz y cols., 2009) Es importante señalar que los resultados de este ensayo permitieron el registro de la vacuna por la Agencia Regulatoria Cubana (CECMED) y el inicio del ensayo Fase III para la confirmación de estos resultados a través de un número mayor de pacientes.

El ensayo clínico de la optimización terapéutica se encuentra a tono con los estudios reportados en la literatura internacional, en que se señala que la inmunoterapia del cáncer en combinación con la quimioterapia estándar es una aproximación terapéutica relevante (Gerard y Debruyne, 2009), nuestro estudio combina la primera línea de quimioterapia con dos dosis de vacuna EGF previa a la quimioterapia y con posterioridad a la misma. Se demostró que esta combinación es posible, segura e introdujo mejoras en la respuesta tumoral y en la supervivencia. La

administración del pre-tratamiento con ciclofosfamida a baja dosis es aún muy debatida, pero este ensayo confirma la teoría de la expansión homeostática de las células T (Emens y Jaffee, 2005).

Un aspecto significativo en nuestro trabajo es que la introducción de la vacuna EGF evidencia incremento en los resultados obtenidos en nuestro control histórico, en respuesta a la quimioterapia de primera línea, supervivencia global y al año, resultados nunca antes obtenidos en nuestro medio con el carcinoma de células no pequeñas en estadio avanzado.

En resumen, en el momento actual disponemos de una vacuna terapéutica basada en el Factor de Crecimiento Epidérmico, la cual ha obtenido “Registro Condicional” de la autoridad regulatoria cubana (ANEXO12).

Se trata de una vacuna basada en proteínas recombinantes, por lo que su producción puede ser escalada industrialmente, sin las complejidades inherentes a las vacunas celulares o autologas. Al ser una vacuna cuyo mecanismo de acción depende muy probablemente de la producción de anticuerpos anti EGF, más que de una respuesta de células T, esta vacuna podría ser efectiva con independencia del haplotipo HLA del paciente. Esta vacuna además opera a través de un blanco (el Sistema EGF) cuya importancia en el crecimiento tumoral ha sido validada por múltiples investigaciones, en muchos laboratorios del mundo, y también en los nuestros. Aunque nuestros estudios se han concentrado en el cáncer del pulmón, el sistema EGF es importante para el crecimiento de muchos tipos de tumor. Estas características posicionan a la Vacuna EGF como un excelente candidato para convertirse en el primer producto de inmunoterapia activa terapéutica de amplio uso en la oncología. En el momento en que se presenta esta tesis hay ya

ensayos clínicos en curso de tratamiento con esta vacuna en cáncer de próstata en estadio avanzado.

Conocemos, como se ha demostrado en esta Tesis, que la vacuna EGF es segura, con efectos tóxicos muy limitados y manejables, que induce anticuerpos anti-EGF los cuales logran reducir la concentración sérica de este factor de crecimiento, e interferir con la transducción de la señal mitogénica inducida por la interacción ligando-receptor. Conocemos que la vacuna aumenta la supervivencia de los pacientes y que este aumento se asocia con los altos títulos de anticuerpos.

Conocemos también que la vacuna se puede combinar con la quimioterapia, y que, lejos de interferirse mutuamente, ambos tratamientos, en un esquema adecuado, pueden potenciarse mutuamente.

Sin embargo, no hemos hecho más que comenzar.

El futuro inmediato es poner la vacuna a disposición de todos los pacientes que puedan beneficiar de ella. Pero hay todavía un inmenso camino de investigación clínica que recorrer.

La ventaja de supervivencia evidenciada en el ensayo clínico Fase II aleatorizado debe ser re-comprobada en series más numerosas de pacientes, en diseño de ensayos Fase III, los cuales están en curso. Otras dos preguntas trascendentales deben ser respondidas con nuevas investigaciones específicamente dirigidas a ellas: La primera es si la vacuna puede beneficiar como monoterapia, a pacientes que por su edad avanzada, comorbilidades o deterioro del estado general, no son elegibles para la quimioterapia. Ya sabemos que este es un grupo numeroso de pacientes.

La segunda pregunta crítica es ¿Cuánto tiempo podemos usar la vacuna? La existencia de un producto poco tóxico y con efecto antitumoral sugiere de inmediato su uso continuado. Algunos

pacientes de esta serie han continuado recibiendo vacunas mensualmente, ya una vez concluida la evaluación del ensayo clínico, y un grupo de más de 50 pacientes ha recibido ya vacunaciones por más de un año, y algunos por más de dos años, sin que se haya visto evidencia de agotamiento de la respuesta. El tema de “vacunación terapéutica crónica” requiere una investigación especial. González y colaboradores al realizar el análisis de 58 pacientes que fueron vacunados mensualmente por más de uno o dos años demostraron que la vacunación crónica es posible y segura, y que no hubo evidencia de toxicidad acumulada; ese grupo de pacientes mantuvo títulos de anticuerpos durante todo el tiempo de vacunación (González y cols., 2011).

Finalmente está el desafío de las combinaciones. A medida que tenemos más armas terapéuticas (y esta Tesis exploró una de ellas) aumentan en escala exponencial las combinaciones terapéuticas posibles. A medida que tenemos tratamientos susceptibles de ser usados crónicamente, también aumenta la posibilidad de diseños terapéuticos secuenciales.

La sabiduría con que seleccionemos las combinaciones terapéuticas a evaluar y la disciplina y rigor metodológico con que emprendamos su evaluación, pueden abrir el camino para la transformación paulatina del cáncer pulmonar avanzado en una enfermedad crónica compatible con años de vida y con calidad de vida. No es todavía la realidad de hoy, pero ya se vislumbra la posibilidad, y no está tan lejos.

6. CONCLUSIONES.

Este trabajo permitió actualizar (en una serie no seleccionada) una “línea de base” de características clínicas y resultados terapéuticos en la práctica asistencial en CPCNP y comparar contra esos resultados el efecto de la introducción de una novedosa arma terapéutica: La vacuna del EGF.

De los resultados podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El diagnóstico de los pacientes con CPCNP en nuestro contexto continúa siendo tardío, por lo que en nuestra serie un bajo porcentaje recibió tratamiento quirúrgico. En los pacientes que recibieron quimioterapia completa con el esquema de cisplatino/vinblastina el índice de respuesta fue menor que el reportado por otros grupos, pero la supervivencia fue similar.
2. La vacunación de pacientes de CPCNP con la vacuna EGF en los distintos esquemas terapéuticos, resultó tolerable, con efectos tóxicos mínimos, incluso después de vacunaciones repetidas por más de un año.
3. La vacuna EGF fue inmunogénica, en particular cuando se utilizó el adyuvante oleoso Montanide y se administró ciclofosfamida en dosis bajas antes de la primera inmunización, generando respuesta de anticuerpos IgG específicos contra el EGF en la mayoría de los pacientes. Los altos títulos de anticuerpos se asociaron con una reducción en los niveles séricos del EGF y en la capacidad de inhibir la unión del EGF a su receptor.

4. Existió una inmunodominancia de la respuesta de anticuerpos contra el lazo B o péptido central de la molécula del EGF, que es la principal región involucrada en la unión del EGF a su receptor.
5. Los pacientes portadores de CPCNP en estadio avanzado tratados con la vacuna EGF después de la primera línea de tratamiento que eran menores de 60 años, tuvieron una supervivencia significativamente superior a los del control concurrente que recibió solamente tratamiento de soporte. La respuesta de anticuerpos anti-EGF y la reducción de la concentración sérica de EGF después de la vacunación son predictores de mayor supervivencia.
6. El esquema de administración de la vacuna EGF en los pacientes portadores de CPCNP previo al tratamiento con quimioterapia y posterior al mismo demostró ser más inmunogénico, sin aumentar la toxicidad, y más eficaz al lograr una mayor proporción de respuestas objetivas, de control de la enfermedad y una mayor supervivencia que en los esquemas que utilizaron la vacuna sólo luego de la quimioterapia.

7. RECOMENDACIONES.

Los resultados presentados en esta Tesis contribuyeron a la obtención en Cuba del “Registro Condicionado” de la Vacuna del EGF, que se convierte así en la primera vacuna terapéutica en el mundo que llega a “Registro” para el tratamiento del cáncer del pulmón avanzado.

No obstante, estos resultados, como corresponde al concepto de “Registro Condicionado” deben ser consolidados por estudios ulteriores, para lo cual son pertinentes las siguientes Recomendaciones:

1. Verificar el efecto de la vacunación-EGF en la sobrevida del cáncer del pulmón avanzado en un ensayo clínico Fase III con una muestra mayor de pacientes.
2. Dado el efecto aparentemente beneficioso de la vacunación mantenida crónicamente, se debe estudiar en modelos preclínicos el proceso de agotamiento de la respuesta inmune a esta vacuna.
3. Dado el efecto aparente de la edad en los resultados terapéuticos, se debe estudiar a nivel preclínico y clínico la relación entre respuesta y marcadores celulares y moleculares de la senescencia del sistema inmune.
4. Realizar protocolos clínicos de combinaciones de inmunoterapia pasiva con el Anticuerpo Monoclonal h-R3 y la inmunoterapia activa con la vacuna del EGF para valorar la influencia de la combinación terapéutica en la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. **Alba E**, Ribeles N. Planificación integral del tratamiento. Tratamiento multidisciplinar. 2000. En Oncología Médica; Aventis. Nova Sidonia
2. **Alberola V**, Juan O. Cáncer de pulmón no microcítico. 2000. En Oncología Médica. Ed Nova Sidonia Oncología (Grupo Aula Médica (S.A)
3. **Alberola C**, Vidal O J. Carcinoma no microcítico del pulmón. Estadio avanzado y metastático. 2009. En Tratado de Oncología. Ed Hernán Cortes-Funes. Publicación Permanyer
4. **American** Cancer Society. 2005. Cancer Facts and Figures. Atlanta, Ga: American Cancer Society.
5. **Altaha R**, Abraham J. Epidermal growth factor receptor 2007; 7: 1-3.
6. **Anuario** Estadístico de Salud 2008. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud
7. **Anuario** Estadístico de Salud 2009. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud
8. **Atanakovic D**, Altorki NK, Stockert E, Williamson B, Jungbluth AA, Ritter E, Santiago D, Ferrara CA, Matsuo M, Selvakumar A, Dupont B, Chen YT, Hoffman EW, Ritter G, Old LJ, Gnjatic S. Vaccine induced CD4+ T cell responses to MAGE-3 protein in lung cancer patients. J Immunol. 2004;172:3289-96
9. **Azzoli CG**, Baker S, Termini S y cols. American Society of Clinical Practice Guidelines Update of Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2009;27:6251-66

10. **Baggstrom** MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2:845–853.
11. **Baselga** J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 2002;7(Suppl. 4):2–8
12. **Baselga** J, Swain S. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature Reviews*. 2009;9:463-475
13. **Barbe** M, Bender J, Aenzler N, Cunningham C, Greco A, McCune D, Steis R, Khon J, Richards D, Stephenson J, Ganesa P, Nemunaitis J, Ishioka G, Pappen B, Nemunaitis M, Morse M, Mills B, Maples PB, Sherman J, Nemunaitis J. Induction of Immune Responses and Clinical Efficacy in a Phase II Trial of IDM-2101, a 10-Epitope Cytotoxic T-Lymphocyte Vaccine, in Metastatic Non-Small-Cell Lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4418-25
14. **Berd** D, Maguirre HJ, Mastrangelo MJ. Potentiation of human cell-mediated and humoral immunity by low-dose cyclophosphamide. *Cancer Res* 1984;44:5439-43.
15. **Bhurgri** Y, Bhurgri A, Usman A, Sheikh N, Faridi N, Malik J, Ahmed R, Kayani N, Pervez S, Hasan SH.. Patho-epidemiology of lung cancer in Karachi (1995-2002). *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:60-4
16. **Booth** CM, Mackillop, WJ. Translating new medical therapies into societal benefit the role of population-based outcome studies. *JAMA* 2008, 300:2177-9.
17. **Bradbury** PA, Shepherd FA. Immunotherapy for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3:S164-70

18. **Brabender** J, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Park J, Salonga D, Hölscher AH, Danenberg PV. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res*; 2001;7:1850-55
2001
19. **Brambilla** E; Travis WD; Colby TV; Corrin B; Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-68
20. **Brawley** DW, Kramer BS. Prevención y detección del cáncer. 2006. En Harrison Principios de Medicina Interna 16ª Edición
21. **Brenner** B, Tang LH, Klimstra BS, Kelsen DP. Small cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2730-39.
22. **Brichard** VG, Lejeune D. Cancer immunotherapy targeting tumour-specific antigens: towards a new therapy for minimal residual disease. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8: 951-968
23. **Bunn** Jr PA, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29:38-44
24. **Butts** C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulières D, Cormier Y, Ellis P, Price A, Sawhney R, Davis M, Mansi J, Smith C, Vergidis D, Ellis P, MacNeil M, Palmer M. Randomized phase IIB trial of BLPL25 liposome vaccine in stage IIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;28:6674-81
25. **Cancer** de Pulmón. Protocolos Terapéuticos 2008. Hospital C. Q. Hermanos Ameijeiras
26. **Cartman** ML, Hatfield AC, Muers MF, Peake MD, Haward RA, Forman D. Lung cancer: district active treatment rates affect survival. *J Epidemiol Commun Health* 2002;56: 424-29

27. **Ciardello** F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Cuccato S, De Placido S, Bianco AR, Tortora G. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin. Cancer Res* 2001; 7: 1459-65
28. **Cimavax** EGF® Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante rP64K, número de Registro B-08-063-L03- C, Centro de Inmunología Molecular (CIM), Cuba. Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Havana, Cuba; 2008 June 12.
29. **Cobo** M; Gil S; Villar E; Alcaide J; Alés I; Montesa A; Gutiérrez V; Carabante F; Bretón J; Benavides O. Actualización en el tratamiento sistémico del carcinoma microcítico del pulmón *Oncología*, 2005; 28 (10):456-471
30. **Cobo** M, García M, Paez F, Torres J, Arrabal R, Pages C. avances en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón no microcítico (cpnm) avanzado. *Neumosur* 2006; 18, 3: 151-161
31. **Cooper** RA. Statement of the clinical problem 1993. In Rubin P (eds): *Clinical Oncology*, 7th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders; pp1-21
32. **Cohen** BD, Baker DA, Soderstrom C, Tkalcevic G, Rossi AM, Miller PE, Tengowski MW, Wang F, Gualberto A, Beebe JS, Moyer JD. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP- 751,871. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2063–2073.
33. **D'Addario** G, Pintilie M, Leighl N, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-Based Versus Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. *J Clin Oncol* 2005; 23:2926-36

34. **De Castro Carpeño J**, Belda Iniesta C, González Barón M. Carcinoma no microcítico del pulmón: aspectos generales 2009 Tratado de Oncología Cotes-Funes. Publicaciones Permanyer. www. Permanyer.com.
35. **Depperman, KM**. Influence of age and comorbidities on the therapeutic management of lung cancer. Lung Cancer 2001; 33:S115-S120
36. **De Ruyscher D**, Janssen-Heijnen ML, Schipper RMM, Razenberg PP, Commelin MA, Coeberg JW.. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. Annals of Oncology 2009;21:105-13
37. **Depierre A**, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillot N, Brechot JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Lecler P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer J Clin Oncol. 2002;20:247-53.
38. **Dische S**, Gibson D, Parmar M, Saunders MI: Time course from first symptom to treatment in patients with non-small cell lung cancer referred for radiotherapy: a report by the CHART Steering Committee. Thorax 1996;51:1262-5
39. **Doll R**, Hill A. Smoking and carcinoma of the lung. BMJ 1950;2:739-48
40. **Dy GK** and Adjei AA. Emerging therapeutic targets in Non-Small Cell Lung Cancer. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 218-223
41. **Eckardt JR**, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts TE, Brannon S, Wissel P, Ross G. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral

topotecan/cisplatin vs. etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2044-51.

42. **Edward AT**. Carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1946;1:1-25
43. **Emens LA**, Jaffee EM. Leveraging the activity of tumor vaccines with cytotoxic chemotherapy. *Cancer Res* 2005; 65: 8059-64
44. **Esteban E**, Villanueva N, Muñiz I, Luque M, Jiménez P, Llorente B. Tratamiento adyuvante en pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón: estado de la evidencia científica. En *Tratado de Oncología 2006*. Ed Hernán Cortes-Funes. Publicación Permanyer: 605-30
45. **Fenton RG**; Logo DL. Biología de la célula cancerosa y angiogénesis. 2009. En *Harrison Principios y Práctica de Medicina Interna 16a Edición*: pp 2761-74
46. **Ferlay J**, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92
47. **Foeglé J**, Hédelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Non-Small-Cell lung cancer in a French department, (1982-1997) management and outcome. *British Journal of Cancer* 2005;92: 459-66
48. **Fontanini G**, Lucchi M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, De Laurentiis M, De Placido S, Basolo F, Angeletti CA, Bevilacqua G. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:881-886.
49. **Fossella F**, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. . Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine

plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–24

50. **Gandara** DR, Vokes E, Green M, Bonomi P, Devore R, Comis R, Carbone D, Karp D, Belani C. Activity of docetaxel in platinum-treated non-small-cell lung cancer: results of a Phase II multicenter trial. *J. Clin. Oncol* 2000;8:131-35
51. **García** B, Neninger E, Torre A de la, Leonard I, Martínez R, Viada C, González G, Mazorra Z, Lage A, Crombet T. Effective inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor binding by an Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies is related to better survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with the Epidermal Growth Factor Vaccine. *Clin Cancer Res* 2008; 14:840-46
52. **Gatzemeier** U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karnicka-Mlodkowski H, Pesek M, Serwatowski P, Ramlau R, Janaskova T, Vansteenkiste J, Strausz J, Manikhas GM, Von Pawel J. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1545-52.
53. **Gatzemeier** U, Pluzanska A, Szczesma A, Kaukel E, Roubec J, de Rosa F, Gerard C, Debruyne C. Immunotherapy in the landscape of new targeted treatments for non-small cell lung cancer. *Molecular Oncology* 2009; 3:409-24.
54. **Gerard** C, Debruyne C. Immunotherapy in the landscape of new targeted treatments for non-small cell lung cancer. *Molecular Oncology* 2009;3:409-24
55. **Ghiringhelli** F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor

immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol.* 2004;34:336-44

56. **Ginsberg** SS, Buzaid AC, Stern H, Carter D. Giant cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1992;70:606-10
57. **Goldman** B, De Francesco L. The cancer vaccine roller coaster. *Nat. Biotechnol* 2009;27:129-39
58. **González** G, Sánchez B; Suárez E; Beausuleil I; Pérez O; Lastre M; Lage A. Induction of Immune Recognition of Self Epidermal Growth Factor (EGF): Effect on EGF-Biodistribution and Tumor Growth. *Vaccine Reserch* 1996;5:233-44
59. **González** G, Pardo OL, Sánchez B et al. Induction of immune recognition of self-epidermal growth factor II: characterization of the antibody response and the use of a fusion protein. *Vaccine Res* 1997;6:91-100
60. **González** G, Crombet T, Catala M, Mirabal V, Hernandez JC, Gonzalez Y, Marinello P, Guillen G, Lage A. A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein: Report of a pilot clinical trial. *Ann Oncol* 1998;9:4351-5
61. **González** G, Montero E, Leon K, Cohen IR, Lage A. Autoimmunization to Epidermal Growth Factor, a component of the immunological homunculus. *Autoimmunity Review* 2002; 1:89-95
62. **González** G, Crombet T, Catala M, Torres F, Catalá M, Alfonso M, Osorio M, Nenínger E, García B, Mulet A, Pérez R, Lage A. Epidermal growth factor-based cancer vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *Annals of Oncology* 2003;14:461-66

63. **González G**; Lage A. Cancer Vaccines for Hormone/Growth Factor Immune Deprivation. A feasible Approach for Cancer Treatment. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7: 229-41
64. **González G**, Lage A, Crombet T, Rodríguez G, García B, Cuevas A, Viña L, Arteaga N, Neninger E. Cimavax-EGF: A novel therapeutic vaccine for advanced lung cancer. *Biotechnología Aplicada* 2009; 26: 345-48
65. **González G**, Crombet T, Lage A. Chronic vaccination with a Therapeutic EGF-Base Vaccine: A review of patients receiving long lasting treatment. *Current cancer drug targets*. *Current Cancer Drug Target* 2011. 11
66. **Govindan R**, Page N, Morgensztern D, Read W , Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *J of Clin Oncol* 2006; 24:4539-4544
67. **Gralla RJ**. Treating patients with Small-Cell lung cancer: New Approaches to a Tough Challenge. 11 World Conference on Lung Cancer 2005
68. **Guida C**, Maione P, Rossi A, Bareshino M, Schettino C, Barzagli D, Elmo M, Gridelli C. Combined chemo-radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: current status and future development. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008; 68: 222-32
69. **Han H**, Silverman JF, Santucci TS, Macherey RS, d'Amato TA, Tung MY, Weyant RJ, Landreneau RJ. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis. *Ann Surg Oncol* 2001;8:72-79.

70. **Halmos BH.** Lung cancer II. ASCO Annual Meet Summ 2006:156-60
71. **Hanahan D;** Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell 2000; 57:57-70
72. **Harichand-Herdt S;** Ramalingam S. Targeted therapy for the treatment of non-small-cell lung cancer focus on inhibition of epidermal growth factor receptor Semin Thorac Cardiovasc Surg.2008;20:217-223.
73. **Hanna N,** Shepherd FA, Fossella FV. Randomized Phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J. Clin. Oncol 2004; 22: 589-597
74. **Hanna N,** Lilenbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Jänne PA, Bonomi P. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24,5253-58
75. **Hanna N,** Bunn PA, Corey L, EinhornL, Troy G, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Subramanian H, Wang B, Sandler A. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006a; 24:2038-43.
- 76.
77. **Herrera C,** Rodríguez JC, Gassiot C. Influencia de la demora en el diagnóstico y el tratamiento en la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar. Rev Cubana Med 2007; 46
78. **Hirschowitz EA,** Foody T, Kryscio R, Dickson L, Sturgill J, Yannelli J: Autologous dendritic cell vaccines for non-smallcell lung cancer. J Clin. Oncol. (2004) 22 :2808-2815

79. **Hirschowitz** EA and Yannellin JR. Immunotherapy for lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009; 6:224-32
80. **Holland** JF. Principles of multidisciplinary management. 2000. En Cancer medicine. 5a ed. Londres: Decker,. Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Halland JF, Frei III E
81. **Horn** L, Sandler AB. Angiogénesis in the treatment of non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009;6:206-17
82. **Huq** S, Maghfoor I, Perry M, Smith N. Carcinoma of the lung and other intrathoracic carcinomas. Lung cancer. Non small cell 2010 . Medscape eMedicine Specialties in Medscape
83. **Iannuzzi** MC, Toews GB. Neoplasms of the Lung. 1994 En: Stein JH. Internal Medicine. 4.ed. Ciudad Habana: Mosby – Year Book, Inc: pp1733-40.
84. **Isla R**, Lastra R, Aguirre E, Ortega E, Lambea J, Andrés R. Abordaje terapéutico del carcinoma no microcítico avanzado: ¿estamos avanzando? Oncología 2005;28:311-20
85. **Inoue** A, Kobayashi K, Usui K y cols. North East Japan Gefitinif Study Group. First line Gefitinif for patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring Epidermal Growth Factor Receptor mutations without indication of chemotherapy. J Clin Oncol. 2009; 27:1394-1400.
86. **Instituto** Nacional de Higiene y Epidemiología. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. La Habana: INHEM; 2002
87. **Jemal** A Murray T, Ward E. Cancer statistics 2003. Ca Cancer J Clin 2003
88. **Jemal** A, Murray T, Ward E. Cancer statistics 2005. Ca Cancer J Clin 2005;55:10-30
89. **Jemal** A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics 2007. Ca Cancer J Clin 2007;57:43

90. **Jemal A**, Siegel R, Ju J, Ward E. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:277-300
91. **Jimeno A**. En *Tratado de Oncología*.2009 Ed Hernán Cortes-Funes. Publicación Permanyer:605-30
92. **Johnson BE**, Bridges JD, Sobczek M. Patients with limited - stage small cell lung cancer treated with concurrent twice - daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 3: 806-13.
93. **Jorissen RN**, Walker F, Pouliot N, Garrett T, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanism of activation and signalling. *Experimental Cell Research* 2003; 284:31-53
94. **Kamangar F**, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Refining priorities to reduce cancer disparities in different Geographic regions of the World. *J Clin Oncol* 2006; 24:2137-50
95. **Karpt, DD**, Paz-Ares, LG, Novello S, Haluska P, Garland L, Cardenal F, Blakely LJ, Eisenberg, PD, Langer CJ, Blumenschein Jr, G et al. Phase II Study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol* 2009;27:2516-22
96. **Kelly K**, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR. Randomized Phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19: 3210-18

97. **Kelly R**, Guiley JR, Giacone G. Targeting the immune system in non-small-cell lung cancer: Bridging the Gap between promising concept and therapeutic reality. *Clinical Lung Cancer* 2010;11: 1-10
98. **Kim ES**, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-c225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13:506-13.
99. **Kim ES**, Mauer AM, William Jr WN, Trant HT, Leu D, Lee JJ, Wind TP, Hong WK, **Vokes EE**, Herbst RS. A phase 2 study of cetuximab in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2009;115:172-87
100. **Koyi**. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002; 36: 9-14
101. **Kubota K**, Watanbe K, Kunitoh H. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin vs vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small cell lung cancer: The Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:254-61
102. **Lage A**, Crombet T, González G. Targeting epidermal growth factor receptor signaling: early results and future trends in oncology. *Ann Med* 2003;35:327-36
103. **Lage A**, Crombet T. Control of Advanced Cancer: The Road to Chronicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8: 683-97
104. **Langer CJ**, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, Johnson DH. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:173-81

105. **Langer C**, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria, JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5311-20
106. **Lloveras B**, Moreno A. Diagnóstico histopatológico. En *Oncología Médica* 2000 Ed Aventis: 100
107. **Lorigan P**, Booton R, Ascroft , O'Brien R, Anderson H, Nicholson M 2004. Randomized Phase III trial on docetaxel/carboplatin vs MIC/MVP chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Final results of a british toracic oncology group (BTOG) trial. *J Clin Oncol* 2004. Supl 14S. Abstract 7066
108. **Macarulla MT**, Ramos PFJ, Tabernero CJ. Planificación Integral del tratamiento: tratamiento multidisciplinario en: *Tratado de Oncologia Cotes-Funes* 2009. Publicaciones Permanyer. [www. Permanyer.com](http://www.Permanyer.com).
109. **Mackall CL**, Hakim FT, Gress RE. Restoration of T cell homeostais after T cell depletion. *Semin Immunol.* 1997; 339-46.
110. **Maghfoor I**, Perry M, Smith NB. Lung cancer Oat cell (Small Cell) 2009 at Ellis Fischer Cancer Center in Medscape
111. **Man S**, Bocci G, Francia G, Green SK, Jothy S, Hanahan D . Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res.* 2002; 62:2731-5
112. **Marchand M**, Punt CJ, Aamdal S, Escudier B, Kruit WH, Keilholz U, Hakansson L; Immunisation of metastatic cancer patients with MAGE-3 protein combined with adjuvant SBAS-2: a clinical report . *Eur J Cancer* 2003; 39:70-77

113. **Martin** R, Kelly K, Socinsky MA, Lynch TJ. Management of metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in 2006. J Clin Oncol 2006;24: 418-23
114. **Mendelsohn** J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. Oncogene 2000;19:6550-65
115. **Mendelsohn** J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol. 2003, 15;2787-99
116. **Miller** YE. Neoplasias pulmonares. 1998 En: Bennett JC, Plum F. Tratado de Medicina Interna. Ciudad Habana: Editorial Ciencias Médicas,: pp496-502
117. **Mina** JD. Neoplasias del pulmón. 2006 En Harrison Principios de Medicina Interna 16a Edición
118. **Montero** E, Valdés M, Avellanet J, Lòpez A, Pérez R, Lage A. Chemotherapy induced transient B-cell depletion boosts antibody-forming cells expansion driven by an epidermal growth factor-based cancer vaccine. Vaccine 2009; 27:2230-9
119. **Morales** L, Gasseot NC, Nenínger VE, Prior GA, Rodríguez VJ. Revista Cubana de Medicina 2009;48:15-27
120. **Morin** PJ, Trent JM, Collins FS, Vogelstein V. Aspectos genéticos del cancer. En Harrison Principios de Medicina Interna 2006. Cap 68. 16ª Edición. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds.
121. **Mountain** CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111: 1710-17
122. **National** Cancer Institute, SEER incidente rates, age-adjusted and age-specific rates by age and sex (small cell lung and bronchus). Available at http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2002/search.pl#results

123. **Nemunaitis J**, Murray N. Immune-Modulating Vaccines in Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac Oncol* 2006;1:756-61
124. **Nemunaitis J**, Robert O. Dillman, Paul O. Schwarzenberger, Neil Senzer, Casey Cunningham, Jodi Cutler, Alex Tong, Padmasini Kumar, Beena Pappen, Cody Hamilton, Edward DeVol, Phillip B. Maples, Lily Liu, Terry Chamberlin, Daniel L. Shawler, and Habib Fakhrai. Phase II Study of Belagenpumatucel-L, a Transforming Growth Factor Beta-2 Antisense Gene-Modified Allogeneic Tumor. *J Clin Oncol*. 2006;24:4721-30.
125. **Nemunaitis J**, Nemunaitis MD. A review of vaccine clinical trials for non-small cell lung cancer . *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007;7:89-102
126. Nemunaitis J. Are vaccines making a comeback in non-small-cell lung cancer? *J Clin Oncol* 2008;20:1402
127. **Neninger E**, Castillo C, Barbán R, Viada C, Febles R, González J, Lima M, Soriano JL. Estudio descriptivo de respuesta a la quimioterapia en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón inoperable. *Rev Cubana Med.* 2008
128. **Non**-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-90
129. **Paccagnella A**, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, Riccardi A, Chella A, Tirelli U, Ceresoli G, Tumolo S, Ridolfi R, Biason R, Nicoletto MO, Belloni P, Veglia F, Ghi MG. Adding Gemcitabine to Paclitaxel/Carboplatin Combination increases survival in Advanced Non-Small-Cell lung Cancer: results of a Phase II-III Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:681-87

130. **Pallarés C**, Cardenal F, López LJ Carcinoma microcítico de pulmón 2006. En Oncología Española. Ediciones Aventis
131. **Pallis AG**, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, Welch J, Belani CP, Aapro M. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) expert´s opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Annals of Oncology* 2010;21:692-706
132. **Patel V**, Shrager JB. Which patients with stage III non-small-cell lung cancer should undergo surgical resection? *The Oncologist* 2005;10:335-44
133. **Pfister DG**, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. American Society of clinical Oncology treatment of irresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53
134. **Pirker R**, Pereira Jr Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Vynnichenko I, Park K, Yu CT, Canul V. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (Flex) an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373,1525-31
135. **Pignon JP**, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JI, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Delphine A, Ding K, Waller D, Le chevalier T. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Onco* 2008;26:3552-59

136. **Pitz** MW, Musto G, Demers AA, Kleiwer EV, Navaratnam S. Survival and treatment pattern of Non-Small Cell Lung Cancer Over 20 Years. *J Thorac Oncol* 2009;4:3-7
137. **Potosky** AL, Saxman S, Wallace RB, Lynch CF. Population variations in the initial treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3261-68.
138. **Protocolos Terapéuticos 2008**. Hospital C.Q. Hermanos Ameijeiras
139. **Purushotam** AD, Sullivan R. Darwin, Medicine and Cancer. *Annals of Oncology* 2009;21: 199-203.
140. **Rami-Porta**, R. Ball, D. Crowley, J. Giroux, D.J., Jett, J, Travis, W.D., Tsuboi, M, Vallières, E., Goldstaw, P. The IASLC Lung Cancer staging Project: proposal for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorax Oncol* 2007; 2: 593-602
141. **Rami-Porta**, R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Arch bronconeumol.* 2009;45:159-61
142. **Ramos** TC; Neninger E; Catalá M; García B; Leonard I; Martínez L; González G; Pérez R; Lage A. Treatment of NSCLC Patients with an EGF-Based Cancer Vaccine. Report of a Phase I Trial. *Cancer Biology and Therapy* 2006. 5145-49
143. **Reck** M. Current approach in chemotherapy of advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res.* 2005; 25:1501-06
144. **Registro Nacional de Cáncer**, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología 2007
145. **Registro Nacional de Cáncer**, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 2009

146. **Response Evaluation Criteria** in Solid Tumors. RECIST 2008 versión 1.1
147. **Rivera F**, Vega-Villegas ME, López-Brea MF. Cetuximab, its clinical use and future perspectives. *Anticancer Drugs* 2008; 19:99-113
148. **Rodríguez PC**, González I, Gonzalez A. Priming and boosting determinants on the antibody response to an epidermal growth factor-based cancer vaccine. *Vaccine* 2008;26:4647-54
149. **Rodríguez PC**, Rodríguez G, González G, Lage A 2010. Clinical Development and Perspectives of CIMAvax Cuban Vaccine for Non-small-cell Lung Cancer Therapy. *MEDICC Review* 2010;12:17-23
150. **Rosel R**, Gómez-Codina J, Camps C. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-58
151. **Rosenwirth B**, Kuhn EM, Heeney JL y cols: Safety and immunogenicity of ALVAC wild type human p53 (vCP207) by the intravenous route in rhesus macaques. *Vaccine* 2001;19:166-1670
152. **Sandler A**, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:24
153. **Scagliotti GV**, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin. Oncol.* 2002; 20: 4285-91

154. **Schiller** JH, Harrington D, Belani CH. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The NEJM* 2002;346:92-98
155. **Schreiber** TH, Ráez L, Rosenblatt JD, Podak ER: Tumor immunogenicity and responsiveness to cancer vaccine therapy: the state of the art. *Semin. Immunol.*2010; 22(3): 105-12
156. **Schrijvers** D. Lung cancer in the elderly2010 in: *ESMO Handbook of cancer in the senior patient*: pp98-108
157. **Scrump** DS, Altorki NK, Henschel CL, Carter D, Turrisi AT, Gutierrez ME. Non-Small Cell Lung Cancer 2005 In *Cancer and Practice of Oncology* 7th Edition
158. **Shah** NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heineman MK, Ben-Porat L,Sachs DL, Heeland RT, Miller VA. Practical Management of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Gefitinif. *J Clin Oncol* 2005; 23:165-174
159. **Shopland** DR. Effect of Smoking on the incidence and mortality of lung cancer . 1995 En: Johnson BE, Johnson DH (Ed): *Lung Cáncer*. Wiley – Liss, Inc.; pp1-14
160. **Silvetri** GA, Rivera MP. Targeted Therapy for the treatment of advanced non-small- cell lung cancer: a review of the epidermal growth factor receptor antagonists. *Chest* 2005;128: 3975-76
161. **Silvestri** GA, Spiro SG. Carcinoma of the bronchus 60 years later. *Thorax* 2006;61:1023-28
162. **Simmons** O, Magee M, Nemunaitis JCurrent vaccine updates for lung cancer; *Expert Rev Vaccines*. 2010 9:323-35.
163. **Socinsky** MA, Morris DE, Masters GA Therapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123 (1 Suppl):226S-43S

164. **Spiro SG**, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MK, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P; Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment of quality of life. *Thorax* 2004;59: 828–836.
165. **Spiro SG**, Porter JC. Lung cancer- where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96
166. **Spiro SG**, Gower NH, Evans MT, Facchini FM, Rudd RM Recruitment of patients with lung cancer into a randomised clinical trial: experience at two centres. On behalf of the Big Lung Trial Steering Committee *Thorax*. 2004; 59:821.
167. **Spiro SG**, James LE, Rudd RM, Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006;24:3823-30
168. **Stampfer**, M. New insights from the british doctors' study. *BMJ*. 2004; 328:1507
169. **Stinchcombe TE**, Socinsky MA. Current treatment for advanced stage non-small cell lung cancer. *Pro Am Thorac Soc* 2009; 6:233-41
170. **Suarez LN**, Campos P E. Prevalencia y percepción del riesgo del tabaquismo en el área de salud del Policlínico “Dr. Jorge Ruiz Ramírez”. *Rev Cub Salud Pública* 2010;36 (2)
171. **Subramanian J**, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom Q, Gao Feng, Piccirillo J, Govindan R. Distinctive Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in the

- young. A Surveillance, Epidemiology, and End results (SEER) analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2010;5:23-28
172. **Terando A**, Mulé JJ. On combinig antineoplastic drugs with tumor vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52:680-85
173. **Therasse P**, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumor assessment. *Eur J Cancer* 2006;42 (8):1031-39
174. **Thienelt C D**, Bunn PA, Hanna N, Rosenberg A, Needle MN, Long ME, Gustafson DL, Kelly K. Multicenter Phase I/II Study of Cetuximab With Paclitaxel and Carboplatin in Untreated Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8786-93
175. **Thun MJ**, John Oliver DeLancey, Melissa M. Center, Ahmedin Jemal and Elizabeth M. Ward. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010 31(1):100-110
176. **Tornamira MV**, Colomer R. Etiología del cancer y carcinogénesis. 2000 En *Oncología Clínica*. Aventis © Nova Sadonia Oncología (Grupo Aula Médica S.S)pp: 17-25
177. **Treat J**, Belani C, Edelman M, Socinsky MA, Gonin R, Obasaja C, et al. A randomized phase III of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in advanced (stage IIIB/IV) non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: Abstract 2511
178. **Tsimberidou AM**, Braiteh F, Stewart DJ, Kurzrock R. Ultimate fate of oncology drugs approved by the US Food and Drug Administration without a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6243-50.

179. US Department of Health Service, Office of Smoking and Health: Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: a report of the surgeon general. US Department of health and human services, Rockville, MD, USA, 89-8411.1989
180. Valdés S, García E, Pérez H, Hernández M. Length of diagnostic delay in patients with Non-Small Cell Lung Cancer. MED REVIEW 2010; vol 12 (1)
181. Vansteenkiste J , M. Zielinski, A. Linder, J. Dahabre, E. Esteban, W. Malinowski, J. Jassem, B. Passlick, F. Lehmann and V. G. Brichard. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S :7554
182. Varona PP, Herrera T D, Garcia RRG, Bonet GM, Romero PT, Venero F SJ. Mortalidad atribuible al tabaquismo en Cuba. Rev. Cub. Salud Pública 2009;35 (2)
183. von Plessen C, Strand T-E, Wentzel-Larsen T, Omenaas E, Wilking N, Sundstrøm, Sörenson S. Effectiveness of third-generation chemotherapy on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer in Norway: a national study. Thorax 2008;63:866-71
184. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, Johnson DH; for the Eastern Cooperative Oncology Group. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594. J. Thorac. Oncol 2006;1:441-46
185. West HJ. Novel targeted agents for lung cancer. Clin. Lung Cancer 10 (Suppl 1), S41-S46 (2009)

186. **Woo** EY, YEH H, CHU CS y cols.: Cutting edge: regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibits autologous T cells proliferation. *J Immunol.* 2002;168:4272-76
187. **World** Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumours* 1981 2nd Edn. Geneva, World Health Organization,
188. **Yang** L, Parkin DM, Ferlay J, Li L, Chen Y. Estimates of Cancer Incidence in China for 2000 and Projections for 2005. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005. 14 (1):243-50
189. **Yarden** Y, Sliwkoswski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Rev. Mol. Cell Biol* 2001;2:127-37
190. **Zietemann** V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2010;68:273-77
191. **Zhan** H, Cai B. The impact of tobacco on lung health in china. *Respirology* 2003;8:17-21

9. AUTOBIBLIOGRAFIA

AUTOBIBLIOGRAFIA INCLUIDA EN LA TESIS

Nenínger E, del Castillo C , Barbán SR, Viada C, Febles CR, González GJ, Lima PM, Soriano GL. Estudio descriptivo de respuesta a quimioterapia en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón inoperable. **Rev Cubana med ;47**: 2008

Nenínger E, del Castillo C, Viada C, Barbán R, Gassiot C, González J. Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas y supervivencia a 5 años. *Rev Cubana de Medicina* 2008;47:1-11

Nenínger E, de la Torre A, Osorio M, Catalá M, Bravo I, Mendoza M, Abreu AD, Acosta S, Rives R, Castillo C, González DM, Viada C, García B, Crombet T, González G, Lage A. Phase II randomized controlled trial of an epidermal-growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1452-58

Nenínger E, García B, Crombet T, Viada C, Pereda S, Leonard I, Mazorra Z, Fleites G, González M, Wilkinson B, Lage A. Combining an EGF-based Cancer Vaccine With Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Immunother* 2009;32: 92-99

González G, Crombet T, Torres F, Catalá M, Alfonso M, Osorio M, **Nenínger E**, Pérez R, Lage A. Epidermal growth factor-based cancer vaccine for non-small-cell lung cancer therapy *Annals of Oncology* 2003,14: 461–466,

Crombet T, **Nenínger E**, Catalá M, García B, Martínez L, González G, Pérez R, Lage A. Treatment of non-small-cell lung cancer patients with an EGF-Based cancer vaccine. Report of a Phase I Trial. *Cancer Biology & Therapy* 2006; 5: 145-49

González G, Crombet T, **Neninger E**, Viada C, Lage A. Therapeutic Vaccination with Epidermal Growth Factor (EGF) in Advanced Lung Cancer. Analysis of Pooled Data from Three Clinical Trials. *Human Vaccines* 2007; 3: 8-13

Viada GC, T. Crombet T, González M, Osorio R, **Neninger E** . Meta-análisis para evaluar la seguridad de la vacuna egf en pacientes con cancer de pulmón avanzado. *Revista Investigación Operacional* 2007;28:106-119

García B, **Neninger E**, de la Torre A, Leonard I, Martínez R, Viada C, Mazorra Z, Lage A, Crombet T. Effective inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor Binding by anti-Epidermal Growth 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* 2008 ;14 :840-846

OTRAS PUBLICACIONES

Crombet T, Torres L, **Neninger E**, Catalá M, Solano ME, Perera S, Leonard I, Mazorra Z . Pharmacological evaluation of humanized anti-Epidermal Growth Factor Receptor monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial derived cancer. *J Immunother* 2003; 26(2):139-48.

Torres LA, Perera A, Batista JF, Hernández A, Crombet T, Ramos M, **Neninger E**, Pérez M, Sánchez EL, Romero S, Aguilar V, Coca MA, Iznaga-Escobar N. Phase I/II clinical trial of the humanized anti-EGF r-monoclonal antibody h-R3 labelled with ^{99m}Tc in patients with tumor of epithelial origin. *Nuc Med Commun* 2005;26:1049-57

Neninger E, Díaz RM, de la Torre A, Rives R, Díaz A, Saurez G, Gabri MR, Alonso DF, Wilkinson B, Alfonso AM, Crombet T, Pérez R, Vázquez AM. Active immunotherapy with 1E10 anti-idiotypic

vaccine in patients with small cell lung cancer: report of a phase I trial. *Cancer Biol Ther.*
2007;6:145-50

González G, Lage A, Crombet T, Rodríguez G, García B, Cuevas A, Viña L, Arteaga N, **Neninger E.**
CIMAvax-EGF: A novel therapeutic vaccine for advanced lung cancer. *Biotecnología Aplicada*
2009;26:345-48

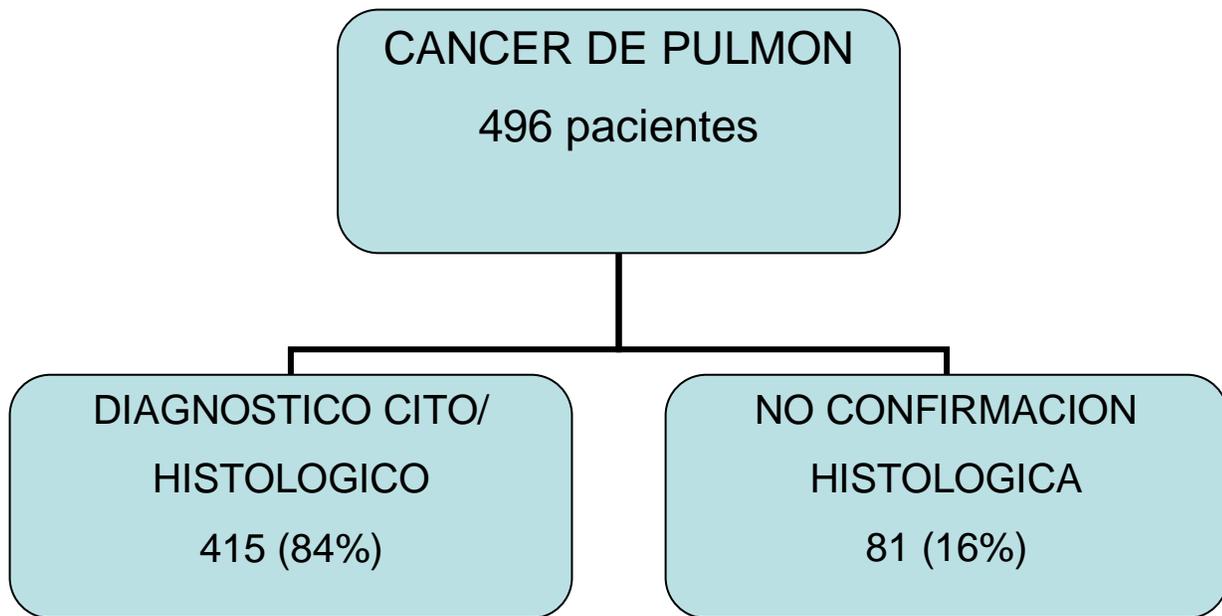


Figura 2: Distribución global de los pacientes basada en la confirmación histológica.

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio

		CPCNP		CPCP		Pacientes sin confirmación		TOTAL (%)			
						Histológica				%	
EDAD		(35-86)		(37-76)		(30-86)		(30-86)			
Media (rango)		59.4		56	%	64		59.8			
Sexo	Masculino	230	63.3%	37	54%	45	56%	312	63%		
	Femenino	117	33.7%	31	46%	36	44%	184	37%		
Estadio I-II		87	25.6%	Enfermedad Limitada	59%	15	18%	148	30%		
				48							
Estadio IIIa		56	16.10%			14	12.2%	70	14%		
Estadio IIIb		139	40%	Enfermedad Extendida	32%	19	23.4%	158	32%		
Estadio IV		65	18.7	22		33	40.70%	120	24%		
PS 0		1	0.3%	0	0%	0	0	1	0		
PS 1		157	47%	39	57%	0	0%	196	0.4		
PS 2		107	31%	24	36%	3	3.7%	134	27%		
PS 3		63	18%	5	7%	76	93.8%	144	26		
PS 4		6	17%	0	0%	2	2.4%	8	1.6		
Una comorbilidad		106	30.5%	22	32%	51	63.0%	179	36%		
Dos o más comorbilidades		41	7.0%	7	10%	30	37.0%	78	16%		
TOTAL		347	70.0%	68	13,7%	81	16%	496	100%		

Tabla 2 Comorbilidades presentadas por los pacientes

Enfermedad	Número (por ciento)
Hipertensión arterial	79(16)
EPOC	248(50)
Cardiopatía isquémica	70(14)
Diabetes Mellitas	49(9)
Asma bronquial	30(6)
Otra neoplasia maligna	10(2)
Insuficiencia renal crónica	5(1)
Enfermedad autoinmune	5(1)

Tabla 3: Características demográficas de los 347 pacientes con CPCNP

Características	No Tratamiento quirúrgico		Operados	Total	Significación estadística Prueba de
	Tratados (QTP)	No tratados			
Edad (años)					
Media	57,8	63,9	58,8	59,4	
Rango	35-77	36-86	39-78	35-86	
Sexo					
Masculino	124 (67%)	51 (66,2%)	55 (64,7%)	230 (66,3%)	p = 0,932
Femenino	61 (33%)	26 (33,8%)	30 (35,3%)	117 (33,7%)	
Color					
Blancos	137 (74,1%)	55 (72,4%)	72 (85,7%)	264 (76%)	p = 0,126
Negros	26 (14,1%)	8 (10,5%)	6 (6,0%)	39 (11,2)	
Mestizos	22 (11,9%)	13 (17,5%)	7 (8,3%)	42 (12%)	
Fumadores					
Si	174 (94,5%)	63 (81,8%)	79 (93%)	316 (92%)	p = 0,056
No	11 (5,9%)	12 (15,5%)	6 (7%)	28 (8%)	
Estado general (PS)					
0	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)	p= 0,000
1	94 (50,8%)	1 (1,3%)	62 (84,9%)	157 (47%)	
2	88 (47,6%)	8 (10,5%)	11 (15,1%)	107 (31%)	
3	2 (1,1%)	62 (80,3%)	0 (0%)	63 (18,1%)	
4	0 (0%)	6 (7,9%)	0 (0%)	6 (1,7%)	

Tabla 4: Distribución por estadio de los 347 pacientes con CPCNP según tratamiento definido.

Estadio	No Tratamiento quirúrgico N=262 (75,5%)		Operados N=85 (24,4%)	Total
	Quimioterapia n=185	Tratamiento de soporte N=77		
Ia-IIb	10 (5,4%)	17 (22,0%)	60 (70,5%)	87 (25,6%)
IIIa	22 (11,9%)	9 (11,6%)	25 (29,4%)	56 (16,1%)
IIIb	116 (62,7%)	23 (29,8%)	0	139 (40%)
IV	37 (20%)	28 (36,3%)	0	65 (18,7%)
Total	185 (100%)	77 (100%)	85 (100%)	347 (100%)

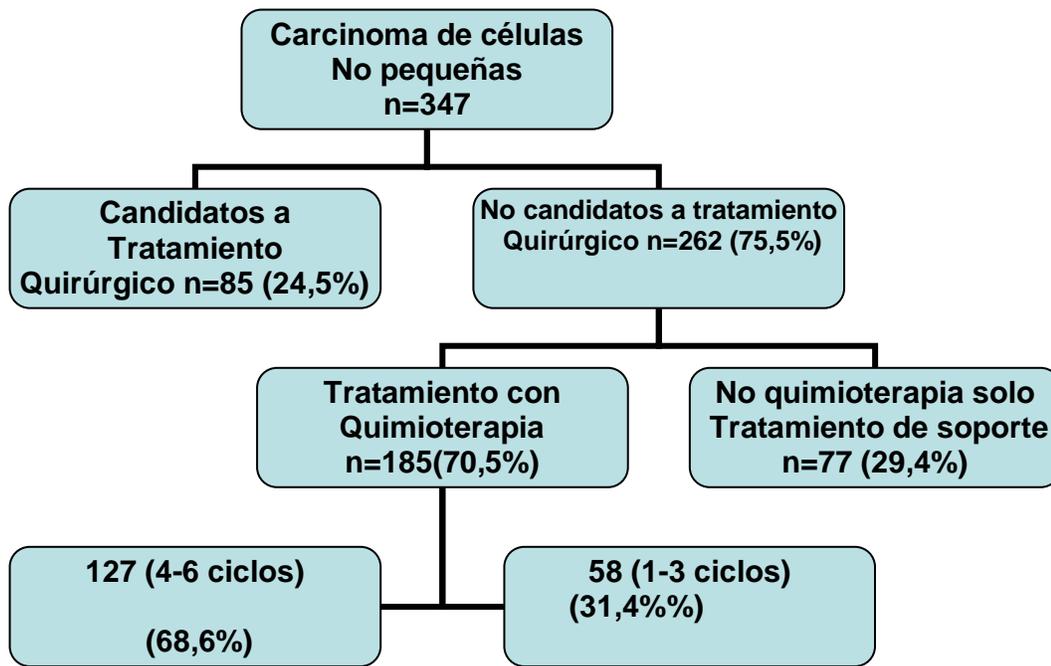


Figura 3: Distribución de los pacientes de carcinoma de células no pequeñas según las posibilidades terapéuticas al momento de su presentación

Tabla 5. Causas de no tratamiento en los pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Factor	Número (porcentaje)
Estado general	
1	1 (1,3)
2	8 (10,5)
3	61 (80,3)
4	6 (7,9)
Comorbilidades	52 (67,5)
Abandono	3 (3,8)

Tabla 6. Causas de interrupción del tratamiento con quimioterapia

Interrupción n= 58	
Factor	Número (porcentaje)
Toxicidad grado 3/4	18(31)
Progresión	16(27,5)
Deterioro estado general	18(31%)
Descompensación comorbilidad	4(7%)
Abandono	2(3,4%)
Estadio	
IIIa	4(7%)
IIIb	41(70,6%)
IV	13(22,4%)

Tabla 7: Toxicidad a la quimioterapia

Evento	Grado		Total
	I/II n (%)	III/IV n (%)	
Náuseas	55(30)	22(12)	77
Vómitos	35(19)	19(10)	54
Leucopenia	26(14)	7(4)	33
Creatinina sérica elevada	6(3)	4(2)	10
Ototoxicidad	11(6)	7(4)	18
Neuropatía periférica	41(22)	14(8)	55
Total	174	73	302

Tabla 8: Respuesta al tratamiento de los estadios IIIB/IV.

Respuesta	Estadio		Total 153 (100%)
	IIIB (n= 116)	IV (n= 37)	
Remisión completa		1 (3,3%)	1 (0,6%)
Remisión Parcial	8 (8,4%) (4 ciclos)	1 (3,3%)	9 (5,8%)
Estabilización	51 (53,7%) (42: 4 ciclos) (9 :3 ciclos)	13 (43,3%)	64 (41,8%)
Progresión	36 (37,9%)	15 (50%) (8: 4 ciclos) (7:3 ciclos)	51 (33,3%)
No evaluables	21 (18%)	7 (19%)	28 (18%)

Tabla 9: Supervivencia según grupo de pacientes.

	N	Mediana (meses)	SV	Significación
Operados	85	75.2 *	1 año 92% 5 años 55%	Log Rank p= 0.000
Global no quirúrgicos	262	6,4 (IC95% 5,64 7,16)	20%	
No quirúrgicos tratados con quimioterapia	185	8,4 (IC95% 7,32 8,81)	1 año 26%	
No quirúrgicos no tratados con quimioterapia	77	3,9 (IC95% 3,53 4,33)	4%	
Total	347			

* Al momento de este reporte 31 pacientes viven.

Tabla 10: Supervivencia de los pacientes no quirúrgicos tratados con quimioterapia, según estadio de la enfermedad.

Grupo			Mediana (meses)	Significación
Tratados	185			
	Ia,IIa,IIb	10	15,9 ;24,8:18,6	
	IIIa	22	13,1	
	IIIB	117	7,6	Log rank P=0,003
	IV	36	5,6	
Total		185	8,4	

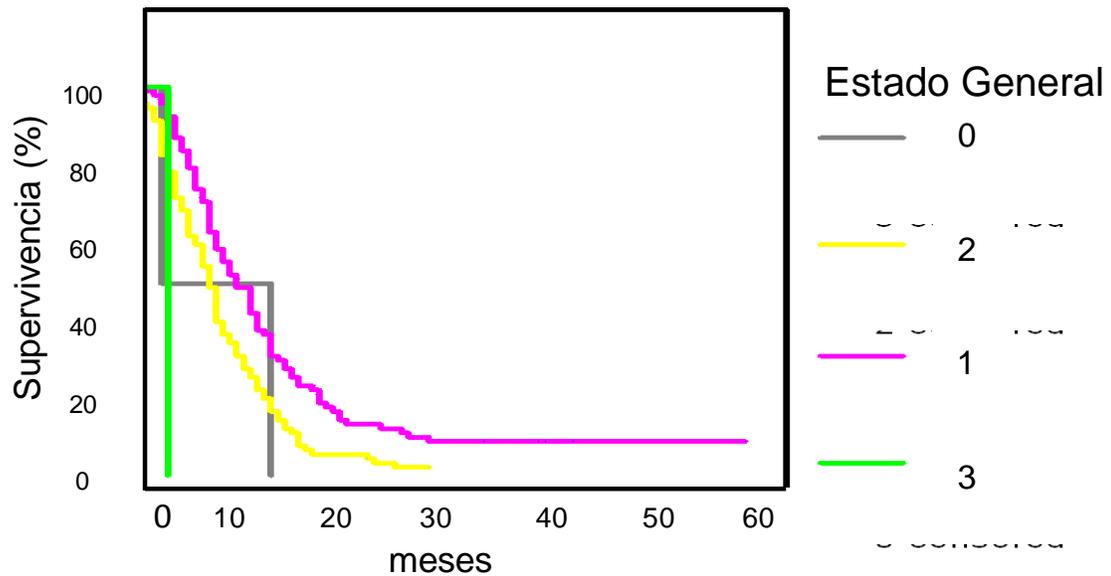


Figura 4: Supervivencia en relación al Estado General.

Tabla 11: Supervivencia según ciclos de tratamiento.

Ciclos	n	mediana	significación
1-3	58	5,03 (IC95% 3.96, 6.11)	Log rank
4-6	127	10,00 (IC95% 8.03, 11.97)	P= 0.0000

Tabla 12 Supervivencia según control de la enfermedad.

Respuesta	Mediana	Significación
RC+RP+EE	8,93 (7.39, 10.48)	Log rank
PR	6,0 (4.44 , 7.56)	0.0111

Tabla 13: Diseño de los 3 Ensayos Pilotos.

Ensayo Piloto	Grupo	N	Dosis equivalente de EGF	Pre-tratamiento ciclofosfamida	Adyuvante	Esquema de inducción de respuesta (días)	Reinmunizaciones
1 ECP 2	1a	10	50 µg	no	Alúmina	0,7,14,21,51	A la caída de los títulos de anticuerpos
	1b	10	50 µg		Montanide		
2 ECP 3	2a	10	50 µg	sí	Alúmina	0,7,14,21,51	A la caída de los títulos de anticuerpos
	2b	10	50 µg		Montanide		
3 ECP 4	3a	21	71 µg	no	Alúmina	0,7,14,21,51	Mensual
	3b	22	142 µg				
Total		83					

Tabla 14: Características de los pacientes incluidos en los 3 Ensayos Clínicos Pilotos.

Características N=83	N (%)
Edad (años)	58.8±9.5
Sexo Masculino Femenino	67 (81%) 16 (19%)
Estadio III IV	40 (48%) 43 (52%)
Estado General 0 1 2	11 (16%) 54 (65%) 16 (19%)
Tratamiento previo No tratamiento Quimioterapia sola o quimio-radioterapia Radioterapia Cirugía Cirugía más Radioterapia	26 (32%) 46 (54,4%) 7 (8,4%) 2 (2,5%) 2 (2,5%)
Datos que representan a los pacientes provenientes de los 3 ensayos clinicos	

Tabla 15: Descriptores de la inmunogenicidad en los grupos aleatorizados de todos los ensayos Piloto.

Ensayo	Grupo	% Seroconversión	% GAR	Media geométrica del título máximo de Anticuerpos	Significación
Piloto 1 ECP 2	1a (alúmina)	78%	22%	1023	No realizada
	1b (Montanide)	100%	73%	6456	
Piloto 2 ECP 3	2a (ciclofos/alúmina)	90%	30%	2291	U de Mann-Whitney P<0.05
	2b (ciclofosf/montanide)	100%	100%	10471	
Piloto 3 ECP 4	3a (alum/dosis simple)	52.9%	41.2%	1246	U de Mann-Whitney P<0.05
	3b (alum/doble dosis)	95.2%	38.1%	2519	
	Total	83%	49%	3954	

Tabla 16: Relación entre respuesta de anticuerpos y estado general.

Ensayos Piloto

Estado General (OMS)	GAR %	Significación
0	70	Log rank 0,03
1	52	
2	17	

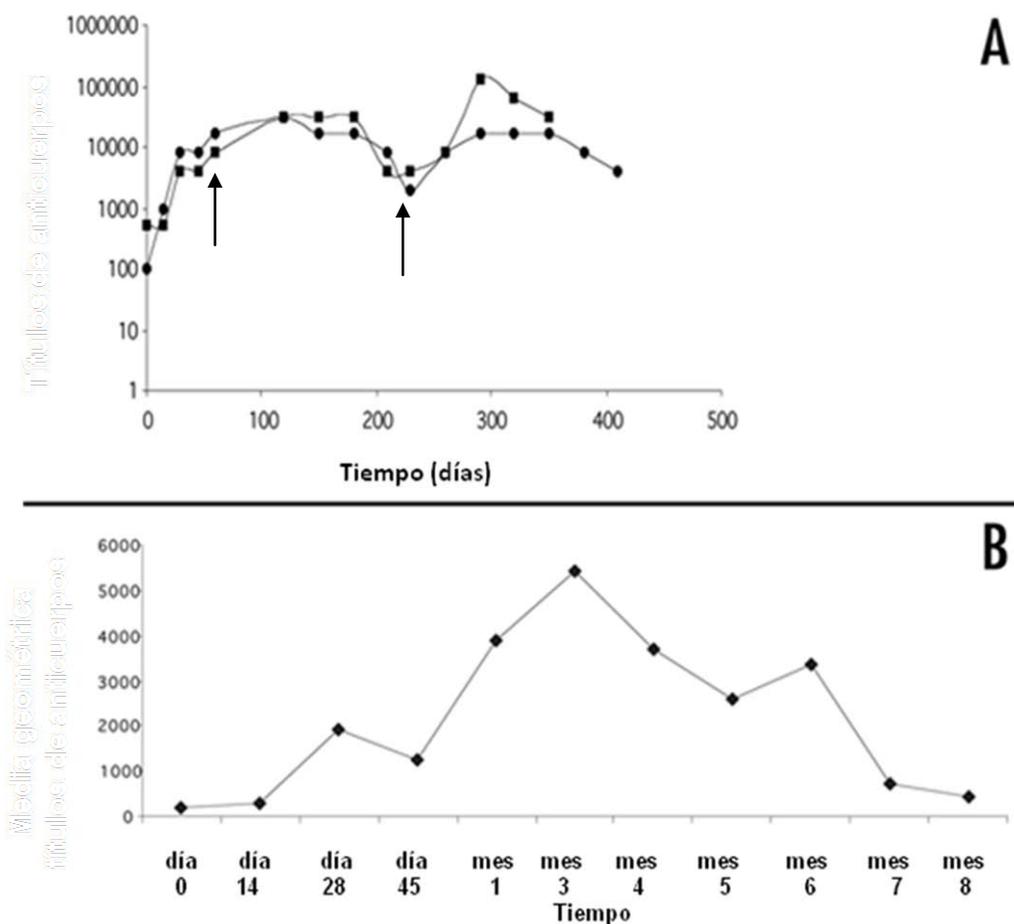


Figura 5: Cinética de los títulos de anticuerpos en los Ensayos Piloto.

A) Características de la cinética de anticuerpos dos pacientes del ECP 2. La flecha indica (1) el final de la fase de inducción y (2) la primera reinmunización. Abscisa representa el tiempo después de la primera vacunación y ordinal es el título de anticuerpos.

B) Cinética de respuesta de anticuerpos en el grupo de pacientes que recibió pre-tratamiento con ciclofosfamida y Montanide ISA51 como adyuvante en el ECP 3. Este grupo mostró la mayor respuesta de anticuerpos. La abscisa representa el tiempo después de la primera vacunación y la ordinal la media geométrica del título máximo de anticuerpos.

Tabla 17: Supervivencia en relación con la respuesta de anticuerpo

Ensayos Piloto II, III, IV.

Respuesta de anticuerpos N=83	Mediana (meses)
Seroconversión n=69	8,4
No seroconversión n=14	3,5
GAR n=36	8,37
PAR n=33	8,07

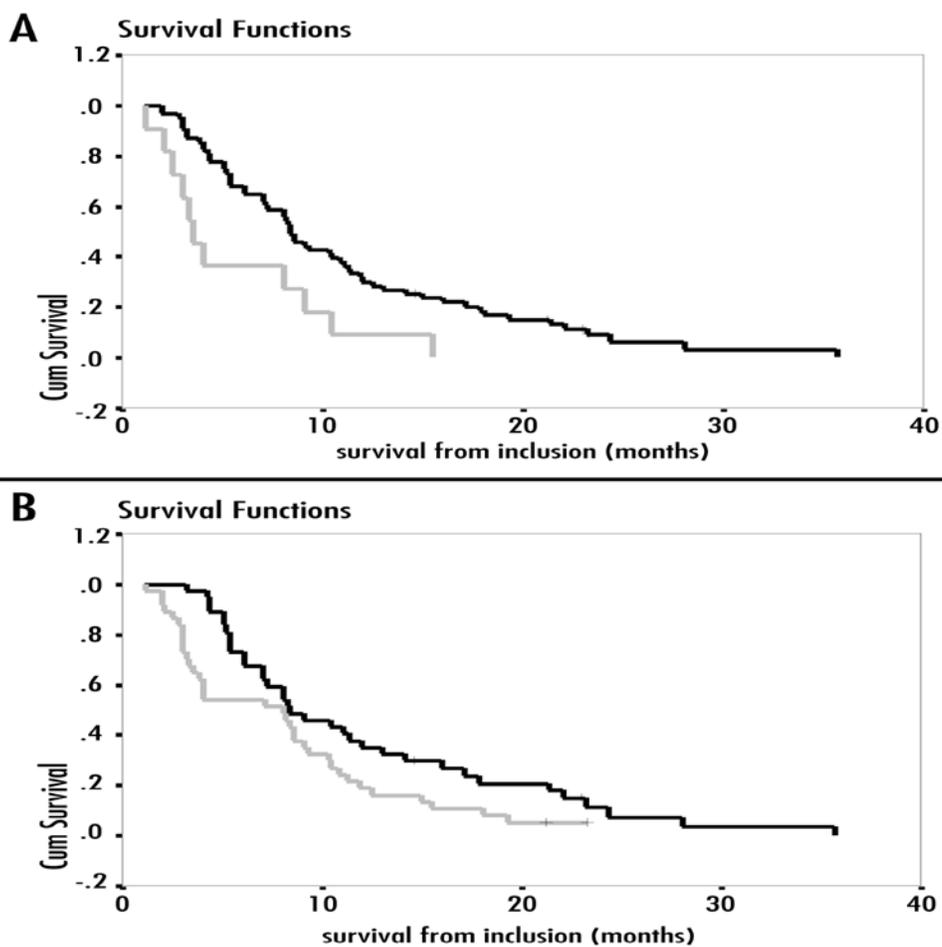


Figura 6. Supervivencia en relación con la respuesta de anticuerpos

- A) Pacientes que presentaron seroconversión (negra) vs no seroconversión (gris)
- B) Buenos respondedores (GAR) (negra) vs Poco respondedores (PAR)(gris)

Tabla 18: Supervivencia de los pacientes vacunados según grupo de edad y estado general (Ensayos Piloto) en comparación con grupo control.

Grupo edad	Grupo de tratamiento	Mediana meses	Significación Log-rank
Menores de 60	Vacunados 11.4 ± 1.52	8,37	<0.0001
	Controles 4.67 ± 0.65	3,33	
Mayores de 60	Vacunados 10.19 ± 1.40	8,07	<0,02
	Controles 6.98 ± 1.27	4,53	
PS 0-I	Vacunados 10.47	8,23	0.0000
	Controles 6.04	4,2	

*Tabla 19: Características demográficas de los pacientes incluidos
Ensayo Fase II*

Características	Control		Vacuna		Total	
	N=40	%	N=40	%	N=80	%
Edad (años)						
Media	54		58.5		55.5	
Rango	30-72		32-78		30-78	
Sexo						
Masculino	29	73	30	75	59	74
Femenino	11	27	10	25	21	26
Color						
Blancos	28	70	34	85	62	78
Negros	5	12,5	1	2,5	6	7
Mestizos	7	17,5	5	12,5	12	15
ECOG (PS)						
0	7	18	9	23	16	21
1	26	68	24	62	50	65
2	5	13	6	15	11	14
Estadio						
IIIB	21	52,5	29	72,5	50	62.5
IV	19	47,5	11	27,5	30	37.5
Tipo histológico						
Carcinoma Escamoso	16	41	14	35,9	30	38,5
Adenocarcinoma	13	33.3	12	30,8	25	32,1
Carcinoma Indiferenciado de células grandes			2	5	2	2,5
Carcinoma de células no pequeñas	10	25,6	11	28,2	21	26,9
Tratamiento previo						
Quimioterapia de base platino	40	100	40	100	80	100
Radioterapia	16	40	20	50	36	45

*Tabla 20: Respuesta a la quimioterapia según grupo de tratamiento
Ensayo Fase II*

Respuesta	Grupo		Total
	Control	Vacuna	
RC		2 (6,6%)	2 (3,4%)
RP	7 (24,1%)	10 (33,3%)	17 (28,8%)
EE	12 (41,3%)	10 (33,3%)	22 (37,2%)
Pr	10 (34,5%)	8 (26,6%)	18 (30,5%)
RC+RP+EE	19 (65,5%)	22 (73,3%)	41 (69,4%)
Total	29 (100%)	30 (100%)	59 (100%)

*Tabla 21: Eventos adversos relacionados con la vacuna EGF según grupo de tratamiento.
Ensayo FaseII*

Evento	Vacunados N=40		Control N=40	
	N	(%)	N	(%)
Fiebre	10	(25)	3	(7,5)
Escalofríos	7	(18)	0	(0)
Nausea	4	(10)	3	(7,5)
Vómito	4	(10)	1	(2.5)
Temblor	7	(18)	0	(0)
Cefalea	10	(25)	4	(10)
Artralgia	5	(13)	0	(0)
Astenia	8	(20)	7	(18)
Dolor en el sitio de inyección	5	(13)	0	(0)

*Tabla 22: Respuesta de anticuerpos anti-EGF por grupo de tratamiento
Ensayo Fase II*

	Respuesta de anticuerpos	
	Control N=32	Vacunados N=37
	No (%)	No (%)
GAR	0 (0)	19 (51,3)
PAR	32 (100)	18 (48,6)

*Tabla 23: Concentración sérica de EGF por grupo de tratamiento
Ensayo Fase II*

	Concentración sérica de EGF		Significación
	Control N=17	Vacunados N=28	
	N (%)	N (%)	
[Egf] ≤ 168 Pg/ml n=18	3 (17,6)	18 (64,3)	p < 0,05, U de Mann-Whitney
[Egf] ≥ 168 Pg/ml n=24	14 (82,4)	10 (35,5)	

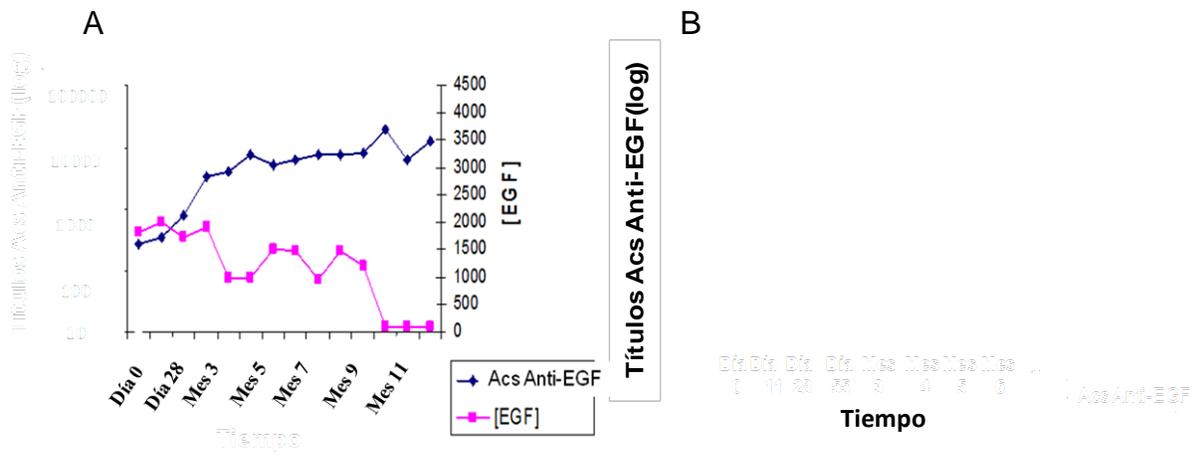


Figura 7: Cinética del título de anticuerpos anti-EGF y de la concentración sérica del EGF en los diferentes grupos Ensayo Fase II. A corresponde a los pacientes vacunados. B representa al grupo control. La ordenada representa el logaritmo de la media geométrica de los títulos de anticuerpos. La abcisa representa el tiempo después de la primera inmunización. Se observó una correlación inversa entre el título de anticuerpos y la [EGF] sérica en los pacientes vacunados, no así en los controles

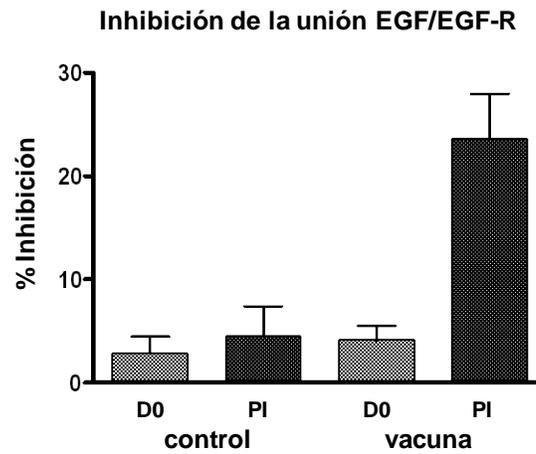


Figura 8. Capacidad de Inhibición de la unión EGF/EGFR por el suero de pacientes vacunados Suero pre-inmunización (D0) utilizado como control y EGF libre como control positivo (PI). La ordenada representa la media del por ciento de inhibición alcanzado por cada grupo.

Suero de controles (n=5) y de pacientes vacunados (n=13) muestra que el suero post-inmunización fue capaz de inhibir la unión del EGF a su receptor, lo que no se observó en los controles. Ensayo Fase II

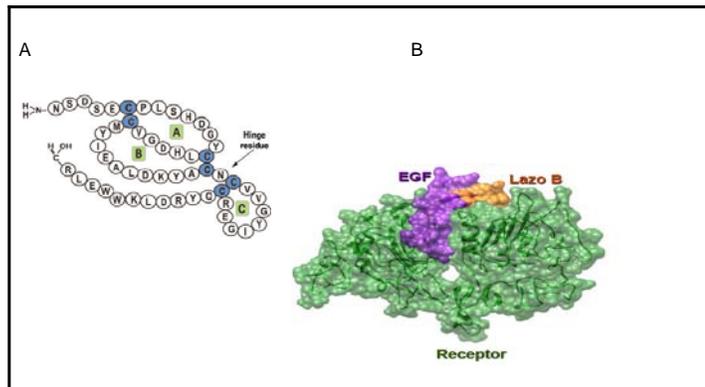


Figura 9. Inmunodominancia de los anticuerpos anti-EGF. Ensayo Fase II

A) Representación de la molécula de EGF

B) El lazo B representación el sitio de unión del EGF a su receptor

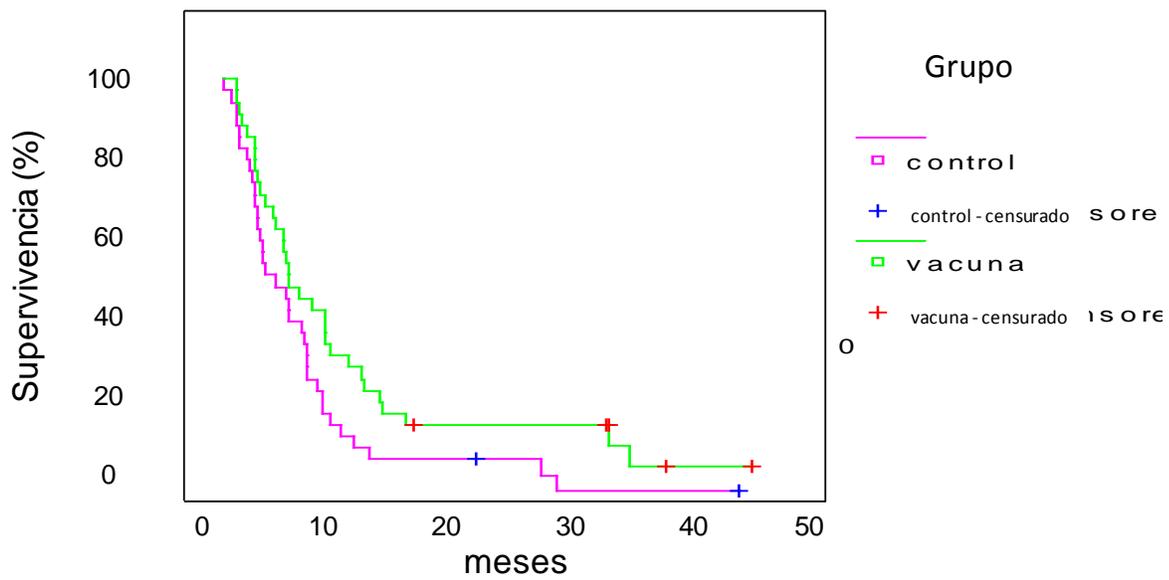


Figura 10: Supervivencia de los pacientes vacunados en comparación con los controles.

Tabla 24: Supervivencia de los pacientes que respondieron a la primera línea de tratamiento.

Ensayo Fase II

Grupo	Supervivencia
	Mediana (meses)
Control n=19	6,77 (IC95% 8,24 16,0)
Vacunados n= 22	11,57 (IC95% 9,75 15,59)

Tabla 25: Supervivencia de los pacientes vacunados relacionada con la respuesta inmune.
Ensayo Fase II

Respuesta Inmune	Mediana Meses	Significación
Vacunados GAR n=19	11,7	
Vacunados PAR n= 18	3,0	
Control N= 32	5,33	
[Egf]≤168 Pg/ml n=18	13	
[Egf]≥ 168 Pg/ml n=10	5,6	

Tabla 26: Supervivencia por grupo de edad.
Ensayo Fase II

	Control	Vacunados
	Mediana (meses)	Mediana (meses)
Sv global	5,33	6,47
<60 años	5,33	11,57
>60 años	3,40	5,92
Significación	P=.4382	P=.0001

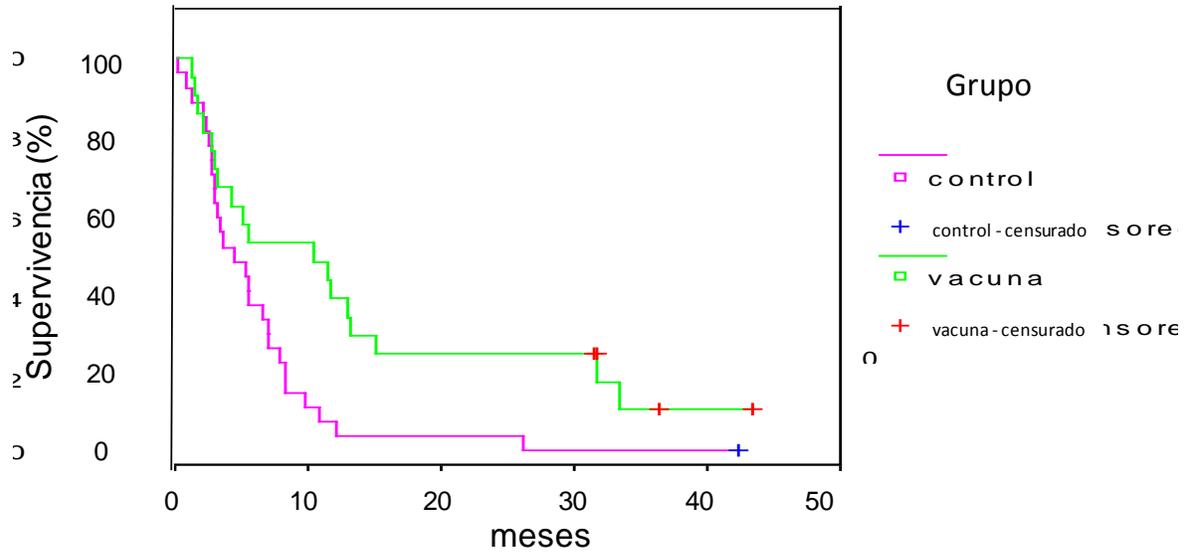
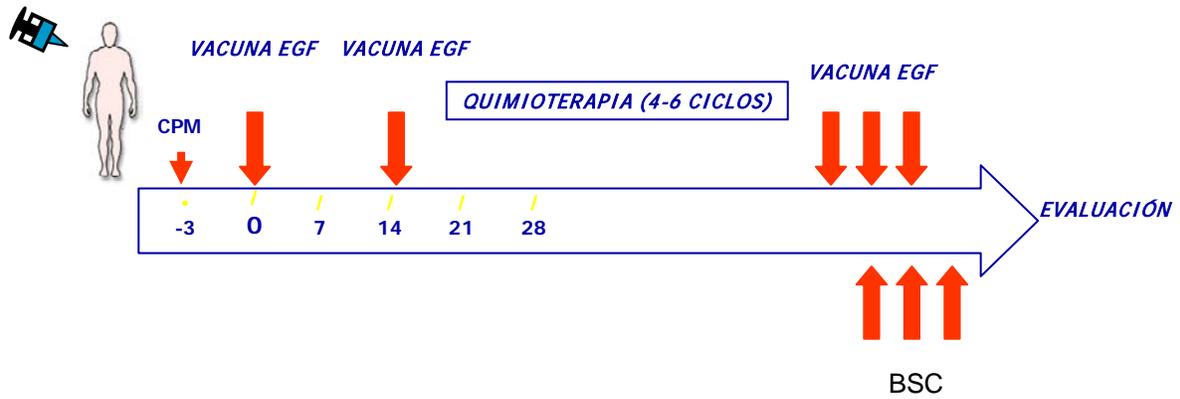


Figura 11: Supervivencia de los pacientes vacunados menores de 60 años (n=22) vs controles de similar grupo etario (n=29) $p=.0124$.



- *Dosis 4x, 4 sitios de inyección*
- *Pre-tratamiento con CPM*
- *Montanide ISA51 como adyuvante*
- *Intervalos de 14 días entre dosis de inducción*
- *Esquema VQV*

EVALUACION

- **TITULOS DE ANTICUERPOS**
- **[EGF]**
- **SOBREVIVENCIA**

Figura 12. Esquema de tratamiento Ensayo Piloto 5

*Tabla 32: Características demográficas y de la enfermedad.
Ensayo Piloto 5*

Características	No	Por ciento
Pacientes incluidos	20	100
Edad (años) Media 58 (32-70)		
Sexo		
Masculino	16	80
Femenino	4	20
Raza		
Blanca	12	60
Negra	8	40
Mestiza	0	0
ECOG (PS)		
1 (90%)	20	100
Fumadores		
Si	19	95
No	1	5
Estadio		
IIIB	10	50
IV	10	50
Tipo Histológico		
Carc células no pequeñas	13	65
Adenocarcinomas	4	20
Carc Epidermoide	2	10
Carc células Grandes	1	5

*Tabla 33: Eventos adversos.
Ensayo Piloto 5*

Evento	G 1/2	G 3/4
Escalofríos	50%	-
Fatiga	45%	-
Náusea/vómito	45%	-
Artralgia	30%	-
Dolor sitio de inyección	25%	-

Tabla 34: Respuesta de anticuerpos.

Respuesta	N	%
GAR	15	95
PAR	5	5
sGAR	12	55
Media geométrica títulos más altos	1:76 103	
Concentración EGF (Mínima)	78	

Tabla 35: Comparación respuesta de anticuerpo entre los ensayos Fase II Piloto 5

Título			
Ensayo	Media Geométrica	GAR	sGAR
VQV	1:76103	95%	55%
Fase II	1:3160	51%	2.8%

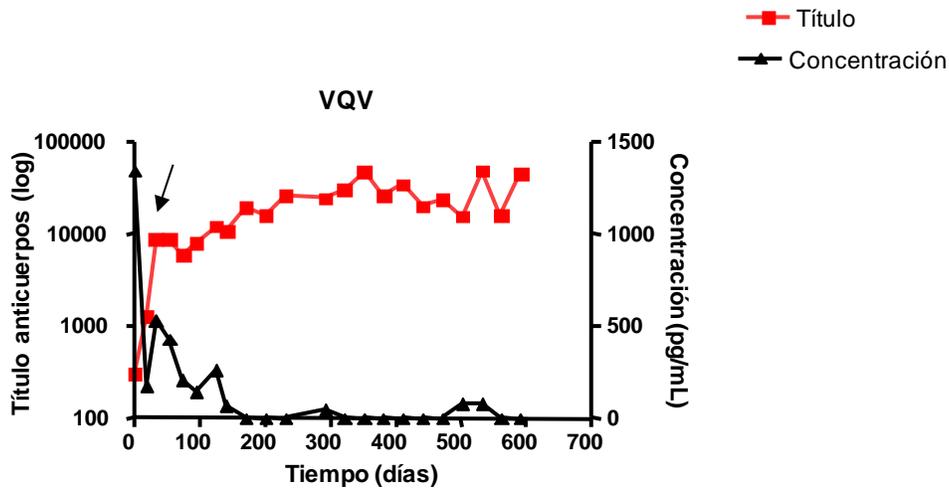


Figura 13: Cinética de la respuesta de anticuerpos anti-EGF y la concentración sérica del EGF. La escala de la izquierda representa los títulos de anticuerpos anti-EGF (log); la escala de la derecha representa la concentración sérica del EGF. La flecha indica el comienzo de la quimioterapia. Cada punto representa la media geométrica de la inversa del título de anticuerpos en cada momento de la evaluación.

Se observa una correlación inversamente proporcional entre el título de anticuerpos y la disminución de la concentración sérica de EGC ($p < 0,01$).

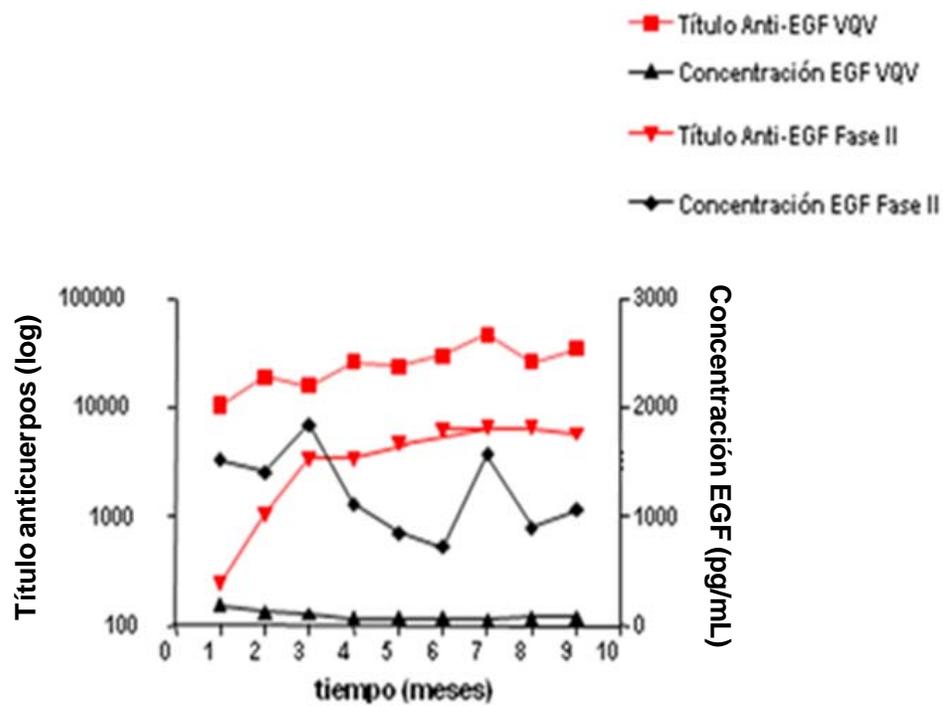


Figura 14: Cinética de los títulos de anticuerpos y concentración de EGF en el Ensayo Fase II en comparación con el Ensayo Piloto 5.

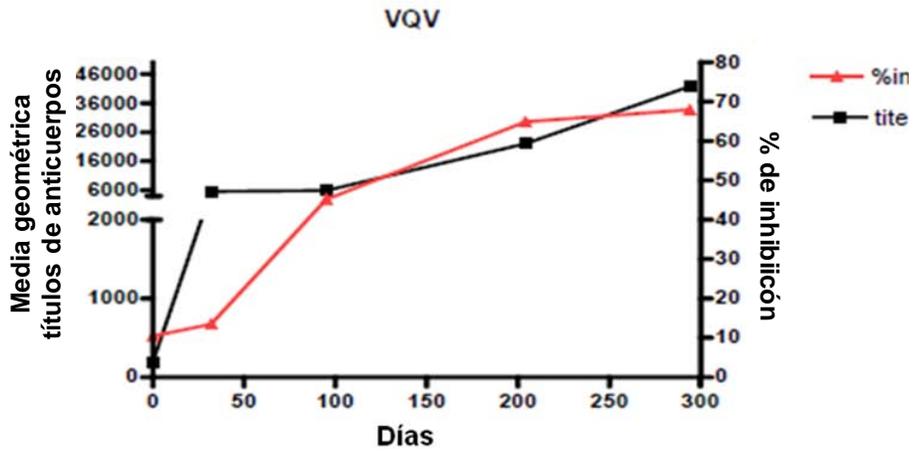


Figura 15: Cinética de los porcentos de inhibición de la unión del EGF a su receptor y de los títulos de anticuerpos en 5 puntos (días 0 y 32 previos a la quimioterapia, en el tercer ciclo y post-quimioterapia) en el en el Ensayo Piloto 5.

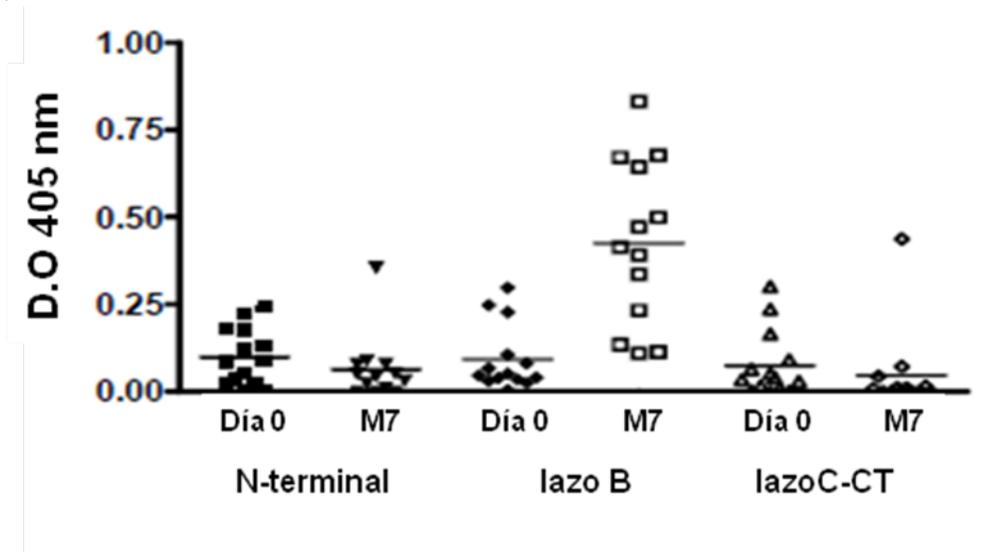


Figura 16: Inmunodominancia contra el EGF. La inmunodominancia fue determinada en 13 pacientes por método de Elisa al comienzo del tratamiento y en el mes 7 post-quimioterapia para cada péptido seleccionado. La media de la densidad óptica resultó significativamente altas para el lazo B en el mes 7 (Prueba de Dunn <0.05). La inmunodominancia se obtuvo por el 92% de los pacientes evaluados ($n=12$).

*Tabla 36: Resultados de eficacia.
Ensayo Piloto 5*

Respuesta clínica	Número de pacientes (%)	(%)
Respuesta completa	2 (10)	10
Respuesta Parcial	5 (25)	
Estabilización	10 (50)	
Progresión	3 (15)	
Respuesta objetiva		25
RC+RP	7 (35)	
Índice control de enfermedad RC+RP+EE	17 (85)	
Tiempo de progresión (mediana)	8.4 meses	

Tabla 37: Respuesta a la Quimioterapia pacientes del Ensayo Piloto 5 en comparación con los ensayos previos.

Estudio	Respuesta		Total
	RC+RP+EE	Pr	
	No (%)	No (%)	
Control Histórico (1)	74 (48)	53 (47,7)	111
Control Fase II (2)	19 (65,5)	9 (32,1)	28
Vacunados Fase II (3)	22(73,3)	6 (21,4)	28
Ensayo Piloto V (4)	17 (85)	3 (15)	20

Leyenda: (1) Estudio descriptivo retrospectivo pacientes quimioterapia, (2 y 3) Ensayo Fase II aleatorizado (4) Ensayo Piloto 5 optimización terapéutica

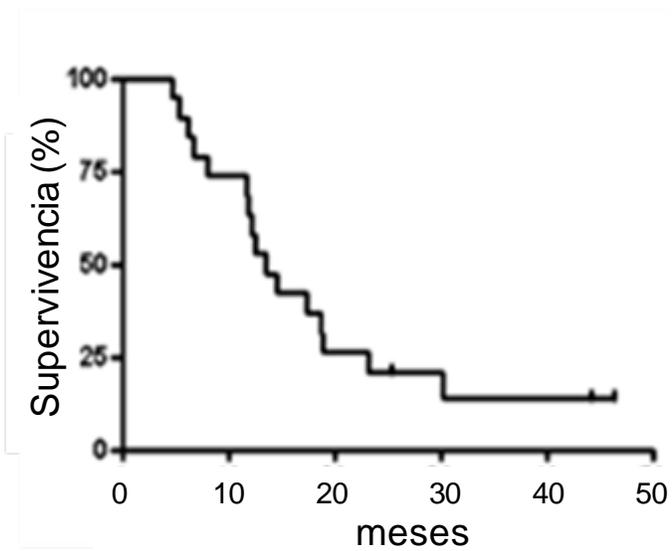


Figura 17: Supervivencia de los pacientes vacunados en régimen VQV (n=20) mediana de supervivencia 12.6 meses.

Tabla 38: Supervivencia global y a un año de los pacientes del Ensayo Piloto 5.

Supervivencia	Mediana meses
Global	12.6
Supervivencia a 1 año (%)	70

Tabla 39: Supervivencia según respuesta inmunológica y clínica
Ensayo Piloto 5.

	Mediana (meses)	Significación Prueba log rank
Global n= 20	12,6	P=0,0036
1 mes post quimioterapia n=20	9,3	
RO†EE n= 17	16,2	
GAR n=15	8,4	
sGAR n=12	19,3	

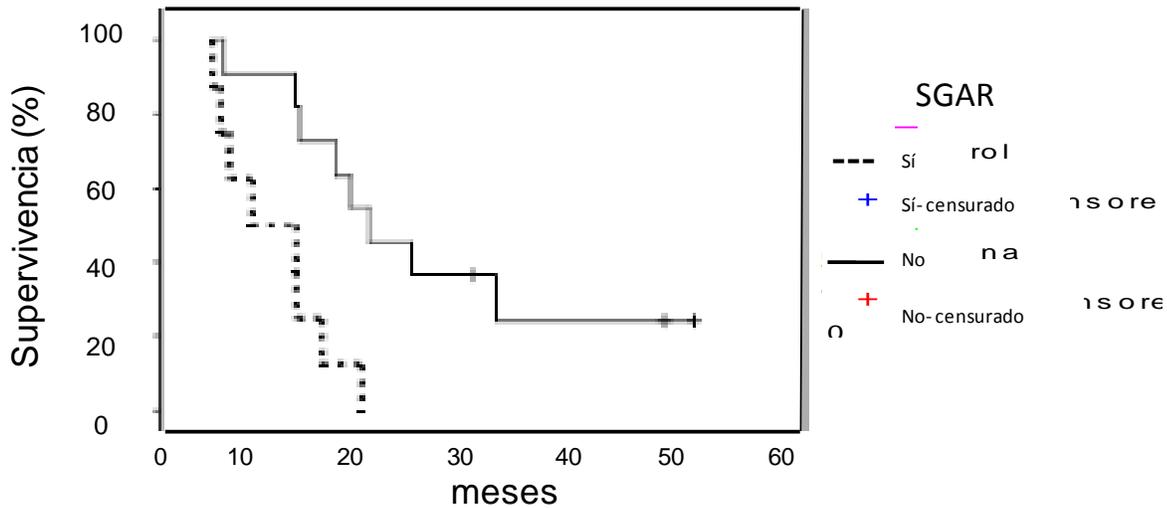


Figura 18: Supervivencia de los pacientes Super Buenos Respondedores (mediana 19,3 meses) comparada con los Buenos respondedores (mediana 8.47 meses) test log-rank: $p=0,0036$. GAR indica Buenos Respondedores; sGAR indica super Buenos Respondedores.

Tabla 40. Análisis de la supervivencia obtenida en el Ensayo Piloto 5 en comparación con ensayos previos.

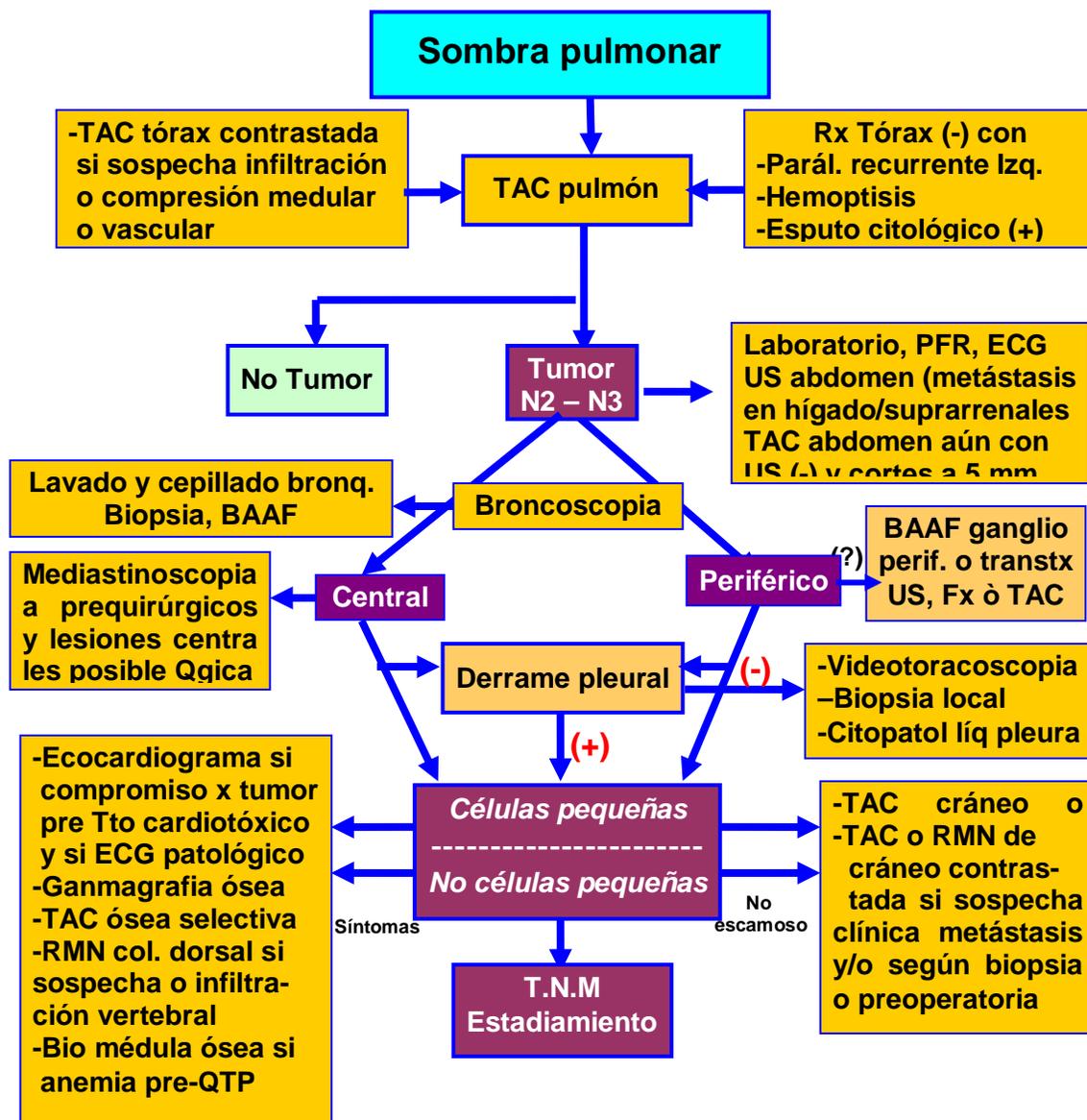
Respuesta	Ensayo					
	Fase II n=37 (IC 95%)		PilotoV n=20 (IC 95%)		Control Histórico n=185 (IC 95%)	
	Pacientes	Mediana meses	Pacientes	Mediana meses	Pacientes	Mediana meses
RO+EE	22	11.57	17	16.2	74	8.93 (7,39 10,48)
GAR	19	11.7	3	8.4	-	-
sGAR	0	-	12	19.3	-	-

10. ANEXOS

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

ANEXO 1

ALGORITMO DIAGNÓSTICO ANTE UNA SOMBRA PULMONAR



La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

ANEXO 2

HOSPITAL CQ HERMANOS AMEIJERAS

SERVICIO DE ONCOLOGÍA

2006

CÁNCER DE PULMÓN

Autores Dra. Elia Nenínger Vinageras
Dr. Carlos Gassiot Nuño
Dr. Sixto Corona Mancebo

Colaboradores Dr. Edelberto Fuentes Valdés,
Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso, Dr. Juan Carlos
Rodríguez Vázquez, Dra. Alicia Cid, Dra Concepción del
Castillo, Dr. Jorge L. Soriano García, Dr. Joaquín González González, Dra.
Mayté Lima Pérez, Dr. Reimer Febles

Participan Oncología, Neumología, Cirugía General, Anatomía
Patológica, Imagenología, Psicología

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo un problema de salud en todo el mundo: es la principal causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. El estimado de muertes por esta enfermedad en el hombre se cree sea 3 veces superior; similarmente en las mujeres ocurre que el estimado de cáncer de mama es alrededor de 2.5 veces mayor que el de pulmón, pero el índice de mortalidad para este último es dos veces mayor. Se señala que la supervivencia global a los 5 años entre los años 1989 a 1994 fue de 14 %. Aproximadamente del 75 al 80 % son de histología no células pequeñas, y la mayoría de los pacientes se presenta en estadio avanzado de la enfermedad (Estadio III) o en fase de enfermedad metastásica (Estadio IV).

Los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico con intención curativa presentan una tasa de supervivencia de 50 a 80 %, lo que implica la necesidad de mejores tratamientos sistémicos para curar las micro-metástasis ocultas. La mayoría de los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada requieren quimioterapia y/o radioterapia, lo que hace que el pronóstico global para los pacientes con cáncer pulmonar sea sombrío a pesar de los avances tecnológicos introducidos en la práctica médica actual. Esto representa un alto costo en términos económicos, y, desde el punto de vista social y humano representa un gran número de enfermos por año que podrían salvarse.

El cáncer de pulmón ha sido identificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los mayores problemas de salud que enfrentó la humanidad en el siglo XX. En Cuba,

según datos del Anuario Estadístico, ésta es la entidad que aporta el mayor número de defunciones por cáncer desde los años 1970 al 2003, siendo la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino y la segunda para el femenino. En nuestro hospital se diagnostican alrededor de 250 pacientes con esta enfermedad anualmente; de ellos sólo alrededor de la quinta parte son tributarios de tratamiento quirúrgico.

OBJETIVOS

Principal

- Incrementar las tasas de supervivencia y control del cáncer de pulmón en nuestra institución.

Secundarios

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.
- Perfeccionar la base de datos del grupo.

DESARROLLO

Procedimientos y herramientas de trabajo

Universo

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que sean atendidos en nuestro centro.

Procedencia de los pacientes

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidas a la consulta central de atención de este tipo de enfermedad.

Criterios de admisibilidad

- Todo paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que se remita a la consulta especializada de nuestro hospital.

Sistemática diagnóstica ante "sombra pulmonar" sospechosa de cáncer del pulmón

- **Lunes**
 - Ingreso de los pacientes.

- Confección de la historia clínica.
- Evaluar radiografía de tórax AP y lateral (de faltar el segundo, ordenarlo)
- ECG
- Pruebas funcionales respiratorias (PFR)
- **Martes**
 - Extracción de sangre para los estudios protocolizados (ver más adelante)
 - TAC o RMN de pulmón
 - TAC o RMN de cráneo contrastada
 - Ultrasonido de hemiabdomen superior
- **Miércoles**
 - Broncoscopia con lavado bronquial, biopsia con forceps y/o biopsia aspirativa con aguja fina transbronoscópica, según se requiera, en lesiones submucosas o periféricas.
- **Jueves**
 - Ganmagrafía ósea
 - BAAF transtorácica (ver más adelante)
 - BAAF de ganglios periféricos o lesiones subcutáneas sospechosas
- **Viernes**
 - Recolección de los resultados y análisis de los mismos para la toma de decisiones teniendo en cuenta lo siguiente:
 - ✧ La clasificación de la extensión anatómica del carcinoma broncogénico derivada de la evaluación de:
 - + Parámetros ligados al tumor (T)
 - + A las adenopatías regionales (N)
 - + A las metástasis (M) (ver anexo 1, 2)

Es, junto con la clasificación de estirpes histológicas (ver anexo 3), el sistema que más se utiliza para la planificación terapéutica y para la estimación pronóstica.
 - ✧ El tratamiento lo decidirá el grupo multidisciplinario compuesto por el neumólogo, cirujano, oncólogo y radioterapeuta [el único tratamiento que en general puede tener una intención curativa es la cirugía, cuya ejecución debe, por tanto, proponerse siempre que sea posible (Ver anexo 2)]. Dicha reunión multidisciplinaria puede tomar tres conductas posibles:
 - ✦ ***Traslado a cirugía:***
 - ◆ Para exploración mediastinal por mediastinoscopia, medias-tinostomía y/o toracoscopia cuando, pese a otros estudios, persisten dudas en cuanto a la extensión mediastinal o pleural del tumor (T4) o la presencia de N2

masivo para decidir operar o no al paciente. Excepcionalmente es necesario realizar alguno de estos procedimientos para obtener una muestra, si el diagnóstico histológico no ha podido establecerse por otros medios

- ◆ Para tratamiento quirúrgico, si se confirma la etapa en que sea ésta la indicación terapéutica decidida
- ✦ *Traslado a sala de Oncología* si ha de recibir el tratamiento con quimioterapia de forma inmediata.
- ✦ *Alta y remisión al grupo de tratamiento ambulatorio* de quimioterapia y/ o radioterapia., si es ésta la conducta terapéutica decidida por el grupo multidisciplinario
- ◇ Con toda la información recolectada y analizada, se procede a la reunión con cada paciente y/o sus familiares para informarle, cumpliendo los principios éticos, el resultado final de los estudios realizados, es decir, diagnóstico histológico, estadiamiento, pronóstico, el estado cardiorrespiratorio y físico en general, elementos estos fundamentales a la hora de decidir las opciones terapéuticas específicas para cada paciente a la vez que recoge su consentimiento.

Criterios diagnósticos

- Anamnesis
 - Por medio del interrogatorio se debe precisar factores de riesgo:
 - ◇ Hacer hincapié en los antecedentes de hábito tabáquico
 - ◇ Exposición a agentes nocivos ambientales e industriales vía antecedentes laborales (minero, contacto mantenido con asbesto)
 - ◇ Antecedentes patológicos personales (enfermedades pulmonares esclerosantes)
 - ◇ Exposición a radiaciones o quimioterapia (el riesgo es mayor en mujeres fumadoras con antecedentes de cáncer de mama, sobre todo si recibieron radioterapia por su neoplasia mamaria; o para los sobrevivientes de un Linfoma de Hodgkin, por la radioterapia y tal vez la quimioterapia, sobre todo si además son fumadores).
 - Debe indagarse sobre la presencia inicial de síntomas, secuencia y tiempo de aparición de los mismos: tos, expectoración, hemoptisis y características de la misma, dolor torácico, disnea, disfonía, y otras no tan iniciales como: anorexia, pérdida de peso, síndrome de vena cava superior, dolor extratorácico, síndromes neurológicos, hepatomegalia y dolores óseos; o manifestaciones paraneoplásicas, como neuromiopatías, síndrome de Cushing, osteoartropatía, presencia de adenopatías metastásicas o lesiones subcutáneas, etc.

- Es de vital importancia la determinación de la capacidad física que realiza el paciente siguiendo la escala de Karnofsky, OMS o ECOG (ver anexo 4).
- **Examen físico**
 - **Examen general**: valorar estado general y nutricional, presencia de metástasis a distancia, posibles manifestaciones de síndromes para neoplásicos (endocrino-metabólicos, cutáneos, osteomusculares, cardio vasculares, neurológicos u otros).
 - Examen detallado del sistema respiratorio.
 - Examen de posibles sitios metastásicos: cuello, hígado, piel.
- **Exámenes complementarios**
 - **Estudios de laboratorio clínico**

<ul style="list-style-type: none"> ✧ Hemograma ✧ Plaquetas ✧ TP, TPT ✧ Serología para HIV y VDRL ✧ Creatinina ✧ LDH ✧ Calcio ✧ Ácido úrico ✧ Proteínas totales ✧ Citoria 	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Leucograma con diferencial ✧ Eritrosedimentación ✧ Grupo sanguíneo ✧ Glicemia ✧ TGO, TGP, Fosfatasa alcalina ✧ Ionograma ✧ Fósforo sérico ✧ Bilirrubina total y directa ✧ Albúmina
--	--

La LDH será indicada en el carcinoma de células pequeñas, en el cual se considera un marcador tumoral: se encuentra elevada en 33 a 57 % de estos tumores en enfermedad limitada y hasta 85 % en enfermedad extendida). Los demás exámenes nos informan de posible repercusión sobre órganos y sistemas del organismo de la lesión pulmonar e incluso sobre su naturaleza

- **Estudios de esputo**
 - ✧ Citología, bacteriología, BAAR y cultivo para tuberculosis.
- **Electrocardiograma** (si es necesario realizar ergometría)
 - ✧ Preoperatorio
 - ✧ En casos que recibirán QTP potencialmente cardiotoxicas.
- **Ecocardiograma**
 - ✧ Si compromiso cardiaco por el tumor
 - ✧ Previo al tratamiento con drogas cardiotoxicas
 - ✧ Si ECG patológico
- **Imágenes**
 - ✧ **Rx tórax (vistas PA y lateral)**: este estudio sigue siendo el procedimiento básico más importante (con una eficacia global entre 70 y 88 %) para el diagnóstico de sospecha de la enfermedad; hasta 5 % de los casos se

descubren de forma casual cuando se realiza este examen de rutina a un paciente asintomático. Permite valorar la localización del tumor, tamaño, contornos, cavitación, abscedación, otros elementos asociados (adenopatías mediastinales, atelectasia, derrame pleural, retracción o desplazamiento mediastinal, etc.).

- ✧ **TAC o RMN de tórax:** aporta información más detallada sobre las características de la lesión, su localización y la relación con estructuras vecinas; es superior a la radiografía de tórax en la evaluación de los hilios, mediastino y pared torácica. Se indica cuando haya sospechas de infiltración o compresión medular o vascular y para precisar localización y relación con las estructuras del mediastino o extensión a la pared torácica; será contratada si se sospecha adenopatías mediastinales para facilitar evaluar el tamaño y extensión de los ganglios mediastinales.
- ✧ **RMN de columna dorsal:** si hay sospecha de infiltración de columna vertebral.
- ✧ **US de abdomen:** para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales.
- ✧ **TAC (o RMN si no está disponible la TAC) de abdomen:** aún con USD abdomen negativo, para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales (muy necesaria en el carcinoma de células pequeñas. La TAC detecta lesiones en aproximadamente 35 % de pacientes con carcinoma de células pequeñas en su presentación). Los cortes se harán a 5 mm y se harán más estrechos según particularidades de cada caso y de determinadas zonas abdominales.
- ✧ **TAC o RMN de cerebro contrastada:** ante sospecha clínica, por su sintomatología, de metástasis, en aquellos casos en que se ha decidido llevar al salón y/o según resultados anátomo-patológicos: su indicación es importante en el **carcinoma de células pequeñas**, y es de valor también en los carcinomas de células no pequeñas (variedades adenocarcinoma y carcinomas de células grandes) en pacientes en que se valora la cirugía, y en los estadios avanzados en que se hará tratamiento con quimio y radioterapia (por la elevada frecuencia de metástasis cerebrales).
- ✧ **Gammagrafía ósea,** solo en el carcinoma de células pequeñas y en casos con dolores óseos sospechosos de metástasis.
- **Otros exámenes diagnósticos**
 - ✧ **Broncoscopia:** permite precisar la localización del tumor y el estadiamiento T y obtener muestras para diagnóstico del tipo celular: por lavado o cepillado bronquial (en los casos con lesiones visibles endoscópicamente) y biopsia endobronquial si el tumor es visible o biopsia por punción transbronquial, mediante la cual puede obtenerse muestra de un tumor extra-bronquial y de

ganglios mediastinales, en particular del grupo sub-carinal (estadiamiento N); además facilita el estudio bacteriológico, micológico y BAAR de secreciones bronquiales.

- ✧ [Pruebas funcionales ventilatorias](#): permite conocer la capacidad funcional respiratoria y es de vital importancia para evaluar al paciente y decidir una resección pulmonar o radioterapia. El estudio principal es la espirometría. Ante resultados dudosos o en pacientes que no logran realizar bien la espirometría, las pruebas prácticas (caminar una distancia o subir escaleras) constituyen una valiosa ayuda; la espirometría post ejercicio y la gamma grafía ósea con galio en pacientes con alto riesgo quirúrgico y en estadio temprano.
- ✧ [Exploración mediastinal](#) (mediastinoscopia y/o mediastinostomía para-esternal), a todos los pacientes con criterio quirúrgico y lesiones centrales sin diagnóstico final pese a otros estudios y potencialmente quirúrgicas. No se realizará a pacientes con tumores periféricos, o que no sean candidatos a la cirugía o con BAAF de ganglio mediastinal positiva previo a la operación; es muy útil para evaluar la extensión mediastinal del tumor (T4), y confirmar la presencia de N2 y N3 cuando existen ganglios ≥ 1 cm.
- ✧ [Toracoscopia](#), útil para el estadiamiento, toma de muestras (cito-patología o biopsia), valoración de reseabilidad (hilio pulmonar, mediastino), y para evaluar el tórax ante un derrame pleural con citología negativa.
- [Estudios de Anatomía Patológica](#)
 - ✧ [Biopsia de la lesión](#), ya sea tomada por broncoscopia con forceps o biopsia aspiratoria con aguja fina transbroncoscópica, según se requiera, en lesiones submucosas o periféricas, o del espécimen quirúrgico; en este último debe precisar tamaño del tumor, margen de resección, número de ganglios positivos y su localización anatómica (previamente clasificados por el cirujano).
 - ✧ [Estudios cito-patológicos \(CAAF\)](#) en ganglios periféricos, lesiones subcutáneas sospechosas de ser metástasis, líquido pleural, o material de alguna otra posible localización extratorácica
 - ✧ [Citología aspirativa con aguja fina \(CAAF\) del tumor trans torácico](#): en lesiones periféricas no visibles endoscópicamente y en casos sin comprobación histológica por otros medios. Puede realizarse bajo control fluoroscópico (lo más común), ultrasonográfico (si hay contacto parietal), o por TAC según lo decida el radiólogo.
 - ✧ [Biopsia de médula ósea](#), en pacientes con anemia previa al tratamiento con QT y en casos seleccionados entre portadores de carcinoma de células pequeñas.

[Nota:](#)

- La confirmación cito/histológica es **obligatoria**. Constituye un indicador de calidad en los centros de excelencia de atención de este tipo de tumores. Se utilizará la

clasificación histológica de los tumores malignos del pulmón (OMS) (Ver **Anexo # 1 y 2. Ver algoritmo a continuación**).

- En la práctica se agrupa al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes bajo la categoría de **cáncer de pulmón de células no pequeñas**, en oposición al **carcinoma de células pequeñas**. Esto se debe a que los tres primeros comparten un comportamiento biológico que permiten unificar su estadiamiento, tratamiento y pronóstico.
- Los pasos subsiguientes para concluir este ejercicio diagnóstico con vistas a decidir cuál es el tratamiento más recomendable serán los siguientes:

➤ Recolección de los resultados y análisis de los mismos para la toma de decisiones teniendo en cuenta lo siguiente:

✧ La clasificación de la extensión anatómica del carcinoma broncogénico derivada de la evaluación de:

- + Parámetros ligados al tumor (T)
- + A las adenopatías regionales (N)
- + A las metástasis (M) (ver anexo 2)

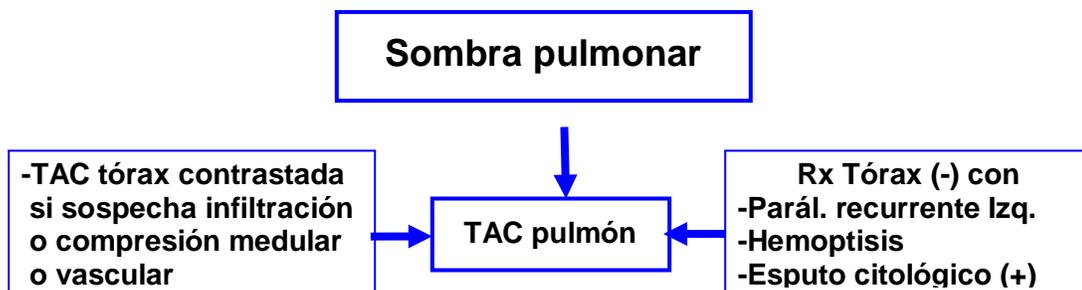
Es, junto con la clasificación de estirpes histológicas (ver anexo 3), el sistema que más se utiliza para la planificación terapéutica y para la estimación pronóstica.

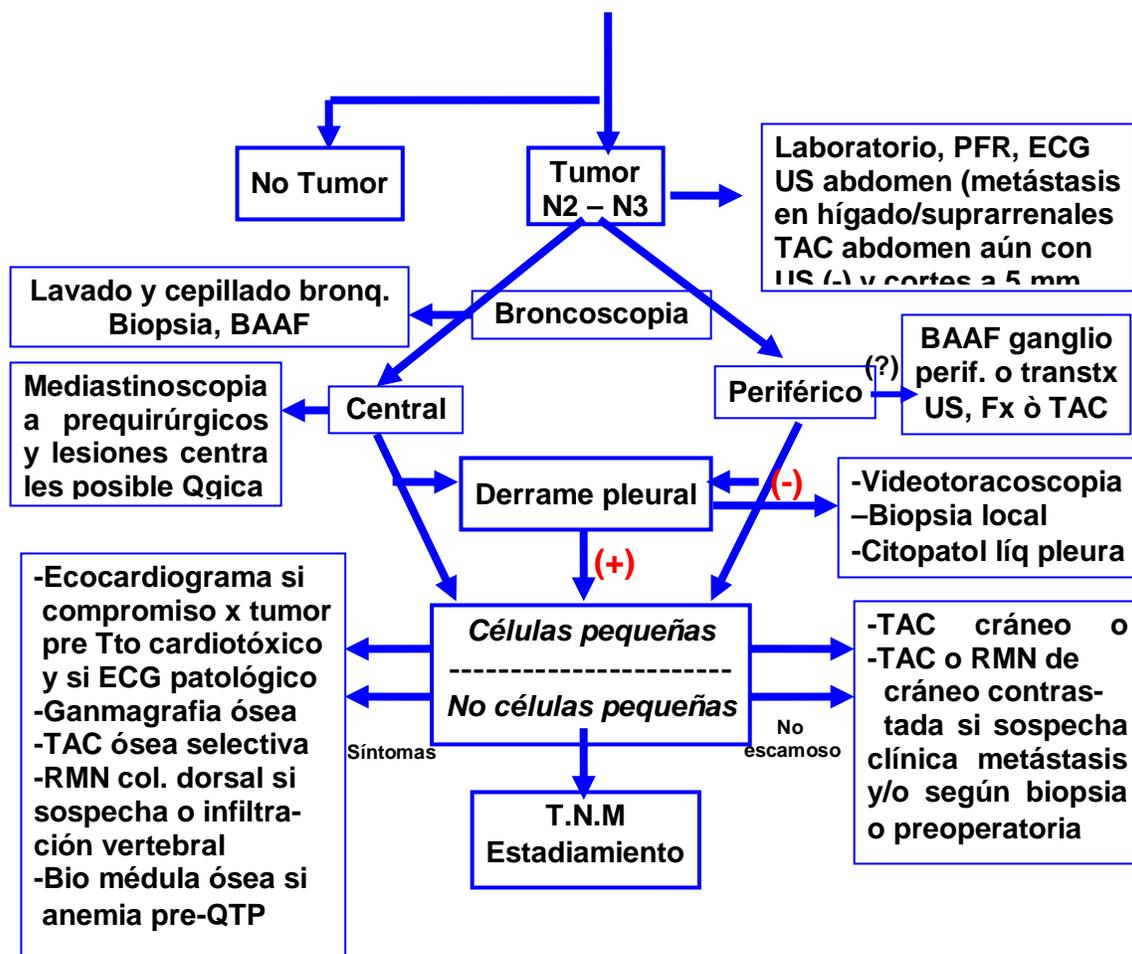
✧ El tratamiento lo decidirá el grupo multidisciplinario compuesto por el neumólogo, cirujano, oncólogo y radioterapeuta [el único tratamiento que en general puede tener una intención curativa es la cirugía, cuya ejecución debe, por tanto, proponerse siempre que sea posible. (Ver anexo 2)]. Dicha reunión multidisciplinaria decide una de las tres variantes posibles:

- ✦ Traslado a cirugía para completar estudios endoscópicos y/o tratamiento quirúrgico si se confirma la etapa en que sea ésta la indicación terapéutica decidida
- ✦ Traslado a sala de Oncología si ha de recibir el tratamiento con quimioterapia de forma inmediata.
- ✦ Alta y remisión al grupo de tratamiento ambulatorio de quimioterapia y/ o radioterapia., si es ésta la decisión terapéutica decidida por el grupo multidisciplinario

✧ Con toda la información recolectada y analizada, se procede a la reunión con cada paciente y/o sus familiares

ALGORITMO DIAGNÓSTICO ANTE UNA SOMBRA PULMONAR





La clasificación por grados de diferenciación histo-patológica se hará de la forma siguiente:

- GX** No puede evaluarse el grado de diferenciación
- G1** Bien diferenciado
- G2** Moderadamente diferenciado
- G3** Pobremente diferenciado
- G4** Indiferenciado

Estadamiento

- Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadiar el paciente por el sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios más vigente de la AJCC del 2002 (Ver **Anexo # 3**). En el **Anexo # 5**, ver factores pronósticos.

Nota

En el carcinoma de células pequeñas, se utiliza un esquema más práctico, lo divide en enfermedad limitada y enfermedad extendida:

- Enfermedad muy limitada (EML): subgrupo dentro de la categoría de "enfermedad limitada", en que el tumor se presenta como un nódulo pulmonar solitario (estadio I-II) sin evidencias de compromiso ganglionar mediastinal comprobado por mediastinoscopia.

- **Enfermedad limitada** (EL): limitada a un hemitórax, el mediastino o hasta la fosa supraclavicular homolateral (áreas comprendidas dentro de un campo de radioterapia). Incluye las etapas I, II, III-A y parte de la III-B.
- **Enfermedad extendida** (EE): se extiende más allá de los límites señalados para “enfermedad limitada” (etapas III-B y IV).

Tratamiento

Estrategia general

- **Principios generales para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón**
 - No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la **confirmación cito o histológica**, de carcinoma pulmonar y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
 - El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su **pleno consentimiento**.
 - El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento **no debe exceder las 3 (tres) semanas**.
 - La calidad del tratamiento se incrementa, al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (cifra óptima: no menos de 50 casos nuevos/año)

Carcinoma de Células No Pequeñas

Estrategia general

Etapas	Tratamiento
I	-Cirugía ± QTP ± RTP *
II	-Cirugía ± QTP ± RTP *
III A	-Cirugía + RTP (QTP) -RTP y/o QTP ⇒ Cirugía
III B	-RTP y/o QTP (Cirugía)
IV	-QTP y/o RTP, o sintomático

Nota: RTP: Radioterapia; QTP: Quimioterapia. * RTP adicional si dudas sobre borde de sección o ganglios mediastinales. En **Anexo # 6:** esquemas de quimioterapia.

Tratamiento según estadio

Etapa 0: Tis NO M0

- **Cirugía**, lo más conservadora posible (segmentectomía o broncoplastias, según el caso).
- **Alternativas**: si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: RTP con intención curativa; braquiterapia endoscópica; tratamiento con láser por vía endoscópica.

Etapa I: T1-2 NO M0

- Tratamiento primario
 - **Cirugía**, lobectomía o segmentectomía o resección en cuña (en caso de limitación ventilatoria y linfadenectomía mediastínica).
 - **Alternativas**: si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: RTP con intención curativa; braquiterapia endoscópica; tratamiento con láser por vía endoscópica.
- Tratamiento adyuvante a la cirugía
 - **Quimioterapia** (QTP)
 - **Radioterapia** (RTP) sobre el lecho quirúrgico (50 Gy en 5 semanas) si se realizó resección limitada (en cuña o segmentectomía) -el cirujano debe marcar con *clips* metálicos los límites de la resección- o si el margen quirúrgico resultó positivo.

Etapa II: T1-2 N1 M0, T3 NO M0

- Tratamiento primario
 - **Cirugía**: lobectomía, o con menor frecuencia neumectomía. A veces es necesaria una resección funcional (broncoplastia) y linfadenectomía mediastínica.
 - **Alternativas**: si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: radioterapia con intención curativa.
- Tratamiento adyuvante a la cirugía
 - **QTP**
 - **RTP** sobre lecho quirúrgico, en particular zona del muñón bronquial, si margen de sección bronquial positivo.
 - **Quimo-radioterapia**

Etapa III A: T1, 2 N2 M0, T3 N1, 2 M0

- Tratamiento primario
 - **Cirugía**, lobectomía o neumectomía y linfadenectomía mediastínica, o
 - **QTP y/o RTP** neo-adyuvantes. La RTP y QTP pre-operatoria (neo-adyuvante) tienen su indicación particular en casos de reseabilidad dudosa, en que se opera si se obtiene una respuesta significativa. En estos casos, es conveniente validar el

estadiamiento por estudio citológico o histológico de ganglios mediastinales (exploración mediastinal, toracoscopia).

- **Alternativas:** si rechazo a la operación, o criterios de inoperabilidad o irresecabilidad:
 - ✧ **RTP + QTP** (paliación y posible prolongación de supervivencia).
 - ✧ **RTP externa** o braquiterapia.
 - ✧ **Recanalización** por láser endo-bronquial.
- **Tratamiento adyuvante a la cirugía**
 - **QTP y/o RTP** adyuvante.

Etapas III B:

Cualquier T N3 M0

- **QTP más RTP**

T4 Cualquier N M0

- **QTP más RTP.** si hay respuesta tumoral puede intentarse un tratamiento quirúrgico.
- Los casos III-B por derrame pleural positivo se tratarán según lo recomendado en etapa IV (ver).
- **Alternativas:** inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos

Etapas IV:

• **Tratamiento paliativo**

- Metástasis cerebral (nódulo solitario) en casos seleccionados: **resección de la lesión cerebral** (ver estereotaxia) más irradiación cerebral total. Tratamiento radiante sobre la lesión pulmonar.
- **Conducta expectante** en pacientes asintomáticos u oligo-sintomáticos.
- **Tratamiento sintomático** solamente.
- **RTP paliativa ± QTP.**
- **QTP.**
- **Terapia endo-bronquial con láser** y/o braquiterapia para aliviar obstrucción.
- **Alternativa:** inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos, garantizando la paliación sintomática de forma convencional y no empeorar la calidad de vida.

Tumor de Pancoast

- **Tratamiento con intención curativa en etapas II-B o III-A**

- **Paso 1:**
 - ✧ **RTP preoperatoria:** 30 Gy en 2 semanas o 45-50 Gy en 5 semanas.
 - ✧ Puede combinarse con **QTP**.
- **Paso 2:**
 - ✧ **Cirugía ampliada loco-regional.**
- **Paso 3:**
 - ✧ **RTP complementaria post-operatoria**, solo si ha quedado tumor en bordes de sección, si hay ganglios mediastinales positivos (N2), en pacientes en que por alguna causa no se aplicó RTP pre-operatoria, o si se hizo implante trans-operatorio (braquiterapia), y no se logró una distribución de dosis satisfactoria.

Etapa III-B o alternativa en etapa II-B o III-A en que no se opere

- **RTP y/o QTP.** La RTP se llevará hasta una dosis total de 60-70 Gy. Si se consideró irresecable de inicio, pero el paciente tiene buen estado general, el tumor se mantiene localizado y hubo buena respuesta con RTP/QTP, puede valorarse la resección en casos muy bien seleccionados.

Comentarios

- El Lung Cancer Study Group (LCSG) demostró que la radioterapia adyuvante puede prevenir la recurrencia local en pacientes con N2, sin influencia sobre la supervivencia. De estos datos deriva la racionalidad del tratamiento post-operatorio con radiaciones, que incluye a pacientes dentro de ensayos clínicos y a todos aquellos con margen quirúrgico positivo en los que no es posible una re-intervención.
- En varios estudios, por más de 20 años, era dudoso el beneficio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de pulmón resecado. En contraste, el International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT) en un estudio prospectivo, donde 1867 fueron aleatorizados a recibir quimioterapia (con régimen de platino) o no tratamiento adyuvante, demostró en el primer grupo una ventaja absoluta de un 5% de supervivencia libre de enfermedad y un 4% de supervivencia global. En base a estos resultados, se considera con fuerza el uso de la quimioterapia adyuvante en los estadios I, II y IIIA.
- En la pasada década se reportaron los resultados de quimioterapia neo-adyuvante con régimen de cisplatino seguido de radioterapia en pacientes en estadio III-A resecables en que la supervivencia media lograda fue de 32 meses y al año fue de 75 %, muy superior a los resultados obtenidos hasta esa fecha. La supervivencia a 3 años fue de 56 % en los pacientes que recibieron quimioterapia en relación al 15 % para los que no lo recibieron. Aunque la modalidad neo-adyuvante se puede asociar con una mortalidad

relacionada con el tratamiento entre 5-12 % en instituciones muy prestigiosas, el beneficio potencial supera los riesgos.

- El tumor que compromete el surco superior por lo general invade las estructuras vecinas y se asocia con una alta incidencia de recurrencia local. Varios estudios retrospectivos han demostrado incremento en la supervivencia con disminución en el índice de recurrencia local con la combinación de quimio-radioterapia. Algunos estudios en los que se realizó tratamiento neo-adyuvante con quimio-radioterapia seguido por resección quirúrgica demostró una supervivencia a 2 años en el rango del 50-70 %, mayor que el índice histórico de 20 %, cuando se usó solamente la radioterapia post-operatoria
- En el pasado muchos pacientes con enfermedad avanzada no recibían tratamiento porque la toxicidad a la quimioterapia sobrepasaba los beneficios. Actualmente varios meta-análisis han reportado mejoras en la supervivencia comparado al tratamiento de soporte. El incremento en la supervivencia es de 2 a 4 meses y al año es de 10-20 %. Luego de varios estudios de meta-análisis publicados recientemente pueden llegarse a las siguientes conclusiones:
 - En pacientes que no responden al tratamiento, el máximo de administración no deberá superar los 4 ciclos
 - Solo en pacientes con ECOG <2 se deberán utilizar combinaciones de dos fármacos con QTP basada en cisplatino. En pacientes con ECOG de 2, puede utilizarse monoterapia.
 - No existe una combinación estándar. Debe elegirse en función de la toxicidad y perfil del paciente.
- Varios estudios han demostrado que cuando los pacientes de la tercera edad se comparan con pacientes más jóvenes, ambos presentan similares índices de tolerancia y reciben iguales beneficios de la quimioterapia, por lo que deben ser tratados de forma similar.

Carcinoma de Células Pequeñas

Estrategia general

Etapas	Tratamiento
I	-Cirugía + QTP (RTP) *
II	-Cirugía + QTP (RTP) *
III A	-QTP (RTP) (+ cirugía en T3N1)
III B	-QTP y/o RTP
IV	-QTP y/o RTP, o sintomático

Nota: (*) Si se diagnostica antes de operar se prefiere

tratamiento neo-adyuvante con QTP. En **Anexo # 6**,
esquemas de quimioterapia.

Enfermedad limitada (Etapas I, II, III-A)

Opciones de tratamiento

- **QTP + RTP torácica** (50 Gy en 5 semanas). La RTP comienza cuando termina el segundo ciclo de QTP, y debe incluir todo el volumen tumoral inicial durante los primeros 40 Gy; luego se refuerza con 10 Gy dirigidos al volumen reducido resultante gracias a la QTP.
- En *enfermedad muy limitada* y casos seleccionados en etapa III (T3N1):
QTP → Cirugía → QTP + RTP (a mediastino/fosas supraclaviculares)
- Irradiación profiláctica de SNC: en pacientes con respuesta completa.

Enfermedad extendida (etapas IIIB y IV)

Opciones de tratamiento

- **QTP**
- **RTP** de focos metastásicos que requieren alivio inmediato: cerebrales, epidurales, óseos.
- **Alternativa**: inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos, garantizando la paliación sintomática de forma convencional y no empeorar la calidad de vida.

Comentarios generales

- El tratamiento estándar, tanto en la enfermedad limitada como en la extendida, deben ser de 4-6 ciclos de quimioterapia.
- No hay tratamiento estándar en quimioterapia de segunda línea. En aquellos pacientes que presentan una recaída luego de tres meses de haber finalizado el tratamiento con QTP, son los que más pueden beneficiarse de una segunda línea, e incluso algunos casos pueden responder con el mismo esquema de QTP administrado en la primera línea.
- En pacientes que obtengan respuesta completa al tratamiento, puede ofrecérsele tratamiento radiante profiláctico sobre el SNC.
- En el 5-10 % de los CCP, el tumor está limitado al parénquima pulmonar. La resección del tumor, como proceder primario, debe ser limitado solo a pacientes quienes no tienen evidencia de metástasis ganglionar mediastinal o supraclavicular y biopsia de médula ósea negativa. La supervivencia a 5 años en este grupo de pacientes es del 70%, cuando es resecado y reciben quimioterapia adyuvante.

- La irradiación puede ser incorporada secuencialmente a la quimioterapia, sin embargo, este manejo es inferior en términos de respuesta y supervivencia en comparación a la administración concurrente. Solo deberá reservarse el primero, para aquellos pacientes en que se prevea que pueda ser muy tóxico.

Tratamiento en recaída en carcinoma de células pequeñas y no pequeñas

- Obstrucción bronquial
 - ✧ Láserterapia
 - ✧ Braquiterapia
 - ✧ RTP externa
- Nódulo tumoral reseccable
 - ✧ Resección quirúrgica
- Obstrucción de la vena cava superior
 - ✧ RTP externa
- Hemoptisis
 - ✧ RTP externa
- Metástasis a distancia
 - ✧ RTP sobre SNC
 - ✧ Tratamiento de soporte
- Metástasis óseas sintomáticas
 - ✧ Radioterapia
 - ✧ Tratamiento del dolor
- Metástasis múltiples
 - ✧ Tratamiento paliativo (sintomático)
- Derrame pleural o pericárdico
 - ✧ Cirugía paliativa (toracoscopia, ventana pericárdica)

Seguimiento

Se recomienda

- En los pacientes con CPNCP, con intención curativa, examen físico e interrogatorio: cada 3 meses, durante los 2 primeros años. Cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente anual.
- En los pacientes con CPCP, examen físico/interrogatorio: cada 2 meses, durante el primer año. Cada 3 meses durante los años 2 y 3. Cada 6 meses hasta los 5 años, y posteriormente, anual.
- Educación al paciente con respecto a los síntomas de recurrencias.
- Coordinación de cuidados (con otros grupos de trabajo, instituciones, etc.).

- No se recomienda la realización rutinaria de hemograma completo, hemoquímica, Rx tórax, GG ósea, US hígado, TAC de tórax, abdomen o pelvis, en pacientes asintomáticos.
- La paciente debe tener la certeza de que en todo momento podrá consultar cualquier inquietud con el equipo de asistencia.

EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores de estructura y proceso

Parámetro	Excelente	Bueno	Deficiente
% de pacientes diagnosticadas en el centro que son vistas en Consulta Central de Cáncer de Pulmón	> 98	95-98	<95
% de pacientes con confirmación cito/histológica	> 95	90-95	<90
% de pacientes con criterios de C de Pulmón que son vistos en Consulta Central antes de 21 días desde la primera consulta en el centro.	>90	80-90	<80
% de pacientes con criterios de cirugía que puede realizarse cirugía efectiva	>80	60-80	<60
% pacientes con C de Pulmón operado que comienzan QTP antes de 28 días luego de intervención quirúrgica	>85	75-85	<75
Porcentaje de pacientes con C pulmón con criterios de QTP con esquemas acorde a las guías de práctica clínica	>95	85-95	<85
Porcentaje de pacientes con C Pulmón con criterios de RTP con metodología acorde a las guías de práctica clínica	>90	80-90	<80
Porcentaje de pacientes perdidos de seguimiento	<5	5-10	>10
Porcentaje de pacientes incluidos en EC	>30	20-30	<20

Indicadores de resultados

Parámetro	Excelente	Bueno	Deficiente
% de supervivencia global a 5 años			
CPCP	>12	10-12	<10
CPNCP	>15	10-15	<10
% supervivencia global a 5 años en pacientes con CPNCP por etapas clínicas			
Etapa I (global)	>60	50-60	<50
Etapa II (global)	>40	30-40	<30

Etapa III (global)	>10	7-10	<7
Etapa IV (global)	>2	1-2	0
% de respuestas completas clínicas en pacientes con CPCP	> 15	10-15	<10
% de respuestas globales clínicas en pacientes con CPCP	>60	50-60	<50
Mediana de tiempo de SV global en pacientes con CPCP tratados con QTP	>14	12-14	<12
% de pacientes tratados con quimioterapia con complicaciones que conlleven a suspensión de quimioterapia	<10	10-15	>15
% de pacientes tratados con radioterapia con complicaciones que conlleven a suspensión de total de radioterapia	<10	10-15	>15

Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.
- Realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso). (Ver Anexo).
- Confeccionar un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

Bibliografía

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50: 7-33.
2. Eric B Haura. Treatment of advanced non-small cell lung cancer: A review of current randomized Clinical Trials and examination of emerging therapies. Cancer Control 8; 2001: 326-36.
3. Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiatio on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med 1986;315:1377-81.

4. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A randomized trial of post-operative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1217-22.
5. Keller SM, Ohta M, Tsuchuya R, Shumayama M, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer: results of a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 703-8.
6. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
7. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italia Lung Cancer in the Elderly Study (Miles) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:362-72.
8. Attar S, Krasna MJ, Sonett JR et al. Superior Sulcus (Pancoast) tumor: experience with 105 patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:193-8.
9. Wright CD, Menard Mt, Wain JC et al. Induction Chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1541-4.
10. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20:3054-60.

Encuesta: Se utilizará el programa realizado sobre formato de Microsoft Excel que se anexa al presente documento.

ANEXO 3

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón
Hospital C.Q. Universitario "Hermanos Ameijeiras"
Servicio de Oncología – Sistema Estandarizado de Indicaciones

ESQUEMA CDDP/VBL			
CDDP	100 mg/m ² /d	D1	c/ 21 días
VBL	6 mg/m ² /d	D1	

Peso	Talla	S.C.	Ciclo/Día	Fecha

No.	Indicaciones	Horario					
1	RR/ETO/Acompañante						
2	Dieta: Libre especial						
3	SV C/T						
4	<u>Pre-hidratación:</u> · Dextrosa al 5%.....1000 ml · Clorosodio hipertónico..... 1 ámp · Gluconato de Potasio.....1 ámp · Sulfato de Magnesio al 10%. ...2 ámps · Vitamina B6 (Piridoxina).....4 ámps	IV en 3 horas					
5	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">Solución salina</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">ml</td> <td rowspan="2" style="width: 30%;">IV en 2 horas. Proteger frasco y set de venoclisis</td> </tr> <tr> <td>Cisplatino</td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	Solución salina	ml	IV en 2 horas. Proteger frasco y set de venoclisis	Cisplatino	mg	
Solución salina	ml	IV en 2 horas. Proteger frasco y set de venoclisis					
Cisplatino	mg						
6	Manitol al 20%: 1 frasco de 250 ml	IV en 1 hora					
7	<u>Post-hidratación:</u> · Dextrosa al 5%.....1000 ml · Clorosodio hipertónico..... 1 ámp · Gluconato de Potasio.....1 ámp · Sulfato de Magnesio al 10%. ...2 ámps · Vitamina B6 (Piridoxina).....4 ámps	IV en 3 horas					
8	Cuando queden 200 ml de la post-hidratación, deberá administrarse: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">Solución Salina</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">ml</td> <td rowspan="2" style="width: 30%;">IV en bolo, y luego continuar con la post-hidratación</td> </tr> <tr> <td>Vinblastina</td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	Solución Salina	ml	IV en bolo, y luego continuar con la post-hidratación	Vinblastina	mg	
Solución Salina	ml	IV en bolo, y luego continuar con la post-hidratación					
Vinblastina	mg						
9	<u>Antieméticos:</u> ▪ Ondansetron (8mg) 1 tab. (30 min. antes de la infusión) ó 1 ámp. de 8 mg diluída en 10 ml de Sol. Salina IV en bolo, 10 minutos antes de la infusión y repetir cada 8 horas. Si se utiliza Granisetron (1mg), la dosis será de 2 tabs. (30 min. antes de la infusión). ▪ Dexametasona (Bbo. 4mg) 4 bbos. (16mg) diluídos en 10ml de Sol. Salina IV en bolo inicialmente y luego administrar 2 bbos. (8mg) diluídos en 10 ml de Sol. Salina c/8 h						
10	<u>OBSERVACIONES:</u> ▪ Medir diuresis horaria 6 horas posteriores al Cisplatino: sí < 60 ml/h, deberá administrarse Furosemida: 40mg IV directo. Si no hay respuesta, avisar a la guardia. ▪ Hasta una semana después, se deberá insistir con el paciente la ingestión de al menos 2 litros de líquidos al día. ▪ Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos, fundamentalmente aminoglucósidos, anfotericin B. ▪ Los pacientes deben tener una función intestinal regular. En caso contrario: Dar un laxante al día siguiente de la administración de la quimioterapia. ▪ Enjuagues de la cavidad bucal con agua bicarbonatada 3-4 veces/día para prevenir mucositis. ▪ Extravasación: • Cisplatino- Fármaco irritante si dosis < 0,4mg/ml. Vesicante si dosis > 0,4mg/ml. Necrosis Grave ⇒ Fomento Caliente ⇒ Protocolo de Extravasación. • Vinblastina- Fármaco Vesicante. Necrosis Grave ⇒ Fomento Caliente ⇒ Protocolo de extravasación.						

No. Reg. Prof.		FIRMA
----------------	--	-------

ANEXO 4

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón Hospital C.O. Universitario "Hermanos Ameijeiras" Servicio de Oncología – Sistema Estandarizado de Indicaciones

ESQUEMA CDDP/VP-16			
CDDP	80 mg/m ² /d	D1	c/ 21 días
Etopósido	100 mg/m ² /d	D 1-3	

Peso	Talla	S.C.	Ciclo	Día	Fecha
				1	

No.	Indicaciones	Horario					
1	RR/ETO/Acompañante						
2	Dieta: Libre especial						
3	SV C/T						
4	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Solución salina</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">ml</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">IV en 1 hora</td> </tr> <tr> <td>Etopósido</td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	Solución salina	ml	IV en 1 hora	Etopósido	mg	
Solución salina	ml	IV en 1 hora					
Etopósido	mg						
5	<p>Pre-hidratación:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dextrosa al 5%.....1000 ml · Clorosodio hipertónico..... 1 ámp · Gluconato de Potasio.....1 ámp · Sulfato de Magnesio al 10%. ...2 ámps · Vitamina B6 (Piridoxina).....4 ámps 	IV en 3 horas					
6	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Solución salina</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">ml</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">IV en 2 horas. Proteger frasco y set de venoclisis</td> </tr> <tr> <td>Cisplatino</td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	Solución salina	ml	IV en 2 horas. Proteger frasco y set de venoclisis	Cisplatino	mg	
Solución salina	ml	IV en 2 horas. Proteger frasco y set de venoclisis					
Cisplatino	mg						
7	Manitol al 20%: 1 frasco de 250 ml	IV en 1 hora					
8	<p>Post-hidratación:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dextrosa al 5%.....1000 ml · Clorosodio hipertónico..... 1 ámp · Gluconato de Potasio.....1 ámp · Sulfato de Magnesio al 10%. ...2 ámps · Vitamina B6 (Piridoxina).....4 ámps 	IV en 3 horas					
9	<p>Antieméticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ondansetron (8mg) 1 tab. (30 min. antes de la infusión) ó 1 ámp. de 8 mg diluída en 10 ml de Sol. Salina IV en bolo, 10 minutos antes de la infusión y repetir cada 8 horas. Si se utiliza Granisetron (1mg), la dosis será de 2 tabs. (30 min. antes de la infusión). ▪ Dexametasona (Bbo. 4mg) 4 bbos. (16mg) diluídos en 10ml de Sol. Salina IV en bolo inicialmente y luego administrar 2 bbos. (8mg) diluídos en 10 ml de Sol. Salina c/8 h 						
10	<p>OBSERVACIONES:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medir diuresis horaria 6 horas posteriores al Cisplatino: sí < 60 ml/h, deberá administrarse Furosemida: 40mg IV directo. Si no hay respuesta, avisar a la guardia. ▪ Hasta una semana después, se deberá insistir con el paciente la ingestión de al menos 2 litros de líquidos al día. ▪ Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos, fundamentalmente aminoglucósidos, anfotericin B. ▪ Enjuagues de la cavidad bucal con agua bicarbonatada 3-4 veces/día para prevenir mucositis. ▪ En la hipotensión, deberá detener la infusión, administrar fluídos IV y disminuir la velocidad de infusión. ▪ Reacciones anafilácticas son más comunes durante la infusión inicial del etopósido. Debe detenerse la infusión y administrar antihistamínicos, corticosteroides, agentes presores y expansores de volumen. ▪ Extravasación: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino - Fármaco irritante si dosis < 0,4mg/ml. Vesicante si dosis > 0,4mg/ml. Necrosis Grave ⇒ Fomento Caliente ⇒ Protocolo de Extravasación. • Etopósido - Fármaco Irritante ⇒ Fomento Caliente ⇒ Protocolo de extravasación. 						

No. Reg. Prof.		FIRMA
----------------	--	-------

Paciente: _____ HC: _____

SALA: _____ CAMA: _____ Servicio: Oncología. GBT: _____

ANEXO 4

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón Hospital C.O. Universitario "Hermanos Ameijeiras" Servicio de Oncología – Sistema Estandarizado de Indicaciones

ESQUEMA CDDP/VP-16

Ciclo	Día	Fecha
	2	

No.	Indicaciones	Horario					
1	RR/ETO/Acompañante						
2	Dieta: Libre especial						
3	SV C/T						
4	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Solución salina</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">ml</td> <td rowspan="2" style="width: 50%; text-align: center;">IV en 1 hora</td> </tr> <tr> <td>Etopósido</td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	Solución salina	ml	IV en 1 hora	Etopósido	mg	
Solución salina	ml	IV en 1 hora					
Etopósido	mg						
5	Antieméticos: ▪ Metoclopramida (tab. 10mg) 1 tab. cada 8 horas. Si no respuesta, Ondansetron (8mg) 1 tab. cada 8 horas ó Granisetron (1mg), 1 tab cada 12 horas. ▪ Dexametasona (tab. 4mg) 2 tab. cada 12 horas						
6	OBSERVACIONES: ▪ Hasta una semana después, se deberá insistir con el paciente la ingestión de al menos 2 litros de líquidos al día. ▪ Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos, fundamentalmente aminoglucósidos, anfotericin B. ▪ Enjuagues de la cavidad bucal con agua bicarbonatada 3-4 veces/día para prevenir mucositis. ▪ En la hipotensión, deberá detener la infusión, administrar flúidos IV y disminuir la velocidad de infusión. ▪ Reacciones anafilácticas son más comunes durante la infusión inicial del etopósido. Debe detenerse la infusión y administrar antihistamínicos, corticosteroides, agentes presores y expansores de volumen. ▪ Extravasación: Etopósido - Fármaco Irritante ⇒ Fomento Caliente ⇒ Protocolo de extravasación.						

ESQUEMA CDDP/VP-16

Ciclo	Día	Fecha
	3	

No.	Indicaciones	Horario					
1	RR/ETO/Acompañante						
2	Dieta: Libre especial						
3	SV C/T						
4	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Solución salina</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">ml</td> <td rowspan="2" style="width: 50%; text-align: center;">IV en 1 hora</td> </tr> <tr> <td>Etopósido</td> <td style="text-align: center;">mg</td> </tr> </table>	Solución salina	ml	IV en 1 hora	Etopósido	mg	
Solución salina	ml	IV en 1 hora					
Etopósido	mg						
5	Antieméticos: ▪ Metoclopramida (tab. 10mg) 1 tab. cada 8 horas. Si no respuesta, Ondansetron (8mg) 1 tab. cada 8 horas ó Granisetron (1mg), 1 tab cada 12 horas. ▪ Dexametasona (tab. 4mg) 2 tab. cada 12 horas						
6	OBSERVACIONES: ▪ Hasta una semana después, se deberá insistir con el paciente la ingestión de al menos 2 litros de líquidos al día. ▪ Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos, fundamentalmente aminoglucósidos, anfotericin B. ▪ Enjuagues de la cavidad bucal con agua bicarbonatada 3-4 veces/día para prevenir mucositis. ▪ En la hipotensión, deberá detener la infusión, administrar flúidos IV y disminuir la velocidad de infusión. ▪ Reacciones anafilácticas son más comunes durante la infusión inicial del etopósido. Debe detenerse la infusión y administrar antihistamínicos, corticosteroides, agentes presores y expansores de volumen. ▪ Extravasación: Etopósido - Fármaco Irritante ⇒ Fomento Caliente ⇒ Protocolo de extravasación.						

Paciente: _____ HC: _____

SALA: _____ CAMA: _____ Servicio: Oncología. GBT: _____

ANEXO 5

Diseño Metodológico de los ensayos incluidos en esta tesis:

Estudio descriptivo retrospectivo de los resultados terapéuticos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Hospital Hermanos Ameijeiras.

El estudio descriptivo retrospectivo se realizó en 496 pacientes portadores de

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico cito/histológico de carcinoma de células no pequeñas del pulmón en todos los estadios
- Pacientes desde 18 a 75 años de edad
- Pacientes con estado general menor o igual a 2
- Parámetros de laboratorio clínico: Hemoglobina (Hb) >10 g/L; leucocitos totales > 4 x 10⁹/L; plaquetas >100 x 10⁹/L., funcionamiento hepático dentro de límites normales y/o sin antecedentes de alguna afección hepática demostrada por la evaluación de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) ó la fosfatasa alcalina, función renal, creatinina sérica ≤ 132 mmol/L.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que se nieguen a realizarse los estudios según el Protocolo de diagnóstico y tratamiento
- Pacientes con estado general >2

Previo al comienzo del tratamiento a cada paciente le fue realizado examen físico, radiografía simple de tórax, ultrasonido abdominal, tomografía axial computarizada de tórax y de cerebro, así como estudios hematológicos y química analítica. Antes de cada ciclo de tratamiento se realizó examen físico, exámenes de sangre completos y radiografías en dependencia de los requerimientos del paciente. Una vez finalizado el tratamiento los pacientes fueron evaluados para respuesta 4 semanas después del último ciclo, pasando a consulta de seguimiento con control trimestral.

Los datos fueron obtenidos por revisión de las historias clínicas, registro de información de tumores, registro de Anatomía Patológica e informes de imagenología así como los registros de seguimiento de tumores de pulmón del servicio de Oncología.

Las características demográficas y médicas de los pacientes fueron analizadas utilizando métodos de estadística descriptiva. La sobrevida global fue estimada usando el método de Kaplan-Meier. La distribución de la sobrevida fue comparada usando el test de log-rank.

Ensayo clínico (ECP 2): Uso de preparados vacunales con el Factor de crecimiento humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial. Comparación de dos adyuvantes

Estudio que incluyó 34 pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado no candidatos a terapia oncoespecífica, con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad y la seguridad al utilizar dos adyuvantes diferentes en un esquema de inmunización prolongado (Piloto 1)

Criterios de inclusión:

- Pacientes con tumores de pulmón en estadios IIIb y IV no susceptibles de tratamiento oncoespecífico
- Expresa voluntariedad escrita del paciente
- Edad de 18 a 75 años
- Estado General según OMS menor o igual que 3
- Expectativa de vida de 6 meses
- Parámetros de laboratorio clínico: Hemoglobina (Hb) >10 g/L; leucocitos totales > 4 x 10⁹/L; plaquetas >100 x 10⁹/L., funcionamiento hepático dentro de límites normales y/o sin antecedentes de alguna afección hepática demostrada por la evaluación de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) ó la fosfatasa alcalina, función renal, creatinina sérica ≤ 132 mmol/L.

Ensayo clínico (ECP 3) Uso de preparados vacunales con el Factor de crecimiento humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial.

Estudio del efecto del pre-tratamiento con ciclofosfamida. (Ensayo Piloto 2)

Estudio que incluyó 25 pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado no candidatos a terapia oncoespecífica, con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad y la seguridad al utilizar dosis baja de ciclofosfamida previo al inicio de las inmunizaciones

Criterios de inclusión:

- Pacientes con tumores de pulmón en estadios IIIb y IV no susceptibles de tratamiento oncoespecífico
- Expresa voluntariedad escrita del paciente
- Edad de 18 a 75 años
- Estado General según OMS menor o igual que 3
- Expectativa de vida de 6 meses
- Parámetros de laboratorio clínico: Hemoglobina (Hb) >10 g/L; leucocitos totales > 4 x 10⁹/L; plaquetas >100 x 10⁹/L., funcionamiento hepático dentro de límites normales y/o sin antecedentes de alguna afección hepática demostrada por la evaluación de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) ó la fosfatasa alcalina, función renal, creatinina sérica ≤ 132 mmol/L.

Ensayo clínico Uso de preparados vacunales con el Factor de crecimiento humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial.

Evaluación de dosis de EGF (Ensayo Piloto 3)

Estudio que incluyó 43 pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado no candidatos a terapia oncoespecífica, que hubieran finalizado el tratamiento oncoespecífico 4 semanas antes de la inclusión. Se definieron dos grupos de tratamiento de con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad y la seguridad al utilizar una dosis simple en comparación con doble dosis en dos sitios de inmunización

Criterios de inclusión:

- Pacientes con tumores de pulmón en estadios IIIb y IV no susceptibles de tratamiento oncoespecífico
- Expresa voluntariedad escrita del paciente
- Edad de 18 a 75 años
- Estado General según OMS menor o igual que 3
- Expectativa de vida de 6 meses
- Parámetros de laboratorio clínico: Hemoglobina (Hb) >10 g/L; leucocitos totales > 4 x 10⁹/L; plaquetas >100 x 10⁹/L., funcionamiento hepático dentro de límites normales y/o sin antecedentes de alguna afección hepática demostrada por la evaluación de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) ó la fosfatasa alcalina, función renal, creatinina sérica ≤ 132 mmol/L.

Ensayo Fase II. Uso del preparado vacunal con el Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante como tratamiento a pacientes con tumores de origen epitelial en comparación con el tratamiento de soporte

Estudio que incluyó 80 pacientes. Se definieron dos grupos de tratamiento de 40 pacientes cada uno

Criterios de inclusión:

- Pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas confirmado por técnicas cito/histológicas en estadios IIIb y IV, no susceptibles de recibir otra terapia oncoespecífica
- Pacientes portadores de lesiones medibles, definidas como aquellas que puedan ser exactamente medidas en al menos una dimensión (diámetro mayor) y que posean un diámetro igual o mayor de 20 mm usando técnicas convencionales (TAC) o mayor o igual a 10 mm usando TAC espiral
- Pacientes que hubieran finalizado el tratamiento oncoespecífico 4 semanas antes de su inclusión
- Expresa voluntariedad escrita del paciente
- Edad de 18 a 75 años
- Estado General según OMS menor o igual que 3
- Expectativa de vida de 6 meses
- Parámetros de laboratorio clínico: Hemoglobina (Hb) >10 g/L; leucocitos totales > 4 x 10⁹/L; plaquetas >100 x 10⁹/L., funcionamiento hepático dentro de límites normales y/o sin antecedentes de alguna afección hepática demostrada por la evaluación de la transaminasa

glutámico-pirúvica (TGP), la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) ó la fosfatasa alcalina, función renal, creatinina sérica ≤ 132 mmol/L.

Ensayo Piloto V: Evaluación del esquema Vacuna-Quimioterapia-Vacuna (VQV), con la vacuna de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), en pacientes con tumores epiteliales de pulmón en estadios avanzados

Este estudio incluyó 20 pacientes portadores de CPCNP en estadio IIIb/IV al diagnóstico

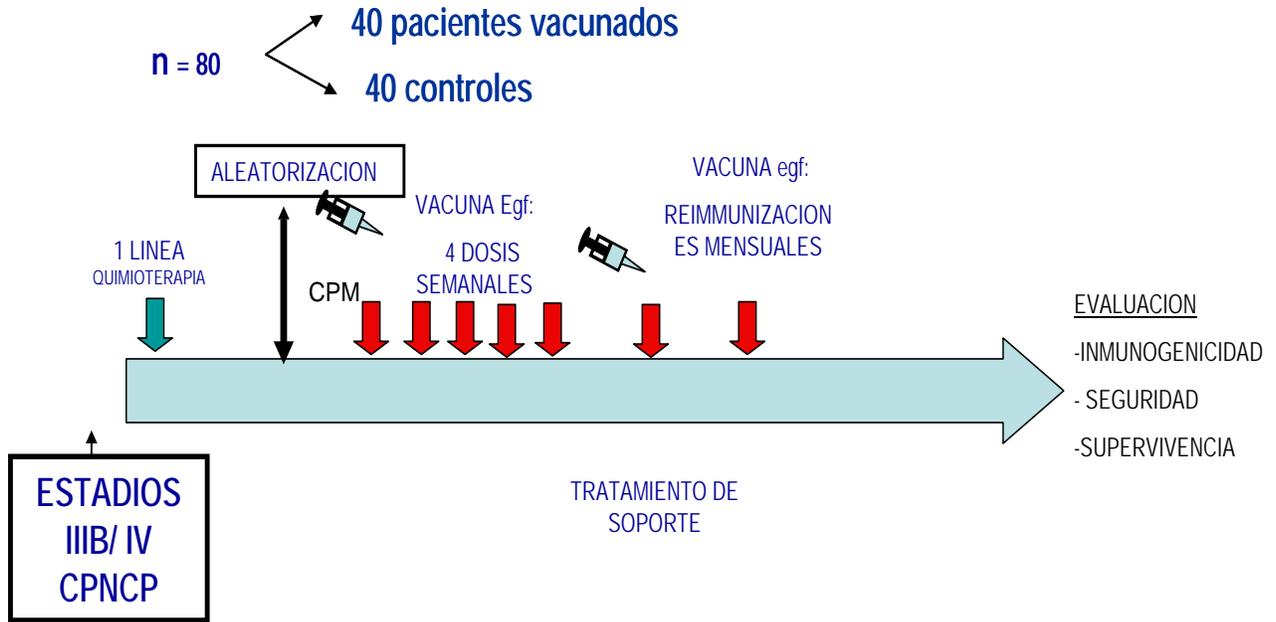
Criterios de inclusión:

- Pacientes portadores de carcinoma de pulmón de células no pequeñas confirmado por técnicas cito/histológicas en estadios IIIb y IV en estadios IIIb y IV vírgenes de tratamiento, no susceptibles de recibir una terapia oncoespecífica con intención curativa
- Pacientes portadores de lesiones medibles, definidas como aquellas que puedan ser exactamente medidas en al menos una dimensión (diámetro mayor) y que posean un diámetro igual o mayor de 20 mm usando técnicas convencionales (TAC) o mayor o igual a 10 mm usando TAC espiral
- Expresa voluntariedad escrita del paciente (consentimiento informado)
- Edad de 18 a 75 años
- Estado General según OMS menor o igual que 3
- Expectativa de vida de 3 meses
- Pacientes que posean funcionamiento normal de órganos y de médula ósea definidos por los siguientes parámetros de laboratorio clínico: Hemoglobina (Hb) >10 g/L; leucocitos totales $> 4 \times 10^9$ /L; plaquetas $>100 \times 10^9$ /L., funcionamiento hepático dentro de límites normales y/o sin antecedentes de alguna afección hepática demostrada por la evaluación de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) ó la fosfatasa alcalina, función renal, creatinina sérica ≤ 132 mmol/L.
- Pacientes femeninas en edad fértil deberán poseer un test de embarazo negativo y emplear métodos anticonceptivos

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

ANEXO 6

Ensayo Fase II (CPNCP)



ANEXO 7

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

Fase II/III: "Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna EGF en esquema vacunación-quimioterapia-vacuna en comparación con el tratamiento onco-específico."

CODIGO 0111

INDICACIONES de CICLOFOSFAMIDA 200 mg /m²

FECHA: _____

INDICACIONES		CUMPLIENDO			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Signos Vitales antes de la administración de la Ciclofosfamida 2. Dextrosa 5 % ----- 500 mL 3. Metoclopramida -----2 ámpulas IV. 40 gotas / min <p style="margin-left: 40px;">Cuando hayan pasado 200 mL</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Administrar IV. Directo CICLOFOSFAMIDA _____ 5. Pasar Después el resto de la mezcla. 6. Metoclopramida (10 mg) 1 tableta 15 minutos antes D. A. C. (tto ambulatorio) 7. Observación <p style="margin-left: 40px;">PESO: _____</p> <p style="margin-left: 40px;">TALLA: _____</p> <p style="margin-left: 40px;">SC: _____</p>		7 - 3	3 - 11	11 - 7	
1er Apellido	2do Apellido	Nombre		Historian Clínica	
Sala	Cama	Servicio	Médico de Asistencia Dra. Elia Nenínger		

ANEXO 8

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

INDICACIONES de Vacuna EGF CPNCP fase II

FECHA: _____

INDICACIONES	CUMPLIENDO		
	7 - 3	3 - 11	11 - 7
<ul style="list-style-type: none"> • Signos Vitales c/ 1 hora 			
<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna EGF (50 µg/ml) • <i>Preparación de la vacuna</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cargar 0.8 ml del conjugado EGF-P64 en una jeringa estéril y apirogénica de 3 ml (sin cubierta de goma en el émbolo), con aguja 21½. ○ Inocular el contenido en el vial correspondiente al adyuvante, de forma tal que queden mezclados a partes iguales (0.8 ml EGF/P64 + 0.8 mL de Montanide ISA 51). ○ Luego, procederá a emulsionar el contenido de ambos viales, realizando la inyección/eyección del contenido (ya mezclado), con la jeringa estéril de 3 ml previamente descrita. ○ La inyección/eyección del conjugado químico más el adyuvante se repetirá de 6 a 10 veces, para garantizar la formación de la emulsión estable y se inyectarán 1,2 ml de la emulsión final. Este procedimiento se repetirá en 4 ocasiones. • El preparado se administrara vía IM con agujas calibre 23½, en <u>4 SITIOS</u> de inoculación en ambas regiones glúteas y en ambas regiones deltoideas. 			
<ul style="list-style-type: none"> • Observación por 4 horas. 			
<ul style="list-style-type: none"> • De presentarse reacciones adversas. Llamar al médico y describir las alteraciones anotando fecha y hora de dichos efectos. 			

Tiempo antes y después de la administración	MAXIMA	MINIMA	FRECUENCIA CARDIACA	TEMPERATURA	FIRMA
0 HORAS					
1 HORAS					
4 HORAS					

LOTE:	VACUNA	MONTANIDE

1er Apellido	2do Apellido	Nombre	Historian Clínica
Sala	Cama	Servicio	Médico de Asistencia

ANEXO 9

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

Fase II/III: "Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna EGF en esquema vacunación-quimioterapia-vacuna en comparación con el tratamiento onco-específico."

CODIGO 0111

INDICACIONES de Vacuna EGF/Montanide **FECHA:** _____

INDICACIONES	CUMPLIENDO		
	7 - 3	3 - 11	11 - 7
<ul style="list-style-type: none"> • Signos Vitales c/ 1 hora 			
<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna EGF (50 µg/ml) • Preparación de la vacuna <ul style="list-style-type: none"> ○ Cargar 0.8 ml del conjugado EGF-P64 en una jeringa estéril y apirogénica de 3 ml (sin cubierta de goma en el émbolo), con aguja 21½. ○ Inocular el contenido en el vial correspondiente al adyuvante, de forma tal que queden mezclados a partes iguales (0.8 ml EGF/P64 + 0.8 mL de Montanide ISA 51). ○ Luego, procederá a emulsionar el contenido de ambos viales, realizando la inyección/eyección del contenido (ya mezclado), con la jeringa estéril de 3 ml previamente descrita. ○ La inyección/eyección del conjugado químico más el adyuvante se repetirá de 6 a 10 veces, para garantizar la formación de la emulsión estable y se inyectarán 1,2 ml de la emulsión final. Este procedimiento se repetirá en 4 ocasiones. • El preparado se administrara vía IM con agujas calibre 23½, en <u>4 SITIOS</u> de inoculación en ambas regiones glúteas y en ambas regiones deltoideas. 			
<ul style="list-style-type: none"> • Observación por 4 horas. 			
<ul style="list-style-type: none"> • De presentarse reacciones adversas. Llamar al médico y describir las alteraciones anotando fecha y hora de dichos efectos. 			

Tiempo antes y después de la administración	MAXIMA	MINIMA	FRECUENCIA CARDIACA	TEMPERATURA	FIRMA
0 HORAS					
1 HORAS					
4 HORAS					

LOTE:	VACUNA	MONTANIDE

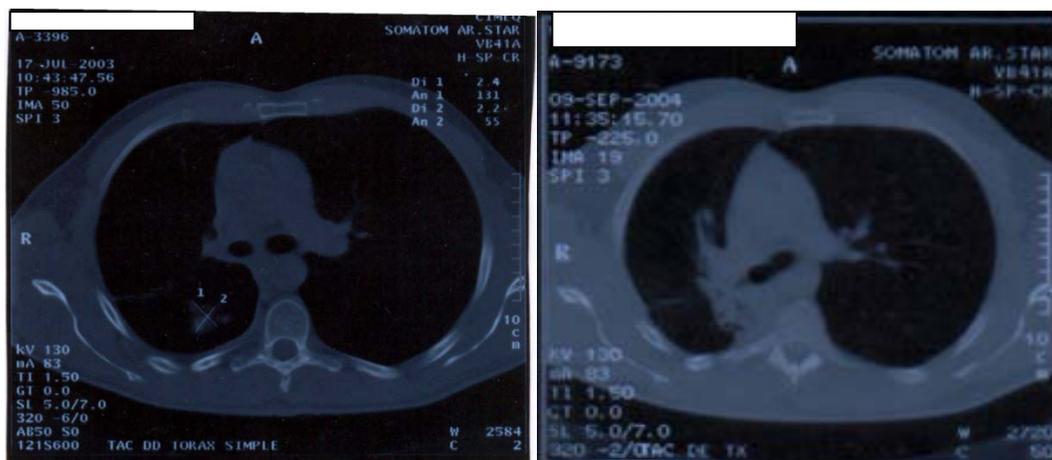
1er Apellido	2do Apellido	Nombre	Historian Clínica
Sala	Cama	Servicio	Médico de Asistencia

Anexo 10. Descripción de casos clínicos relevantes.

A continuación se muestran algunos pacientes que recibieron tratamiento con la vacuna EGF y presentaron respuesta clínica evidente.

Paciente masculino de 32 años fumador de 20 cigarrillos por día durante 15 años. Aquejaba disnea y tos no productiva, por lo que ingresó en el servicio de Neumología. En febrero del 2003 le confirman el diagnóstico de un CPCNP pobremente diferenciado de pulmón derecho. El tumor se localiza en el lóbulo superior derecho con extensión mediastinal bilateral. La mediastinoscopía revela la presencia de ganglios mediastinales que fueron biopsiados. Estadio IIIB le fue planificado tratamiento quimioterapia de régimen cisplatino-vinblastina 6 ciclos y radioterapia concomitante.

Demostró una respuesta parcial al tratamiento de primera línea por lo que fue incluido en ensayo Fase II de la vacuna EGF en agosto del 2003 (Figura 1A). Ocho meses después de haber comenzado las inmunizaciones se aprecia desaparición de la lesión residual, sustitución de la misma por fibrosis(Figura 1B).



La evaluación inmunológica en este paciente mostró la presencia de títulos altos de anticuerpos desde las primeras dosis de la administración de la vacuna por lo que se consideró GAR, así como reducción de la concentración del EGF sérico

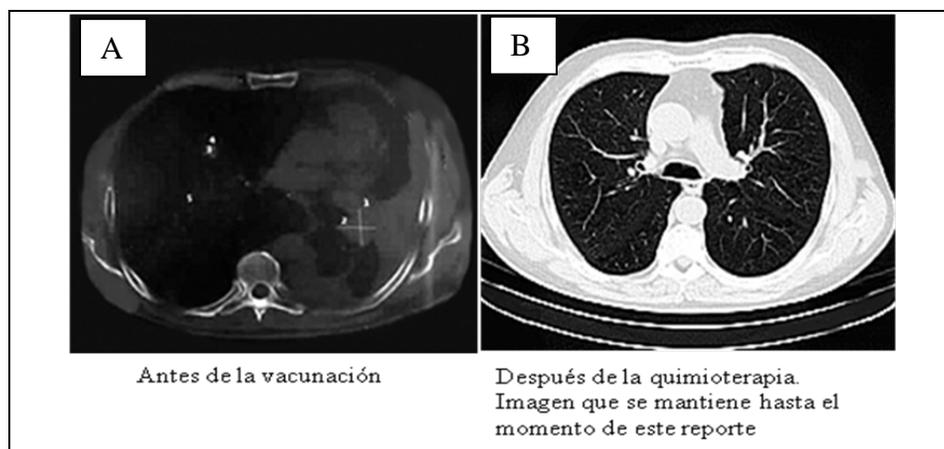
Estado actual: asintomático. Supervivencia 84 meses desde el diagnóstico; 80 meses desde la inclusión.

Paciente masculino de 70 años fumador de 20 cigarrillos diarios durante 55 años, no antecedentes de enfermedad previa. La presencia de disnea de instalación progresiva manifestándose al esfuerzo y con posterioridad en reposo acompañada de tos que se exacerbó en los últimos quince días. El 24 de julio del año 2003 le fue realizado el diagnóstico de un CPCNP del hilio pulmonar derecho, que endoscópicamente se localizaba en el bronquio principal provocando atelectasia total de ese pulmón; además presentaba múltiples nódulos de naturaleza secundaria en el pulmón izquierdo. Estadificado como T3N0M1: (Estadio IV) (Figura 2A). Incluido el 29 de julio en el ensayo clínico piloto de la combinación terapéutica vacuna-quimioterapia-vacuna, recibió dos dosis de vacuna EGF previo tratamiento con dosis baja de ciclofosfamida, y a continuación 6 ciclos de quimioterapia de régimen cisplatino-vinblastina desde 2 de septiembre del 2003 hasta el 29 de noviembre de ese año. La evaluación con posterioridad a la quimioterapia mostró desaparición de la lesión oclusiva del bronquio principal derecho con la consiguiente re-expansión del pulmón y desaparición de las lesiones secundarias múltiples del pulmón izquierdo (Figura 2B), por lo que continuó con las inmunizaciones, primero dos dosis a intervalo de 14 días y luego mensual.

La evaluación inmunológica en este paciente mostró una respuesta inmunológica robusta, con títulos altos de anticuerpos anti-EGF y marcada deprivación de la concentración del EGF sérico. Los títulos se mantuvieron elevados durante la quimioterapia y continuaron altos después de la misma.

En el año 2007 presentó un carcinoma escamosos de laringe como segundo tumor el cual fue debidamente resecado. El paciente se encuentra asintomático sin evidencias clínicas ni radiológicas de progresión de los dos tumores de que es portador. Al momento de este reporte presenta 81 meses de supervivencia.

Figura 2



Paciente masculino de 65 años fumador de 30 cigarrillos diarios durante 50 años, no antecedentes de enfermedad previa. La presencia de dolor en base del hemitórax derecho de seis meses de evolución así como tos húmeda con expectoración clara al principio llegando a ser herrumbrosa, dolores articulares difusos motivó su ingreso en el mes de diciembre del año 2004. Le fue realizado el diagnóstico de un carcinoma escamoso del lóbulo medio del pulmón derecho por lo que le fue sometido a una toracotomía que confirmó el diagnóstico y la extensión: tomaba lóbulos medio e inferior, pleura parietal con presencia de adenopatías mediastinales por lo que resultó irresecable: (Estadio IIIb)(Figura 3A). Incluido en ensayo clínico de la combinación terapéutica vacuna-quimioterapia-vacuna en el mes de enero 2005, recibió dos dosis de vacuna EGF previo tratamiento con dosis baja de ciclofosfamida, y a continuación 6 ciclos de quimioterapia de régimen cisplatino-vinblastina; la evaluación reveló remisión completa (Figura 3B)y luego continuó con vacuna EGF una dosis mensual (Figura 3C, imagen actual).

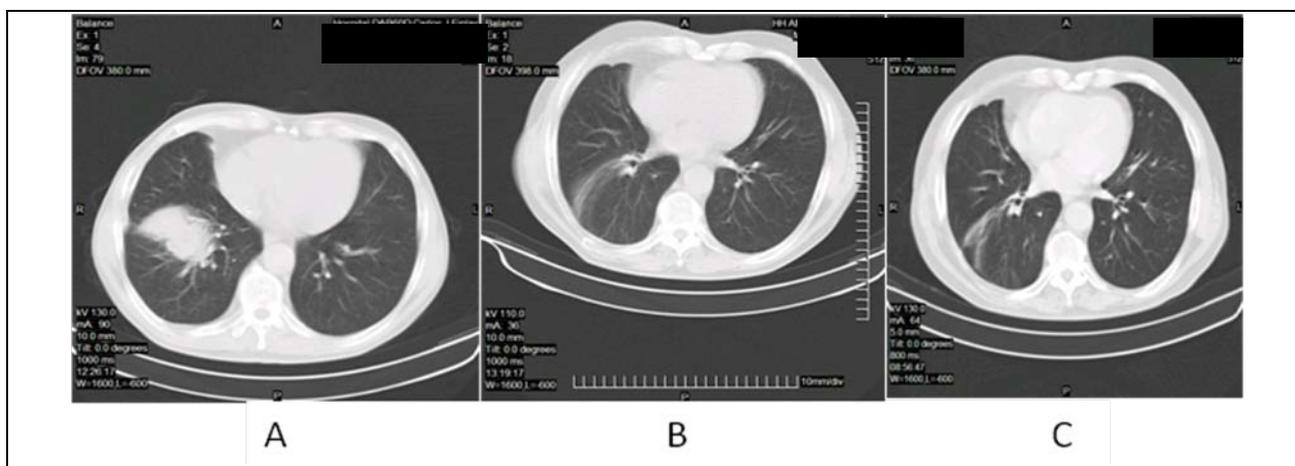


Figura 3 A) Al diagnóstico (diciembre 2004), B) Post-quimioterapia (septiembre 2004), C) Imagen hasta el momento actual.

La evaluación inmunológica en este paciente mostró una respuesta inmunológica robusta, con títulos altos de anticuerpos anti-EGF y marcada deprivación de la concentración del EGF sérico. Los títulos se mantuvieron elevados durante la quimioterapia y continuaron altos después de la misma.

Estado actual: totalmente asintomático. Supervivencia 60 meses desde la inclusión.

La inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado

ANEXO 11

VACUNAS TERAPEUTICAS MAS AVANZADAS

Vacuna	Compañía	Fase EC	Indicación	Aplicación	Descripción
Sipuleucel T	<i>Dendreon</i>	<i>Registrado en USA</i>	<i>C. próstata metastásico castración resistente</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Células dendríticas pulsadas con fosfatasa acida prostática</i>
Stimuvax	<i>Merck KGaA/ Oncocyte</i>	<i>III</i>	<i>NSCLC IIIB C. Mama Metastásico</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Tandem repeat sintético de MUC1 liposomal/ (IL2 liposomal)</i>
MAGE 3	<i>GSK</i>	<i>III</i>	<i>NSCLC I-II</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>MAGE 3 recombinante /QS21/CpG</i>
Lucanix	<i>(NovaRx)</i>	<i>III</i>	<i>NSCLC estadios II, III y IV</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Líneas celulares de NSCLC transfectadas Con gen de TGFβ2</i>
TroVax	<i>Oxford Biomedica</i>	<i>III</i>	<i>C. C. Riñón localmente avanzado o metastásico</i>	<i>Combinación (IL-2, IFN alfa, sunitinib)</i>	<i>Ag 5T4/Virus Ankara Modificado</i>
GVAX	<i>Cell Genesys/Takeda</i>	<i>III</i>	<i>C. próstata metastásico andrógeno independiente</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Células tumorales alogénicas modificadas para secretar GM-CSF</i>
Reniale R	<i>LipoNova AG</i>	<i>III</i>	<i>C.C. Riñón no metastásico después de nefrectomía</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Lisado de células de tumor del paciente</i>
OncoVAX R	<i>Intracel</i>	<i>III</i>	<i>C. Colorectal estadio II</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Células tumorales autólogas /BCG</i>
MVax	<i>Avax Technologies Inc</i>	<i>III</i>	<i>Melanoma estadio IV (partes blandas y pulmón)</i>	<i>Combinación (IL-2 bajas dosis)</i>	<i>Células tumorales autólogas haptinizadas/ BCG</i>
GV1001	<i>Pharmexa</i>	<i>III</i>	<i>C. de páncreas inoperable</i>	<i>Combinación (gencitabina + capecitabina)</i>	<i>Péptidos sintéticos Telomerasa, PADRE/ GM-CSF</i>
CDX110	<i>CellDex Therapeutics</i>	<i>III</i>	<i>Glioblastoma Multiforme</i>	<i>Combinación (radiación más temozolomide)</i>	<i>EGFRvIII-KLH</i>
BiovaxID	<i>Biovest</i>	<i>III</i>	<i>Linfoma no-Hodgkin folicular</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Proteína Idiotípica-individual- KLH/GM-CSF</i>
Allovectin-7 R	<i>Vical</i>	<i>III</i>	<i>Melanoma metastásico recurrente (estadio III) o IV</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>Complejo lípidos -DNA HLA B7 y β2 microglobulina</i>

Immunoterapia activa en el tratamiento del cáncer avanzado del pulmón

ANEXO 12


REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Con fundamento legal en el artículo 102 de la Ley No. 41 de 1983 de la Salud Pública y una vez cumplidas las exigencias prescritas en el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de la República de Cuba y en los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación del Registro de Medicamentos de Uso Humano vigentes, se otorga el presente:

CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO

Inscripción: **Renovación:** **Modificación:**

Nombre del Producto: CIMAvas®-EGF
(Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante rP64K)

Forma Farmacéutica: Emulsión para inyección IM.

Titular, país: Centro de Inmunología Molecular (CIM), Cuba.

Fabricante, país: Centro de Inmunología Molecular (CIM), Cuba.
Planta 3.
Ingrediente Farmacéutico Activo.
Formulación-Llenado-Envase.

No. de Registro: B-08-063-L.03 **Fecha de Inscripción:** 12 JUN 2008

Fecha de Renovación del Registro: NP

Fecha de aprobada la Modificación: NP

Fecha de Vencimiento del Registro: Junio de 2011

Composición: Cada bulbo de conjugado rEGF-rP64K contiene:

Sustancia	Cantidad	Ref. Calidad
Conjugado rEGF-rP64K	0.9 mg	Fabricante
Cloruro de sodio	7.20 mg	USP
Fosfato de sodio dibásico anhidro	1.035 mg	USP
o		
Fosfato de sodio dibásico dihidratado	1.278 mg	
Cloruro de potasio	0.18 mg	USP
Fosfato de potasio monobásico	0.18 mg	USP
Agua para inyección esp	0.9 mL	USP

Calle 200 No. 1705 e/ 17 y 19, Pta. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, CUBA, C.P. 11600, A.P. 16065
Tel.: (537) 2718946, 2718767, 2718622, 2718623 Fax: 2714023 e-mail: cecomed@cecomed.sld.cu