

Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas vacunados con CIMAvax-EGF

Survival in patients with non - small cell lung cancer vaccinated with CIMAvax-EGF

MsC. Carlos Oliver Cobián Caballero,^I MsC. Soraida Cándida Acosta Brooks,^I MsC. Francisco Martínez Fera^{II} y MsC. Lázaro Ibrahim Romero García^I

^I Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en un primer momento, y analítico de cohorte en un segundo tiempo, de 95 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados, asistidos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" y en 4 policlínicos de la ciudad de Santiago de Cuba, durante el período 2006-2013, a fin de estimar la supervivencia en ellos luego de la vacunación con CIMAvax-EGF e identificar los factores asociados a la mortalidad, para lo cual se empleó el método de Kaplan-Meier y el de regresión de Cox, respectivamente. La supervivencia global a los 2 años fue de 20,7 %, con una mediana de 13 meses, en tanto la supervivencia al año de aplicada la vacuna fue de 36,5 %. Por su parte, el estadio IIIB, la respuesta favorable a la primera línea de tratamiento, la combinación quimioterapia-radioterapia-vacuna y la inmunización en 4 o más ocasiones, posibilitaron una supervivencia significativamente mayor. La reacción desfavorable a la primera línea terapéutica constituyó un factor pronóstico del incremento del riesgo de muerte en la población de afectados.

Palabras clave: supervivencia global, cáncer de pulmón de células no pequeñas, vacuna contra el cáncer, CIMAvax-EGF.

ABSTRACT

An observational, descriptive and cross-sectional study in a first moment, and cohort analytic in a second time, of 95 patients with non - small cell lung cancer in advanced stages, **assisted at** "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital and in 4 polyclinics of Santiago de Cuba, was carried out during the period 2006-2013, in order to estimate the survival in them after the vaccination with CIMAvax-EGF and to identify the factors associated to the mortality, for which Kaplan-Meier method and Cox regression were used, respectively. The global survival in 2 years was 20.7%, with a median of 13 months, as long as the survival a year after applying the vaccine was 36.5%. On the other hand, in the stage IIIB, the favorable response to the first line treatment, the chemotherapy-radiotherapy-vaccine combination and the immunization in 4 or more occasions, facilitated a significantly higher survival. The unfavorable reaction to the first therapeutic line constituted a prediction factor of death risk increase in the population affected.

Key words: global survival, non - small cell lung cancer, cancer vaccine, CIMAvax-EGF.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia de pulmón es fundamentalmente una enfermedad del hombre moderno, que era considerada muy rara antes de 1900, con menos de 400 casos descritos en la bibliografía médica; sin embargo, desde mediados de la pasada centuria hasta hoy día, ha devenido una verdadera epidemia. Se define como la proliferación exagerada y sin control de determinadas células de este órgano, que causan 3 problemas fundamentales similares a cualquier cáncer: 1) crecimiento local (dado por ocupación de espacio), 2) infiltración de estructuras vecinas (fundamentalmente arcos costales, cuerpos vertebrales y mediastino) y 3) metástasis, que puede ser en el mismo pulmón y/o a distancia, a otros órganos del cuerpo a través de las circulaciones sanguínea o linfática.¹⁻³

En un estudio reciente⁴ se pronostica que en los próximos años una de cada 14 personas presentaría riesgo de desarrollo de neoplasia pulmonar durante toda su vida. Asimismo, se estima que el tabaquismo es causante de aproximadamente 85–90 % de todos los afectados por este tipo de cáncer (90 % en los hombres y 80 % en mujeres), pues se han identificado más de 4 mil partículas cancerosas relacionadas con el humo del cigarro. Los cambios en el estilo de vida de la mujer respecto al hábito de fumar, han provocado una modificación en la manifestación de la enfermedad desde el punto de vista estadístico.

Por otra parte, en Cuba el cáncer es la segunda causa principal de muerte y la primera de años de vida potencialmente perdidos, lo cual ocasiona un impacto significativo en la esperanza de vida; igualmente es la entidad maligna de mayor incidencia y además la causa fundamental de muerte por cáncer en el país. En específico en Santiago de Cuba, durante el 2011, la primera causa de fallecimientos fue atribuida a las enfermedades neoplásicas, con 1 843 decesos, y el cáncer de pulmón prácticamente representó la quinta parte, con 19,47 %. A medida que va pasando el tiempo se diagnostican más pacientes, y se calcula que de continuar esta tendencia, para el año 2040 existirán unos 3 060 casos nuevos solo en esta provincia oriental.

En el **Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres"**, centro donde se desarrolló esta investigación, durante los años 2012 y 2013 egresaron un total de 288 y 282 pacientes, respectivamente, con neoplasia de pulmón, y se detectaron 353 casos nuevos en el bienio. Con ese mismo diagnóstico fallecieron en el período mencionado 50 y 67 pacientes, en cada año, lo que representó en los 2 casos más de 12 % de las causas directas de muerte en el Servicio de Medicina Interna, solamente superado por la bronconeumonía bacteriana.

Ahora bien, el cáncer de pulmón de células no pequeñas constituye 75 % de las neoplasias pulmonares, y se representa como subtipo histológico por el adenocarcinoma, el carcinoma epidermoide y el carcinoma de células grandes, de los cuales son más frecuentes los 2 primeros. La mayoría de los tumores de pulmón de células no pequeñas al ser diagnosticados se encuentran en estadio localmente avanzado o en metástasis, lo que condiciona que los resultados del tratamiento estándar sean muy precarios, excepto cuando el tumor está más localizado.

Los recientes adelantos en la comprensión de la señalización celular y su papel crítico en la génesis del tumor, han llevado al desarrollo de nuevas terapias que pueden ofrecer nuevas esperanzas. En particular la superfamilia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, siglas del inglés *epidermal growth factor receptor*), ubicado en la superficie de las células, cuando se estimula mediante factores de crecimiento, desempeña una función clave en la progresión y restitución del ciclo celular, de manera

que es un “blanco terapéutico atractivo”, porque habitualmente se sobreexpresa en las enfermedades malignas. Actualmente se evalúan varios inhibidores selectivos de estas familias de receptores en varios tipos de cáncer.^{5,6} Se utilizan 3 mecanismos para interrumpir la transducción y señalización del REGF, de forma que repercuta reduciendo la proliferación celular y, consecuentemente, la progresión tumoral. Estos mecanismos se pueden agrupar en la inmunoprivación activa del EGF circulante (CIMAvox-EGF), el bloqueo directo del receptor con anticuerpos monoclonales específicos (nimotuzumab, cetuximab, entre otros) o el uso de moléculas con bajo peso molecular (erlotinib, gefitinib), que compiten intracelularmente con el ATP (siglas del inglés trifosfato de adenosina) por el sitio con actividad tirosina quinasa del EGFR (inhibidor de la tirosina quinasa ITK).⁷

El beneficio principal de la inmunoterapia activa específica en el tratamiento del cáncer es la posibilidad de dirigir el ataque del sistema inmunitario hacia las células tumorales del propio individuo. Esta especificidad las hace más efectivas y probablemente menos tóxicas que otros agentes terapéuticos empleados hasta el momento.⁸

La pobre expectativa de vida de los afectados por cáncer de pulmón de células no pequeñas (en especial aquellos diagnosticados en etapas clínicas avanzadas), obliga a un continuo esfuerzo de conocimiento e investigación para avanzar en la estrategia terapéutica, por lo que en el contexto del desarrollo de los ensayos clínicos en Santiago de Cuba, se impone la necesidad dar a conocer los resultados obtenidos por el equipo de investigación del **Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico “Saturnino Lora Torres”** al aplicar la vacuna CIMAvox-EGF.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en un primer momento, y analítico de cohorte en un segundo tiempo, de 95 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, que fueron vacunados con CIMAvox-EGF en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital **Provincial Docente Clínicoquirúrgico “Saturnino Lora Torres”**, y además en los policlínicos “30 de Noviembre”, “28 de Septiembre”, “José Martí” y “Camilo Torres” del municipio de Santiago de Cuba, durante el período 2006-2013. La muestra fue conformada según los criterios de inclusión establecidos para el ensayo clínico: estadios avanzados (IIIB y IV) y subtipos histológicos carcinoma epidermoide y adenocarcinoma; además se ajustó al período de información empírica recopilado en los 8 años de seguimiento médico.

De igual modo, las variables incluidas en la investigación fueron operacionalizadas de la siguiente manera:

- Subtipo histológico:⁹
 - Carcinoma epidermoide
 - Adenocarcinoma
- Respuesta a la primera línea de tratamiento según los criterios de respuesta al tratamiento de tumoraciones sólidas (RECIST, siglas del inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*):¹⁰
 - Respuesta completa
 - Respuesta parcial
 - Enfermedad estable
 - Enfermedad progresiva

- La respuesta objetiva a la primera línea terapéutica fue aquella obtenida al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento oncoespecífico de primera línea, según el sistema de evaluación de respuesta tumoral (RECIST). En ese sentido, la respuesta se estableció como:
 - Desfavorable: cuando al finalizar la primera línea de tratamiento el paciente se encontraba en estado de progresión de la enfermedad.
 - Favorable: si al finalizar la primera línea terapéutica el paciente había alcanzado la remisión completa o parcial, o se encontraba en estabilización de la enfermedad.
- Número de inmunizaciones recibidas: 4 o más, o menos de 4.
- Supervivencia global: es el tiempo desde que el paciente comienza el tratamiento oncoespecífico hasta que fallece.¹¹
 - La probabilidad de supervivencia global fue evaluada a los 6 meses, al año, a los 2, 3 y 5 años (según referencias internacionales).
 - La probabilidad de supervivencia global y su relación con diferentes variables de interés fue evaluada a los 6 meses, al año, a los 2 y 3 años (tomando como referencia también estudios internacionales).
- Supervivencia con el uso de vacuna CIMAvax-EGF: es el tiempo desde que el paciente comienza el tratamiento con la vacuna hasta que fallece.
- Supervivencia con enfermedad bajo progresión: es el tiempo desde que comienza la progresión de la enfermedad hasta que fallece.

Los datos fueron analizados estadísticamente y como medidas de resumen se emplearon el porcentaje, la media y la mediana. La probabilidad de supervivencia global fue evaluada a través de la estimación de curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y la prueba del orden logarítmico (*logrank test*) para la comparación de curvas. También se empleó el método de regresión de Cox para identificar los factores asociados a la supervivencia.

Existieron limitaciones en la investigación: en todos los pacientes no fue posible medir los niveles de EGF antes y durante la inmunización con la vacuna CIMAvax-EGF, ni los valores de anticuerpos anti-EGFR durante la inmunización.

RESULTADOS

En la casuística la probabilidad de supervivencia global fue de 91,5 % a los 6 meses, de 53,4 % al año, de 20,7 % a los 2 años, 11,8 % a los 3 y 4,9 % a los 5 años, con una media de supervivencia de 20 meses y una mediana de 13 meses.

Sin embargo, a partir de la inmunización con la vacuna CIMAvax-EGF la probabilidad de supervivencia a los 6 meses resultó de 72,1 % y al año de 36,5 %; luego decreció a los 2 y 3 años, con 13,6 y 9,0 %, respectivamente.

La probabilidad de supervivencia con la enfermedad en progresión fue de 46,6 % a los 6 meses y de solo 12,7 % al año; en tanto, fue de 2,6 % a los 2 años y resultó nula a los 3 años.

Asimismo, la probabilidad de supervivencia global en los pacientes sin progresión de la enfermedad fue sustancialmente mayor a la de aquellos en quienes progresaba la enfermedad (figura).

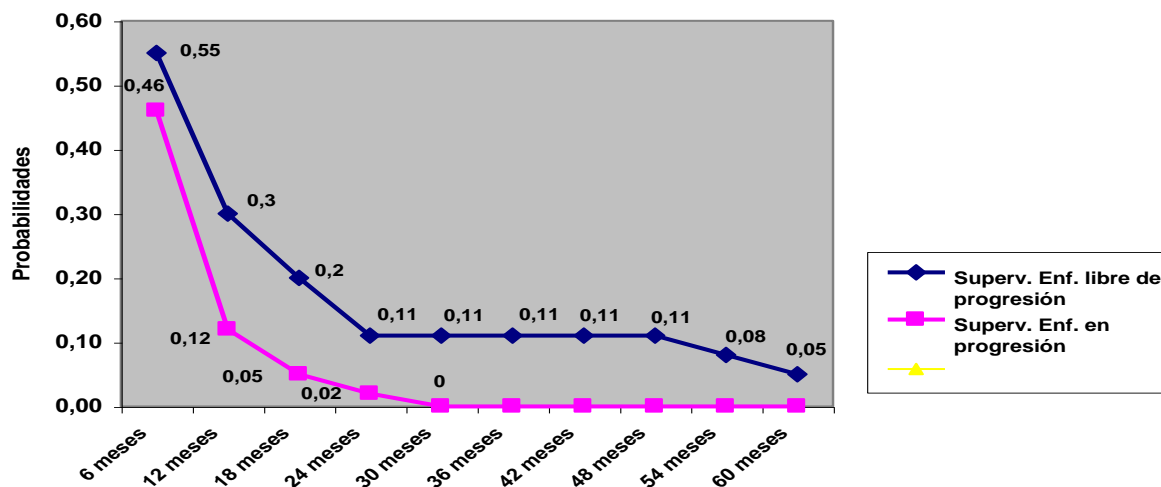


Fig. Probabilidades de supervivencia relacionadas con la progresión de la enfermedad

Al año la probabilidad de supervivencia en pacientes que recibieron 4 o más inmunizaciones fue de 66,9 %, con una media de 18 meses y una mediana de 9 meses, mientras que para los que recibieron menos de 4 inmunizaciones fue nula, de modo que existió una significación estadística en dicho resultado (tabla 1).

Tabla 1. Probabilidad de supervivencia global según número de inmunizaciones

Número de inmunizaciones	Probabilidad de supervivencia			
	6 meses	1 año	2 años	3 años
Menos de 4 inmunizaciones*	61,9 %			
4 o más inmunizaciones**	100,0 %	66,9 %	26,0 %	14,8 %

* Media de 3 meses y mediana de 2 meses

** Media de 18 meses y mediana de 9 meses

Logrank ($p=0,0000$) significativo

La tabla 2 muestra que los pacientes con carcinoma epidermoide presentaron al año mayor probabilidad de supervivencia global, con 65,4 %, que los pacientes con adenocarcinoma, con 42,5 %, pero sin ser este resultado estadísticamente significativo.

Tabla 2. Probabilidad de supervivencia global según subtipo histológico

Subtipo histológico	Probabilidad de supervivencia			
	6 meses	1 año	2 años	3 años
Carcinoma epidermoide*	95,4 %	65,4 %	30,5 %	8,9 %
Adenocarcinoma**	88,2 %	42,5 %	13,4 %	13,4 %

* Media de 18 meses y mediana de 9 meses

** Media de 12 meses y mediana de 6 meses

Logrank ($p=0,1905$) no significativo

Cuando la respuesta a la primera línea de tratamiento al año fue la progresión de la enfermedad, la probabilidad de supervivencia global resultó de solo 22,4 %, en contraposición con 93,3 % y 100,0 % de probabilidad de supervivencia global cuando la respuesta fue la remisión parcial o completa, respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Probabilidad de supervivencia global según respuesta a la primera línea de tratamiento

Respuesta a la primera línea terapéutica	Probabilidad de supervivencia*			
	6 meses	1 año	2 años	3 años
Enfermedad estable	92,5	53,7	14,1	10,6
Respuesta parcial	100,0	93,3	58,1	30,5
Respuesta completa	100,0	100,0	33,3	33,3
Enfermedad en progresión	82,6	22,4	6,2	

* Probabilidad expresada en porcentaje

Aunque clínicamente es posible relacionar causalmente con la supervivencia variables como la edad, el estadio, el subtipo histológico y el índice de Karnofsky, desde el punto de vista estadístico solo la respuesta a la primera línea de tratamiento se asocia significativamente a una mejor supervivencia (tabla 4).

Tabla 4. Coeficientes e intervalos de confianza del modelo de riesgos proporcionales

Factores pronósticos	β	Exp (β)	Significación	IC: 95,0 % para Exp (β)	
				Inferior	Superior
Edad	0,227	1,254	0,387	0,751	2,095
Índice de Karnofsky	0,032	1,032	0,899	0,634	1,682
Subtipo histológico	0,129	1,138	0,585	0,716	1,807
Estadio	0,258	1,295	0,349	0,754	2,223
Respuesta a la primera línea	0,607	1,834	0,042	1,024	3,288

DISCUSIÓN

El control del cáncer es un objetivo que ilustra, como pocos, el papel de la ciencia en la sociedad. El avance hacia este objetivo demanda 3 características esenciales de la ciencia moderna: la primera es la intensidad de la creación científica, pues los mecanismos biológicos básicos de las neoplasias malignas son todavía poco conocidos; la segunda, la capacidad de transitar rápidamente del hallazgo científico a su transformación en tecnologías aplicables en la sociedad, y la tercera es la interdisciplinariedad, pues la intervención humana exitosa en el control del cáncer requerirá, al mismo tiempo, hallazgos biológicos básicos, desarrollo industrial para la producción de medicamentos e investigaciones sociales sobre la inserción de las nuevas tecnologías en las políticas de salud.¹² Ante esta problemática, la vacuna CIMAvax-EGF se posiciona como una posibilidad terapéutica en la lucha por ofrecer a los pacientes con neoplasia de pulmón, mayor supervivencia y calidad de vida. Díaz y Lage¹³ aseguran que las terapias para inhibir el crecimiento tumoral mediante el bloqueo del receptor del EGF, representan una nueva oportunidad de éxito en los pacientes con tumores de pulmón.

En un ensayo clínico desarrollado en Japón, Maemondo *et al*¹⁴ encontraron una mediana de supervivencia de 30,5 meses para el grupo tratado con gefitinib y de 23,6 meses para los que recibieron quimioterapia. La respuesta terapéutica, por encima de la media habitual, pudiese estar en relación con que en esa serie solo se incluyeron pacientes que poseían mutación del receptor de EGF, lo que garantizaba una diana segura para la pequeña molécula, con el enlentecimiento de la proliferación de la célula maligna, la angiogénesis tumoral y el aplazamiento del desarrollo de metástasis. Por otra parte, en ensayos clínicos en fase I se ha demostrado la importante acción del erlotinib y el gefitinib en pacientes con neoplasia de pulmón de células no pequeñas que presentaban metástasis y no respondían a los esquemas de quimioterapia.¹⁵

Los hallazgos de este estudio fueron similares a los del *Iressa Pan-Asian Study* (IPASS),¹⁶ una investigación multicéntrica desarrollada en el sudeste asiático, donde se obtuvo una mediana de supervivencia de 18,8 meses en los pacientes tratados con gefitinib.

Durante el tercer encuentro sobre CIMAvax-EGF, expertos nacionales expusieron una amplia comparación de los resultados y el impacto de diversos preparados vacunales que se emplean a nivel mundial y que presentan como diana el receptor de EGF. Con la vacuna Lucanix® (belangenpumatucel-L), empleada en afectados en los estadios IIIB/IV, se notifica una supervivencia al año de 67 % y a los 2 años de 52 %; en tanto, con Stimuvax® (L-BPL25), otra de las vacunas en fase de ensayo clínico, se refiere una supervivencia de 43 % a los 2 años.¹⁷ Cuba, a través del desarrollo de la vacuna CIMAvax-EGF a partir de 1992, ha dado su contribución en la búsqueda de nuevas armas para enfrentar el cáncer de pulmón, esta vez mediante la inmunoterapia.

Resulta oportuno señalar que el tiempo en el que el paciente se mantiene con la enfermedad controlada, independientemente de que haya sido erradicada por completo, es lo que se denomina supervivencia libre de progresión, la cual constituye una de las variables de mayor interés en los estudios de supervivencia global en enfermedades oncológicas. Su relación es controversial, y si bien no parecen ser variables directamente proporcionales, la supervivencia global también pudiera ser afectada por otras variables, y sí está claro que la progresión de la enfermedad influye negativamente en esta, especialmente cuando se obtiene como respuesta a la primera línea de tratamiento oncoespecífico, de manera que pudiera considerarse un factor pronóstico de importancia cardinal, relacionado causalmente con la mortalidad en estos pacientes.

Para dar por concluido, la supervivencia global de la población con cáncer de pulmón de células no pequeñas, asociada al uso de la vacuna CIMAvax-EG, resultó superior a lo notificado en informes internacionales, aunque continúa siendo inferior a lo esperado en estadios avanzados de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
2. Castela JN, Fernández JF. Manual CTO de Medicina y Cirugía (Neumología y Cirugía Torácica). 8 ed. Madrid: CTO Editorial; 2011.
3. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small-cell lung cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8(7): 740-801.

4. Goldman L, Schafer A, Arend W, Armitage J, Clemmons D, Drazen J, et al. *Goldman's Cecil Medicine*. 24 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
5. Schiller JH, Gandara DR, Gloss GD, Vokes EE. Non-small-cell lung cancer: then and now. *J Clin Oncol*. 2013; 31(8): 981-3.
6. Abreu Rivera P, Labrada Betancourt Y, Sánchez Escalona JL, Alvares Zaldívar J. Evaluación de supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón tratados con la vacuna de factor de crecimiento epidérmico. *Corr Cient Méd Holg*. 2011 [citado 23 Jul 2014]; 15(1).
7. Acosta SC. Ensayo Clínico Fase III: Vacuna terapéutica CIMAvax EGF combinada con la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores resecables de pulmón de células no pequeñas. La Habana: Centro de Inmunología Molecular; 2011.
8. García Verdecia B. Estudio de la respuesta inmune humoral inducida con la vacuna CIMAvax-EGF y de su relación con la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas [tesis doctoral]. La Habana: Universidad de La Habana; 2011 [citado 13 Mar 2014].
9. Cotran R, Kumar V, Collin T. *Robins: Patología estructural y funcional*. 7 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2008.
10. Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, Reno HL. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 32 ed. Saint Louis: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Cortés-Funes H, Colomer R, Alba E, Díaz-Rubio E, González M, Guillem V, et al. *Tratado de oncología*. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
12. Lage Dávila A, Crombet Ramos T. Control del cáncer avanzado: La ruta hacia la cronicidad. *Anales de la Academia*. 2011 [citado 16 Abr 2014]; 1(1).
13. Díaz A, Lage A. Terapias con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico: acercando el futuro. *Biotecnología Aplicada*. 2007 [citado 16 Abr 2014]; 24(1).
14. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362(25): 2380-8.
15. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008; 358(11): 1160-74.
16. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011; 29(1): 2866-74.
17. Acosta Brooks SC. Posicionamiento de CIMAvax-EGF en la terapéutica del cáncer de pulmón no células pequeñas. III Meeting de CIMAvax-EGF. La Habana: Centro de Inmunología Molecular; 2010.

Recibido: 19 de diciembre 2015.
Aprobado: 12 de febrero de 2016.

Carlos Oliver Cobián Caballero. Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: fmartinez@medired.scu.sld.cu