

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

Progression-free survival of non-small cells lung cancer in patients vaccinated with CIMAvax-EGF

Dr. Francisco Martínez Feria,^I Dra. Soraida Cándida Acosta Brooks^{II} y Dr. Carlos Oliver Cobián Caballero^{II}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal durante 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 (IIIB-IV) y de los subtipos histológicos carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, quienes fueron tratados con la vacuna CIMAvax-EGF en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", y en los policlínicos "30 de Noviembre", "28 de Septiembre", "José Martí" y "Camilo Torres" de la provincia de Santiago de Cuba, en el período 2006-2013, a fin de estimar la supervivencia libre de progresión de la entidad clínica en ellos. Pasado un año de la vacunación, la probabilidad de supervivencia libre de progresión fue solo de 30,5 %, la cual resultó significativamente superior en los afectados en estadio IIIB, con una respuesta favorable a la primera línea de tratamiento, luego de haber recibido la combinación de quimioterapia con radioterapia y vacuna CIMAvax-EGF, siempre que se emplearon 4 o más inmunizaciones.

Palabras clave: supervivencia sin progresión, cáncer de pulmón, vacuna contra el cáncer, CIMAvax-EGF.

ABSTRACT

An observational, descriptive and longitudinal study during a first time, and analytic case-control study in a second time, of 95 patients with non small cells lung cancer, in advanced stages (IIIB-IV) and of the epidermoid carcinoma and adenocarcinoma histological subtypes who were treated with the vaccine CIMAvax-EGF in the Department of Clinical Assays of "Saturnine Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital, and in "30 de Noviembre", "28 de Septiembre", "José Martí" and "Camilo Torres" polyclinics in Santiago de Cuba province, was carried out in the period 2006-2013, in order to estimate the progression-free survival of the clinical entity in them. After a year of the vaccination, the probability of progression-free survival was just 30.5%, which was significantly higher in stage IIIB patients, with a favourable response to the first treatment line, after treated with a chemotherapy - radiotherapy combination and bovine CIMAvax-EGF, whenever 4 or more immunizations were used.

Key words: progression-free survival, lung cancer, vaccine against cancer, CIMAvax-EGF.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es causante de la mayor morbilidad y mortalidad entre todos los tipos de neoplasias. Las estimaciones sugieren que para el año 2020 habrá 9 millones de casos nuevos en los países en vías de desarrollo, en contraste con 6 millones en las naciones desarrolladas.¹ Al respecto se ha referido² que la Organización Mundial de la Salud prevé que para el 2030 lo presentarán 17 millones de habitantes en el planeta.

Cabe señalar que aproximadamente de 25 a 30 % de los afectados son diagnosticados cuando la entidad clínica está localmente avanzada (estadio III), y de 40 a 70 %, cuando la presentan de forma metastásica (estadio IV).^{1,2}

El cáncer de pulmón es la enfermedad maligna de mayor incidencia y además la causa principal de muerte por cáncer en Cuba. Esta cobró un total de 4 994 y 5 097 vidas en los años 2011 y 2012, respectivamente, con tasas ajustadas por 100 000 habitantes de 44,5 durante el 2011 y 45,3 en 2012.^{3,4}

De hecho, la mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en los estadios III-IV, es de aproximadamente 11 meses (de 9 a 13 meses de rango) después del diagnóstico, aún en aquellos que reciben todas las líneas de terapia oncoespecífica convencionales.⁵

En ese mismo orden de ideas, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (REGF) es un oncogén bien reconocido, cuya sobreactivación puede inducir la transformación de una célula normal en maligna; por tanto, el sistema factor de crecimiento epidérmico/receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF/REGF, siglas de las expresiones equivalentes en inglés) se ha convertido en "un blanco muy atractivo" en las terapias de pacientes con este cáncer. Durante la progresión de las neoplasias del pulmón, los tejidos sobreexpresan el REGF en las siguientes proporciones: 62 % de todos los tumores, 89 % de los tumores escamosos, 41 % de los adenocarcinomas y 80 % de los tumores broncoalveolares; de manera que se ha comenzado a notificar que la magnitud de su expresión, resulta un factor pronóstico de la respuesta a las terapias biológicas en los afectados por la enfermedad.⁶⁻⁸

Uno de los mecanismos para actuar en dicho receptor es a través de la inmunoterapia pasiva, la cual se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales específicos contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Por otra parte, 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.⁹

La perduración de los pacientes con neoplasia de pulmón está íntimamente ligada a la progresión de la enfermedad, de manera que la supervivencia libre de progresión constituye una variable oncológica subrogada que debe ser evaluada en estos casos, es decir, se usa en lugar de una variable clínica porque puede obtenerse en un periodo menor, con un coste inferior o una menor variabilidad. La subrogación individual refleja la evolución de proceso morboso y es útil para el tratamiento, mientras la subrogación de

los ensayos refleja el mecanismo terapéutico y es eficaz para predecir los beneficios de este;¹⁰ de ahí la importancia de estudiar esta variable como un aspecto más en la lucha porque los pacientes mueran con cáncer y no de cáncer.

Sobre la base de los planteamientos anteriores, se desarrolló esta investigación, cuyo propósito fue estimar la supervivencia libre de progresión en afectados por cáncer pulmonar de células no pequeñas, en quienes se aplicó la vacuna CIMAvax-EGF.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal, durante un primer momento, y analítico de cohorte en un segundo tiempo, de 95 pacientes con neoplasia pulmonar de células no pequeñas, que fueron vacunados con CIMAvax-EGF en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "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:

- Reacción a la primera línea terapéutica, según los criterios de respuesta al tratamiento en tumores sólidos (RECIST, siglas del inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*):¹¹
 - Respuesta completa
 - Respuesta parcial
 - Enfermedad estable
 - Enfermedad progresiva
- Respuesta objetiva a la primera línea terapéutica: fue la obtenida al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento oncoespecífico de primera línea, según 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.
- Supervivencia libre de progresión: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa.
- Número de inmunizaciones recibidas: 4 o más, o menos de 4.

Los datos fueron analizados estadísticamente y como medidas de resumen se emplearon el porcentaje, la media y la mediana. La probabilidad de supervivencia libre de progresión fue evaluada a los 6 meses, al año, y a los 2 y 3 años (según referencias internacionales), 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.

RESULTADOS

Así, la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue de 55,7 %, al año, de 30,5 %, y al segundo y tercer año resultó de 11,4 %, respectivamente, con una media de 15 meses y una mediana de 8 meses.

En la serie la probabilidad de supervivencia libre de progresión fue mayor y estadísticamente significativa en los pacientes en estadio IIIB, con una media de 19 meses y una mediana de 9 meses (tabla 1). A los 6 meses la supervivencia de aquellos clasificados en el estadio IIIB fue de 66,9 %, prácticamente el doble de la estimada en los que presentaban el estadio IV, donde fue nula a partir de los 2 años.

Tabla 1. Probabilidad de supervivencia libre de progresión según estadio

Estadio	Probabilidad de supervivencia			
	6 meses	1 año	2 años	3 años
IIIB *	66,9 %	35,0 %	18,6 %	18,6 %
IV **	34,7 %	22,1 %		

* Media de 19 meses y mediana de 9 meses

** Media de 7 meses y mediana de 6 meses

Logrank (p=0,0059): significativo

Por otro lado, la respuesta favorable a la primera línea de tratamiento mejoró la probabilidad de supervivencia libre de progresión (tabla 2), con una media de 18 meses y una mediana de 9 meses. Los pacientes que reaccionaron favorablemente, al año mostraron una probabilidad de supervivencia libre de progresión de 37,8 %; sin embargo, en ese mismo intervalo dicha probabilidad fue nula para los que reaccionaron de manera desfavorable. Existió significación estadística en estos resultados.

Tabla 2. Probabilidad de supervivencia libre de progresión 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
Favorable *	70,3 %	37,8 %	14,8 %	14,8 %
Desfavorable **	6,0 %			

* Media de 18 meses, mediana de 9 meses **Media de 2 meses, mediana de 0 meses

Logrank (p=0,0000): significativo

El esquema de quimioterapia (Q_T) con radioterapia (R_T) y la vacuna (V_{Ac.}), generó una mayor probabilidad de supervivencia libre de progresión al año de aplicado (55,7 %), con una media de 27 meses y una mediana de 18 meses (tabla 3), lo cual fue significativo.

Tabla 3. Probabilidad de supervivencia libre de progresión según esquema terapéutico

Esquema de tratamiento	Probabilidad de supervivencia			
	6 meses	1 año	2 años	3 años
Q _T /R _T /V _{AC} . *	83,3 %	55,7 %	33,4 %	33,4 %
Q _T /V _{AC} . **	42,5 %	17,7 %	2,1 %	2,1 %

* Media de 27 meses, mediana de 18 meses **Media de 8 meses, mediana de 6 meses
Logrank (p=0,0000): significativo

Los pacientes que recibieron 4 más inmunizaciones, presentaron mayor probabilidad de supervivencia libre de progresión, la cual fue de 38,1 % al año, con una media de 18 meses y una mediana de 9 meses (tabla 4); resultados estadísticamente significativos.

Tabla 4. Probabilidad de supervivencia libre de progresión según número de inmunizaciones

Número de inmunizaciones	Probabilidad de supervivencia			
	6 meses	1 año	2 años	3 años
Menos de 4 *	19,8 %			
4 o más **	65,5 %	38,1 %	14,3 %	14,3 %

* Media de 3 meses, mediana de 2 meses

** Media de 18 meses, mediana de 9 meses

Logrank (p=0,0000): significativo

DISCUSIÓN

Los nuevos productos biológicos incorporados al arsenal terapéutico, constituyen las herramientas para convertir al cáncer en una enfermedad crónica, no transmisible y compatible con años de calidad de vida.¹²

Respecto a la probabilidad de supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar, los resultados del presente estudio no difirieron mucho de los de otros investigadores,¹³ que corroboran la tesis de que las alteraciones moleculares y genéticas en un mismo tipo histológico, producen manifestaciones y respuestas muy diferentes. La adición de las células neoplásicas a algunos oncogenes es a veces tan fuerte, que la inactivación corta de un solo oncogén puede causar una respuesta desfavorable y sostenida. El gran desafío consiste en identificar la población de pacientes que puede ser susceptible a cada tratamiento, a través de una prueba diagnóstica simple.

En esta serie se muestran, por primera vez, resultados de la vacunación con CIMAvax-EGF en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, obtenidos en la provincia de Santiago de Cuba, lo que precisamente le confiere más importancia. Si bien no se puede afirmar que constituyen un factor pronóstico, permitieron describir las características de la sobrevida sin progresión de la entidad y establecer tendencias pronósticas de sobrevida global.

Para dar por concluido, la supervivencia libre de progresión en los afectados por cáncer pulmonar de células no pequeñas, disminuyó drásticamente luego del primer año de aplicado el tratamiento, con una mayor probabilidad de esta para los que presentaban la

enfermedad en estadio IIIB, y una respuesta favorable a la primera línea terapéutica, después de emplear la combinación de quimioterapia con radioterapia y vacuna CIMAvax-EGF, siempre que fueron 4 o más las inmunizaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiller JH, Gandara DR, Glenwood D, Vokes EE. Non-small-cell lung cancer: Then and now. JCO. 2013 [citado 23 Jul 2014]; 31(8): 981-3. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/31/8/981.full.pdf+html>
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2012.
3. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A. Desarrollo clínico y perspectivas de la vacuna CIMAvax-EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. MEDICC Review. 2010 [citado 23 Jul 2014]; 12(1). Disponible en: http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_128_es.pdf
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: ONE; 2013.
5. 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). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no151/no151ori08.htm>
6. 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.
7. Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, Chansky K, Crowley J, Kelly K, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. J Clin Oncol. 2008; 26(20): 3351-7.
8. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 overexpression in advanced non-small-cell lung cancer. Oncogene. 2009; 28(Suppl. 1): 32-7.
9. 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 23 Jul 2014]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/412/1/BGarciaVerdecia.pdf>
10. Duffy SW, Treasure FP. Potential surrogate endpoints in cancer research some considerations and examples. Pharm Stat. 2009; 10(1): 34-9.
11. Cortés-Funes H, Colomer R, Alba E, Díaz-Rubio E, González M, Guillem V, et al. Tratado de oncología. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.

MEDISAN 2015; 19(12):

12. Lage Dávila A, Crombet Ramos T. Control del cáncer avanzado: La ruta hacia la cronicidad. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2011; 1(1): 1-20.
13. 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.

Recibido: 27 de octubre de 2015.

Aprobado: 5 de noviembre de 2015.

Francisco Martínez Fera. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: fmartinez@medired.scu.sld.cu