

Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado en mantenimiento con CIMAvax-EGF o Nimotuzumab

Survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer under maintenance therapy with CIMAvax-EGF or nimotuzumab

Daniel Carballo Torres^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0985-9335>

Elia Nenínger Vinageras¹ <https://orcid.org/0000-0002-0923-1273>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Danay Saavedra Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-6614-3819>

Carmen Viada González² <https://orcid.org/0000-0002-1604-3545>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: danyoncologia@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Cuba ha desarrollado dos inmunoterapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (R-EGF), que han sido registradas como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

Objetivo: Evaluar la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzados en tratamiento de mantenimiento con CIMAvax-EGF o Nimotuzumab.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, entre enero 2017 a enero 2020, en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La muestra estuvo conformada por 77 pacientes divididos en dos grupos: CIMAvax-EGF (31 pacientes) y Nimotuzumab (46 pacientes). Se evaluó supervivencia global, libre de enfermedad y toxicidad. Se realizó una regresión logística de Cox, y se construyó el gráfico Forest Plot. Se utilizó el sistema RevMan 5.0.

Resultados: En ambos grupos de tratamiento predominaron los pacientes mayores de 65 años, color de piel blanca, buen estado general y adenocarcinoma. La supervivencia global y libre de progresión fue de 18,0 y 7,2 meses, en el grupo de vacuna fue superior a los pacientes que recibieron Nimotuzumab, con 11,3 y 5,3 meses, respectivamente. Las toxicidades más frecuentes registradas en los pacientes inmunizados fueron: dolor en el sitio de inyección, fiebre y cefalea en el grupo de vacuna, mientras que la fatiga, náuseas y vómitos, lo fueron en el grupo tratados con Nimotuzumab.

Conclusiones: Los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con vacuna Cimavax-EGF obtuvieron mayor supervivencia global y libre de progresión que los pacientes tratados con Nimotuzumab.

Palabras clave: supervivencia; cáncer de pulmón; mantenimiento; CIMAvax-EGF; Nimotuzumab.

ABSTRACT

Introduction: Two immunotherapies aimed at the epidermal growth factor receptor (EGFR) have been developed in Cuba and registered as maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer.

Objective: Evaluate the survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer under treatment with CIMAvax-EGF or nimotuzumab.

Methods: An observational prospective longitudinal study was conducted from January 2017 to January 2020 at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital. The sample was composed of 77 patients divided in two groups: CIMAvax-EGF (31 patients) and nimotuzumab (46 patients). An evaluation was performed of overall survival, disease-free survival and toxicity. The Cox logistic regression was applied and a forest plot was developed. The RevMan 5.0 system was used.

Results: Both treatment groups exhibited a predominance of patients aged over 65 years, white skin color, a good general state and adenocarcinoma. Overall and progression-free survival was 18.0 and 7.2 months. In the vaccine group it was higher in patients receiving nimotuzumab, with 11.3 and 5.3 months, respectively. The most common toxicities in immunized patients were injection

site pain, fever and headache in the vaccine group, and fatigue, nausea and vomiting in the nimotuzumab group.

Conclusions: Patients under maintenance therapy with the CIMAvax-EGF vaccine had a higher overall and progression-free survival than patients treated with nimotuzumab.

Key words: survival, lung cancer, maintenance, CIMAvax-EGF, nimotuzumab.

Recibido: 01/04/2021

Aprobado: 24/04/2021

Introducción

El cáncer de pulmón constituye un importante problema de salud a nivel mundial por su alta incidencia, creciente letalidad, y difícil manejo.⁽¹⁾ Es uno de los tumores sólidos más comunes en todo el mundo con 2,1 millones de nuevos casos y 1,8 millones de defunciones en 2019.⁽²⁾ El panorama de salud en América lo ubica como la tercera neoplasia maligna más frecuente, y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en el continente.⁽³⁾

En Cuba, los tumores malignos están entre las principales causas de muerte en todas las edades, y a partir de los 65 años, constituyen la segunda causa de defunciones, solo precedido por las enfermedades del corazón. El anuario estadístico de 2019 reporta que los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón representan la tasa de mortalidad más elevada por tipo de cáncer en el país, con 5626 defunciones para una tasa de 51,0 por 100 000 habitantes.⁽⁴⁾

El siglo XXI marca el comienzo de una nueva era dirigida a personificar y hacer más eficaz el tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Emerge así la inmunoterapia como cuarta modalidad terapéutica con la intención de devolver la capacidad al organismo de reconocer al tumor como extraño, luchar contra él y producir respuestas con beneficios muy importantes en la supervivencia de los pacientes.^(5,6,7)

La terapia de mantenimiento, que está diseñada para prolongar un estado clínicamente favorable después de completar un número predefinido de ciclos de quimioterapia de inducción, tiene dos paradigmas principales. La terapia de mantenimiento implica la administración continua de un componente del régimen de quimioterapia inicial, generalmente el fármaco citotóxico no platino o un agente molecular dirigido. Sin embargo, con el mantenimiento de cambio (también conocida como terapia secuencial), se introduce un agente nuevo y potencialmente sin resistencia cruzada inmediatamente después de completar la quimioterapia de primera línea para pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas (CPNCP) avanzado, que es de cuatro a seis ciclos de dobletes de quimioterapia (basado en sales de platino), en pacientes que no progresan de la enfermedad. Los posibles fundamentos de la terapia de mantenimiento incluyen una mayor exposición a terapias efectivas, disminución de la resistencia a la quimioterapia, optimización de eficacia de los agentes quimioterapéuticos, efectos antiangiogénicos y alteración de la inmunidad antitumoral.^(8,9,10)

La industria biotecnológica nacional ha desarrollado dos terapias dirigidas al receptor de factor de crecimiento epidérmico (R-EGF): la vacuna CIMAvax-EGF como inmunoterapia activa, y el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab como terapia inmunológica pasiva. Ambos fármacos han obtenido resultados muy alentadores en la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar avanzado.^(11,12)

El objetivo de la investigación fue Evaluar la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzados en tratamiento de mantenimiento con CIMAvax-EGF o Nimotuzumab.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar de células no pequeñas en el período comprendido desde enero de 2017 a enero de 2020, diagnosticados y tratados en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes diagnosticados con CPNPC en estadios avanzados que recibieron tratamiento de primera línea. La muestra quedó conformada por 77 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico confirmado de algún subtipo de CPNPC, edad mayor de 18 años, estadio avanzado de la enfermedad (IIIB-IV), ECOG 0-2, haber recibido primera línea de tratamiento onco-específico, y haber obtenido al menos, control de la enfermedad al término de esta. Los pacientes no podían estar incluidos en ningún ensayo clínico con productos biológicos de cualquier tipo.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de tratamiento (CIMAvax-EGF, n = 31) y (Nimotuzumab, n = 46) acorde a la inmunoterapia recibida, y la asignación de la terapia de mantenimiento fue al azar. La inmunoterapia seleccionada se mantuvo hasta que el estado general del paciente lo permitió, a criterio del médico de asistencia.

Las variables principales de respuesta fueron: supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la toxicidad fue considerada como una variable secundaria de respuesta.

Se analizaron otras variables: edad, sexo, color de piel, enfermedades asociadas, tipo histológico, estado general (ECOG), estadio clínico de la enfermedad, adicción tabáquica, tratamiento oncoespecífico previo, respuesta al tratamiento de primera línea y eventos adversos.

Se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS (versión 25.0) para el registro y análisis de todos los datos. Se calcularon las proporciones para cada una de las variables. Se compararon mediante las pruebas χ^2 de Pearson y la prueba exacta de Fisher, según la distribución de los datos. La supervivencia global se calculó desde el diagnóstico a la fecha de fallecimiento o última noticia, mientras que la supervivencia libre de progresión se calculó desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la aparición de la progresión, se usó el método de Kaplan-Meyer. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba de Breslow ya que las curvas se entrecruzan, y no se pudo asumir el supuesto de un riesgo proporcional a lo largo del tiempo. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %. Para la identificación de las variables que de manera independiente

se asociaron con la supervivencia global se empleó la regresión logística de Cox, y se construyó el gráfico Forest Plot, se utilizó el sistema RevMan 5.0.

Los pacientes incluidos recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia (QTP) por 4 a 6 ciclos o quimiorradioterapia (QT/RT) concurrente según la planificación realizada en la Consulta Central de Pulmón. Al culminar de forma satisfactoria el tratamiento planificado, los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico y por imágenes según criterios de RECIST v 3.1. Aquellos que lograron alcanzar respuesta al tratamiento con control de la enfermedad (RC, RP y EE) recibieron un tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia (CIMAvax-EGF o Nimotuzumab) acorde a la aleatorización.

Administración de la vacuna CIMAvax-EGF

Transcurridas 4 semanas de haber finalizado la terapia onco-específica se dio inicio a la inmunoterapia. Los pacientes incluidos en el grupo vacuna recibieron pre-tratamiento con ciclofosfamida por vía endovenosa en la dosis de 200 mg/m², 3 días antes de la primera inmunización. Transcurridos estas 72 horas, los pacientes fueron inmunizados con el preparado vacunal y recibieron 4 mg totales del producto. La vacuna se administró en 4 sitios de inoculación, en las 2 regiones deltoideas y en ambas regiones glúteas, por vía intramuscular, se utilizó una jeringa estéril y con especificaciones de acuerdo al procedimiento de administración del preparado vacunal. En cada uno de los 4 sitios de inyección la dosis de la vacuna EGF fue equivalente a 0.6 mg. Se realizaron re-inmunizaciones mensuales.

Administración del Nimotuzumab

Cada bulbo contiene 50 mg del Nimotuzumab. La dosis recomendada es de 200 mg, se administró una vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente, se administró una dosis de 200 mg cada 14 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permitió. Se administró por vía endovenosa en 250 ml de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Al constatarse progresión de la enfermedad, tanto por clínica, como por constatación demostrada por exámenes imagenológicos, a juicio del médico tratante, y acorde al examen clínico, de laboratorio, e imagenología se propuso una segunda línea de quimioterapia (concomitantemente se siguió administrando la inmunoterapia seleccionada). La inmunoterapia seleccionada se mantuvo hasta el deterioro marcado del estado general del paciente. Todas las decisiones fueron discutidas en la Unidad Funcional de Tumores Torácicos del Hospital.

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes en el estudio.

Resultados

La tabla 1 refleja las características clínicas - demográficas e histopatológicas. Más del 50 % de pacientes eran >65 años de edad y del sexo masculino. El 80 % de los tratados presentaron ECOG 0-1, los estadios IIIB y IVA agruparon el 85,8 % de los casos, mientras que la histología predominante fue el adenocarcinoma con 41,6 %.

Tabla 1- Características clínico-demográficas e histopatológicas

Variables		CIMAvax-EGF n = 31		Nimotuzumab n = 46		Total n = 77	
		n	%	n	%	n	%
Edad	≤65 años	7	22,6	19	41,3	26	33,8
	>65 años	24	77,4*	27	58,7	51	66,2
Sexo	Masculino	21	67,7*	23	50,0	44	57,1
	Femenino	10	32,0	23	50,0	33	42,9
Color de piel	Blanca	16	51,6	21	45,7	37	48,1
	Mestiza	5	16,1	18	39,1	23	29,9
	Negra	10	32,3	7	15,2	17	22,1
ECOG	0	8	25,8	18	39,1	26	33,8
	1	18	58,1*	18	39,1	36	46,8

	2	5	16,1	10	21,7	15	19,5
Estadio clínico	IIIB	11	35,5	20	43,5	31	40,3
	IVA	17	54,8*	18	39,1	35	45,5
	IVB	3	9,7	8	17,4	11	14,3
Histología del CPCNP	ADC	14	45,2	18	39,1	32	41,6
	CE	4	12,9	12	26,1	16	20,8
	CCG	2	6,5	2	4,3	4	5,2
	SE	11	35,5	14	30,4	25	32,5

ADC: adenocarcinoma, CE: carcinoma escamoso, CCG: carcinoma de células grandes, CPCNP: carcinoma de pulmón de células no pequeñas,

SE: sin especificar, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, por sus siglas en inglés. *p < 0,05.

Las características de los tratamientos de primera y segunda línea, y la respuesta a estos, son abordadas en la tabla 2. La modalidad de QT/RT se empleó en el 59,7 % de los pacientes. Más del 50 % de la proporción recibieron CDDP/VP16 como esquema de QT en la primera línea de tratamiento. El 40,3 % alcanzó respuesta objetiva (RC+RP) en la evaluación al terminar tratamiento. Se identificó progresión de la enfermedad en el 71,4 % de los casos. La modalidad de tratamiento más empleada como segunda línea fue la QT con inmunoterapia en 76,4 % de los pacientes. El docetaxel fue el esquema más usado en segunda línea.

Tabla 2- Tratamientos recibidos y respuesta de los pacientes tratados

Variables del tratamiento y la respuesta		CIMAvax-EGF		Nimotuzumab		Total	
		n	%	n	%	n	%
Tratamiento primera línea	QT/RT	14	45,2	32	69,6*	46	59,7
	QT	17	54,8	14	30,4	31	40,3
Esquemas de QT	CDDP/VP16	15	48,4	32	69,6*	47	61,0
	Carbo/Tx	4	12,9	7	15,2	11	14,3
	Carbo/VP16	10	32,3	4	8,7	14	18,2
	Carbo/Vinb	2	6,5	3	6,5	5	6,5
Respuesta objetiva	Si	10	32,3	21	45,7	31	40,3
	No	21	67,7*	25	54,3	46	59,7
Respuesta a primera línea	RC	1	3,2	2	4,3	3	3,9
	RP	9	29,0	19	41,3	28	36,4
	EE	21	67,7*	25	54,4	46	59,7
Tratamiento de segunda línea	QTP/Inm	n = 18	%	n = 37	%	n = 55	%
		13	72,2	29	78,4	42	76,4
	QTP/RTP/Inm	1	5,6	5	13,5	6	10,9
	Inmunoterapia	0	0,0	3	8,1	3	5,4
	No tratamiento	4	22,2	0	0,0	4	7,3
		n = 14	%	n = 34	%	n = 48	%

Esquemas de QTP de segunda línea	Carbo/Tx	5	35,7	15	44,1	20	41,7
	Docetaxel	7	50,0	15	44,1	22	45,8
	Gemcitabina	2	14,3	4	11,8	6	12,5

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, Inm: inmunoterapia, CDDP: cisplatino, VP-16: etopósido, Carbo: carboplatino, Tx: paclitaxel, Vinb: vinblastina, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable.

En la tabla 3 se describen las toxicidades más frecuentes, con una baja intensidad (grado 1 y 2) de todos los eventos adversos registrados. En los pacientes tratados con CIMAvax-EGF se identificaron como eventos más frecuentes: dolor en el sitio de inyección (77,4 %), fiebre y cefalea con 32,3 % y 32,0 %, respectivamente. En los que recibieron Nimotuzumab, los más frecuentes fueron: fatiga, náuseas y escalofríos (56,5 %, 43,5 % y 41,3 %, respectivamente).

Tabla 3- Eventos adversos relacionados con la inmunoterapia recibida

Eventos adversos	Intensidad	Inmunoterapia				Total n = 77 (%)
		CIMAvax-EGF		Nimotuzumab		
		n = 31	%	n = 46	%	
Temblores	Grado 1	4	12,9	6	13,0	10 (13,0)
	Grado 2	4	12,9	7	14,3	11(14,3)
Cefalea	Grado 1	1	3,2	6	13,0	7 (9,1)
	Grado 2	8	25,8	10	21,7	18 (23,4)
Dolor en sitio inyección	Grado 1	3	9,7	0	0,0	3 (3,9)
	Grado 2	21	67,7*	0	0,0	21 (27,3)
Artralgia	Grado 1	2	6,5	8	17,4	10 (13,0)
	Grado 2	5	16,1	7	15,2	12 (15,6)
Hipertensión	Grado 1	2	6,5	3	6,5	5 (6,5)
	Grado 2	0	0,0	10	21,7*	10 (13,0)
Fiebre	Grado 1	0	0,0	3	6,5	3 (3,9)
	Grado 2	10	32,3*	5	10,9	15 (19,5)
Rash	Grado 1	1	3,2	7	15,2*	8(10,4)
	Grado 2	1	3,2	1	2,2	2(2,6)
Hipotensión	Grado 1	1	3,2	7	15,2	8(10,4)
	Grado 2	2	6,5	5	10,9	7(9,1)
Escalofríos	Grado 1	4	12,9	11	23,9	15 (19,5)
	Grado 2	3	9,7	8	17,4	11 (14,3)
Fatiga	Grado 1	0	0,0	20	43,5*	20 (26,0)
	Grado 2	6	19,4	6	13,0	12 (15,6)
Vómitos	Grado 1	0	0,0	1	2,2	1 (1,3)
	Grado 2	6	19,4	12	26,1	18 (23,4)
Náuseas	Grado 1	0	0,0	5	10,9	5 (6,5)
	Grado 2	5	10,9	15	32,6*	20 (26,0)
Sudoraciones	Grado 1	2	6,5	6	13,0	8 (10,4)
	Grado 2	4	12,9	7	15,2	11 (14,3)

Otras	Grado 1	3	9,7	7	15,2	10 (13,0)
	Grado 2	0	0,0	4	8,7	4 (5,2)

Como se aprecia en la figura 1, la mediana de supervivencia global de CIMAvax-EGF (18,0 meses) fue superior al mantenimiento con el anticuerpo monoclonal (11,3 meses), y estadísticamente significativo ($p = 0,021$).

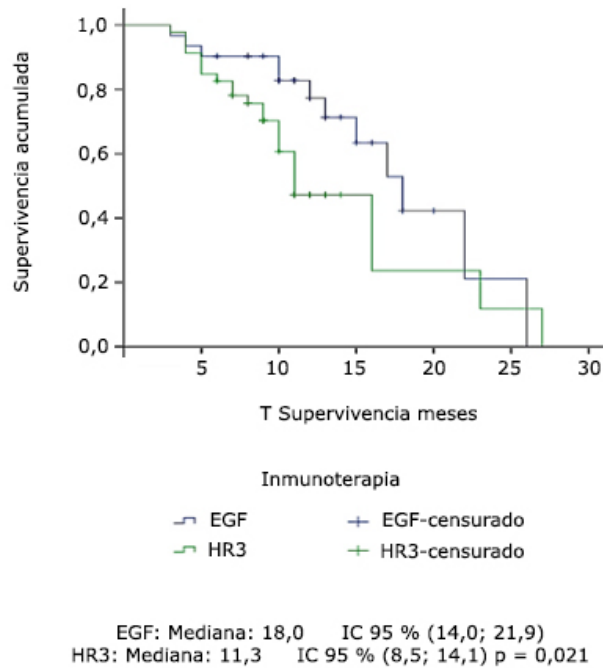


Fig. 1- Supervivencia global de los pacientes con CPCNP avanzado según la inmunoterapia de mantenimiento recibida.

La figura 2 muestra el análisis multivariado con regresión de Cox, se tuvo en cuenta las variables clínicas-demográficas y del tumor para cada grupo de tratamiento. CIMAvax-EGF favoreció la supervivencia global en todos los subgrupos donde la tasa de riesgo fue menor que 1.

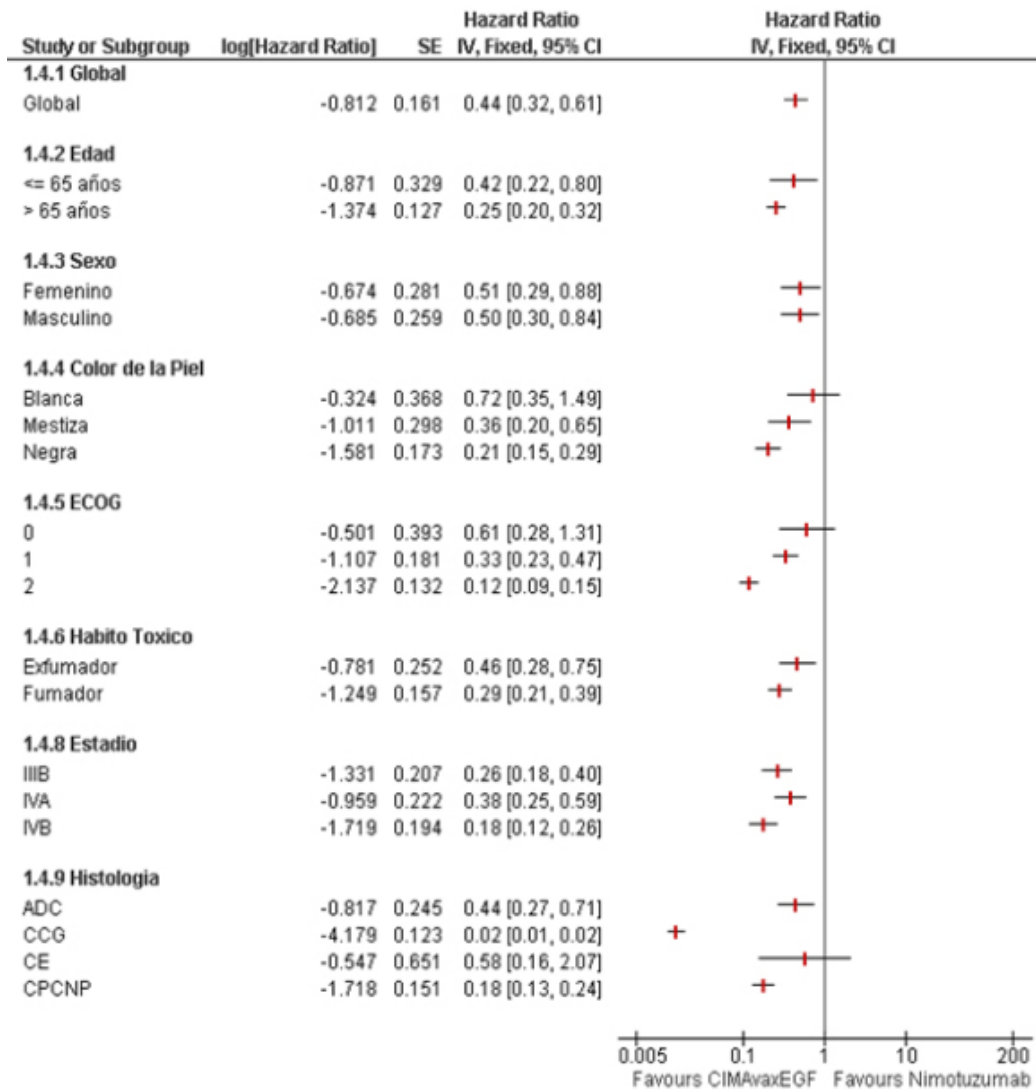


Fig. 2- Análisis del comportamiento de la supervivencia global con regresión de Cox.

Al analizar la supervivencia libre de progresión según inmunoterapias en la figura 3, se observó que los pacientes vacunados registraron una mediana de 7,2 meses, superior a los tratados con nimotuzumab que fue de 5,3 meses; estadísticamente significativo ($p = 0,01$).

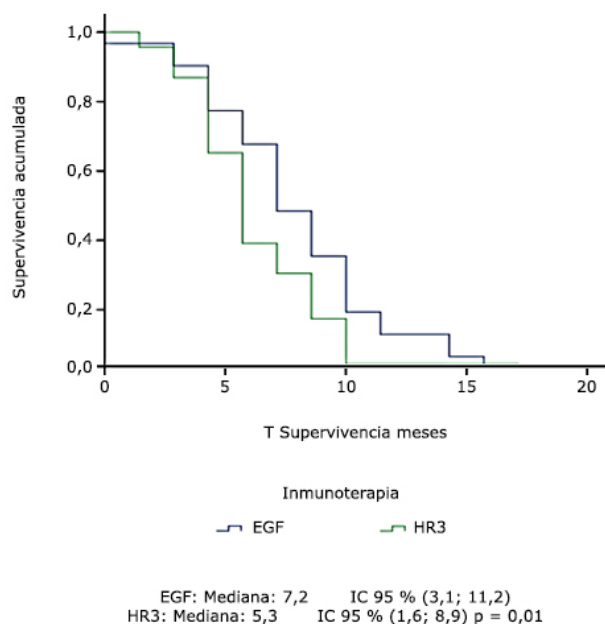


Fig. 3- Supervivencia libre de progresión de los pacientes con CPCNP avanzado según la inmunoterapia de mantenimiento.

Discusión

En esta investigación se evaluaron dos inmunoterapias de mantenimiento: CIMAvax-EGF y Nimotuzumab; ambos de producción nacional, con un beneficio terapéutico derivado de la inhibición del R-EGF con diferentes mecanismos de acción. En los grupos de tratamiento, hubo un predominio de los pacientes mayores de 65 años, de piel blanca y con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón. Sin embargo, el sexo, el estadio clínico y el ECOG, reflejaron marcadas diferencias entre los grupos. El comportamiento de las características clínicas-demográficas e histopatológicas del estudio es similar a lo que reportan otras investigaciones. En el ensayo clínico fase III, *Rodríguez* y otros, registraron un predominio del sexo masculino y color de piel blanca en los pacientes vacunados.⁽¹³⁾ *Saavedra* y otros, en un análisis de largos supervivientes del ensayo clínico fase II, identificaron un predominio de la variante histológica adenocarcinoma y pacientes con buen estado general (ECOG 0-1).⁽¹⁴⁾

Las terapias estándar de primera línea para el CPCNP avanzado incluyen de 4 a 6 ciclos de quimioterapia con dobletes de platino.^(15,16) El estudio sigue estas pautas.^(13,14,17) El estudio Piloto 5, a pesar del tamaño muestral pequeño, informa sobre la posibilidad real y segura de la asociación entre CIMAvax-EGF y la quimioterapia, y un probable aumento de la inmunogenicidad de la vacuna cuando se combina con un tratamiento citotóxico sistémico.⁽¹⁷⁾ De lo anterior se desprendería, que la toxicidad en la utilización de inmunoterapia como única modalidad en el mantenimiento, tendría una toxicidad mucho menor.

Por su parte, Nimotuzumab ha sido evaluado en el tratamiento del CPCNP como primera y segunda línea. Se ha administrado de forma concurrente con varios agentes quimioterapéuticos (docetaxel, gemcitabina, carboplatino, entre otros) o asociado a otras modalidades terapéuticas como la radioterapia y los inhibidores de tirosina quinasa.^(18,19,20,21,22) Todo lo anterior, se ha realizado en el marco de ensayos clínicos, pero a diferencia de estos, en el estudio, los pacientes fueron tratados con el anticuerpo monoclonal, como mantenimiento.

En la actualidad también se recomiendan otras pautas de tratamiento onco-específico para los pacientes con CPCNP metastásicos, en especial para los subtipos (ADC, Carcinoma de células grandes o CPCNP sin especificar) y mutación del R-EGF con el uso de inhibidores de tirosina quinasa de pequeña molécula (EGFR-TKI) y anticuerpos monoclonales anti-EGFR (mAbs). Entre las recomendaciones como primera línea con EGFR-TKI se encuentran erlotinib, gefitinib, afatinib y osimertinib. También se han investigado en CPCNP avanzado los anticuerpos monoclonales cetuximab, matuzumab, panitumumab, necitumumab en combinación a quimioterapia con resultados favorables^(23,24) Se ha demostrado que ambas clases de fármacos disminuyen transducción de señales de la vía EGFR, aunque a través de diferentes mecanismos de acción.⁽²⁵⁾

Por otra parte, la terapia de mantenimiento se administra a pacientes cuyo crecimiento tumoral se ha controlado después de un número específico de ciclos de quimioterapia. Los beneficios en términos de supervivencia solo se han observado para tratamientos de mantenimiento particulares en poblaciones de pacientes que han sido seleccionados por biomarcadores específicos. Por ejemplo, el afatinib ha demostrado beneficios en supervivencia en pacientes que

presentan delección del subtipo de mutación EGFR 19, o en pacientes con histología escamosa y EGFR con FISH positivo, la terapia de mantenimiento con necitumumab.^(9,26,27) Tanto en uno como en otro, esta terapia se continúa hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, por lo que requiere de fármacos que causen una toxicidad mínima, si se pretende realizar tratamientos prolongados.^(28,29) Si bien Nimotuzumab y CIMAvax-EGF se ajustan a esta definición, debe justificarse una mayor optimización de ambos, para mejorar la supervivencia general.

La respuesta a primera línea fue otra variable con resultados diferentes entre ambos grupos de tratamiento, con mayor proporción de RP en los inmunizados en relación a Nimotuzumab, mientras que la mayoría de los vacunados alcanzaron EE. En la literatura revisada, se observan variadas tendencias según los diseños de los estudios y objetivos trazados por los investigadores. En el ensayo fase II, los 80 pacientes con CPCNP en estado avanzado reciben quimioterapia de primera línea basada en platino, y 69,5 % de los pacientes logra control de la enfermedad, mientras que 30,5 % progresa durante el tratamiento. En ambos casos, los pacientes fueron vacunados.^(14,30) Este diseño difiere del utilizado en la investigación, que se asemeja más al empleado en el ensayo fase III, donde los pacientes incluidos alcanzan control de la enfermedad.⁽¹³⁾

El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el dominio extracelular del R-EGF que bloquea la unión a sus ligandos. Posee propiedades farmacodinámicas únicas, que permiten tratar a pacientes por períodos de tiempo prolongados, y con muy baja toxicidad.^(21,22) Sus mecanismos de acción involucran al fármaco en la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa, muy importante en la defensa del organismo contra las células tumorales como los gliomas infantiles, cáncer de esófago avanzado, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con quimio-radioterapia o radioterapia sola.^(21,31) También se recomienda para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas como tratamiento de mantenimiento.^(22,31) El estudio es uno de los primeros en Cuba, y en el mundo que evalúa el tratamiento con Nimotuzumab en mantenimiento.

En la actualidad, son varios los estudios sobre estos productos biológicos en los pacientes con CPCNP avanzados. Resultados similares al de esta investigación, son empleados en otros estudios, donde se evidencia que la inmunoterapia como modalidad terapéutica no es ajena a progresión de la enfermedad.^(17,19,20) *Rodríguez* y otros, con un período de observación a seis años, reporta que un número de pacientes progresa a pesar del tratamiento vacunal, y se les administra segundas líneas de QTP con sales de platino o Docetaxel.^(12,13)

Conocer el perfil de toxicidad de un medicamento en condiciones reales, es de vital importancia, especialmente en pacientes oncológicos en estadios avanzados de su enfermedad con múltiples síntomas y limitaciones en la capacidad funcional. Generalmente las inmunoterapias han sido consistentes en la reproducción del perfil de seguridad y eficacia de los fármacos en estudios clínicos controlados en práctica médica. Este es el caso de los dos productos biológicos en evaluación, con múltiples ensayos clínicos que exponen un perfil de toxicidad bajo y en su mayoría, el registro de eventos adversos clasificados como leves o moderados.^(12,13,18)

En los pacientes vacunados de esta investigación se identificaron como eventos más frecuentes, el dolor en sitio de inyección, fiebre y cefalea, que concuerda con lo reportado en los ensayos clínicos fase II y III de CIMA-vax-EGF.^(12,13,14) Por otra parte, en los que recibieron Nimotuzumab, los eventos adversos más reportados fueron: fatiga, náuseas y escalofríos, que también se corresponde con varios estudios en diferentes escenarios de la práctica médica en los que se utiliza el anticuerpo monoclonal, como *Xiaoyan* y otros, en combinación a quimioterapia como tratamiento de primera línea en el CPCNP avanzado, o *Badu* y otros, en combinación a quimioterapia docetaxel y carboplatino versus quimioterapia sola, donde se reafirma la baja toxicidad del anticuerpo monoclonal.^(20,32)

En la investigación se obtuvo que la supervivencia global de pacientes tratados con CIMAvax-EGF fue mayor a la alcanzada en el grupo Nimotuzumab. En el estudio piloto 5, la subpoblación de pacientes con títulos de anticuerpos anti-EGF $\geq 1:64000$, alcanzan mediana de supervivencia global de 19,3 meses, similar a los pacientes vacunados en la investigación, y muy superior a la obtenida en el ensayo clínico fase II (mediana de supervivencia de 6,47 meses).^(17,30)

Como parte de la evaluación inmunológica del ensayo fase III se estudió el patrón de inmunosenescencia y la probabilidad de influir en gran medida en la respuesta a la vacunación en pacientes con cáncer avanzado. Los pacientes vacunados con una proporción de linfocitos T CD8+CD28- inferior al 24 %, y una relación CD4/CD8 superior a dos, luego de quimioterapia de primera línea obtuvieron una mediana de supervivencia superior a 20 meses.^(13,14) Estos resultados de supervivencia son similares a los del grupo de pacientes vacunados en mantenimiento de la actual investigación.

Xiaoyan y otros, en un estudio retrospectivo de en pacientes con CPNCP avanzado en tratamiento primera línea, utiliza el anticuerpo monoclonal y quimioterapia concurrente, y alcanza una mediana de 16,3 meses.⁽²⁰⁾ Aunque en diferentes escenarios, pero la SV es superior a la de pacientes tratados con Nimotuzumab en mantenimiento.

Al comparar nuestros resultados con investigaciones que abordan el mantenimiento con EGFR-TKI, quimioterapia o bevacizumab en pacientes con enfermedad controlada, después de la quimioterapia de inducción, son comparables a los obtenidos en pacientes vacunados, e incluso superior en algunos casos, pero el resultado de Nimotuzumab en mantenimiento es inferior. En el ensayo clínico SATURN se demuestra que erlotinib mejora la supervivencia en ambos grupos de pacientes con enfermedad estable, con una mediana de 12,4 meses.⁽³³⁾ En otro estudio, fase III (JMEN), se evalúa la terapia de mantenimiento con pemetrexed con mediana de SG de 13,4 meses también inferior a la alcanzada por el grupo de mantenimiento de CIMAvax-EGF. Otro ensayo fase 3, evalúa la terapia de mantenimiento con bevacizumab/pemetrexed vs bevacizumab solo en CPCNP avanzado no escamoso, y la SV alcanzada es 17,1 meses en el brazo de la combinación versus 13,2 meses con bevacizumab solo.⁽³⁴⁾ En el estudio CECOG, se utiliza la terapia de mantenimiento con Gemcitabina después de Cisplatino/Gemcitabina y se obtiene una SV de trece meses, resultado inferior en todos los casos al alcanzado por los pacientes vacunados de la actual investigación.⁽³⁵⁾

En la actual investigación; CIMAvax-EGF favoreció la supervivencia global en todas las variables clínicas, demográficas e histológicas que fueron representadas en la

figura 2, donde un cociente de riesgos instantáneos de menos de 1 indica un menor riesgo de muerte durante el tratamiento con vacuna o al menos, mayor supervivencia. En el ensayo clínico fase III de CIMAvax-EGF se analizó la supervivencia entre el grupo vacunado y control, con un método estadístico similar y se debe destacar que los pacientes de color de piel negra, ECOG cero y subtipo de adenocarcinoma no fueron favorecidos por la vacuna en ese análisis.⁽¹³⁾ Estos resultados no se confirman en la investigación. El análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) también muestra diferencias en los resultados para ambos productos biológicos. Los pacientes vacunados alcanzaron una mejor supervivencia libre de progresión que los tratados con Nimotuzumab de mantenimiento. En el estudio piloto 5, en 20 pacientes, *Neninger* y otros reportan mediana de SLP de 8,4 meses; mientras *Martínez* y otros con un estudio de mayor tamaño muestral, obtiene ocho meses de SLP, resultados similares a nuestro estudio.^(17,36)

Por otra parte, *Badu* y otros, y *Xiaoyan* y otros, informan SLP de 6,5 meses en el grupo de Nimotuzumab.^(20,32) Ambos resultados, reportan medianas superiores a la investigación, aunque con diseños terapéuticos diferentes. En otros estudios, se reportan medianas de SLP de 3,8 meses, con Gemcitabina, y 2,9 meses, para Erlotinib en mantenimiento.^(35,36) Estos resultados son inferiores a los dos productos biológicos utilizados.

Las diferencias entre Nimotuzumab y vacuna CIMAvax-EGF en supervivencia global y libre de progresión, pueden estar asociados al tipo de producto biológico, con marcadas diferencias en su carácter inmunogénico y antitumoral, mecanismo de acción e interacción con el R-EGF, mecanismos de evasión de tumor y la compleja red de mecanismos regulatorios del sistema inmune conocidos en su integridad como microambiente tumoral.^(37,38) Entre las principales limitaciones en la investigación se encuentran: imposibilidad de medir los niveles de EGF y anticuerpos anti-EGF séricos, antes y durante la inmunización con la vacuna CIMAvax-EGF, o la expresión del EGF en pacientes tratados con Nimotuzumab.

No obstante, el tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia beneficia a un grupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, siendo este un poco mayor en el grupo de pacientes vacunados, quienes obtuvieron una mayor

supervivencia global y libre de progresión que los pacientes tratados con Nimotuzumab, con buen perfil de seguridad para ambos productos biológicos. Los resultados preliminares, presentados aquí, abren nuevas perspectivas de investigación para aceptar o rechazar la hipótesis de que la inmunoterapia activa con CIMAvax-EGF es mejor que la inmunoterapia pasiva con Nimotuzumab en el escenario de mantenimiento en CPNCP en estado avanzado.

Referencias bibliográficas

1. Bradley SH, Kennedy MPT, Neal RD. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2019 [acceso 12/10/2020];36(1):9-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499068/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 [acceso 12/10/2020];69(1):7-34. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/15424863>
3. GLOBOCAN. General cancer statistics. 2020 (IARC). 2020 [acceso 12/10/2020] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP. 2020 [acceso 12/06/2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM. 2020 [acceso 12/10/2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1>
6. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol.* 2019 [acceso 12/11/2020];32(1):147-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171197/>
7. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden R, O'Connell A, Feeney N, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol.* 2016 [acceso 12/11/2020];2(8):1014-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47055085/>

8. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1254-62. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70402-4.
9. Tan PS, Lopes G, Acharyya S, Bilger M, Haaland B. Bayesian network meta-comparison of maintenance treatments for stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with good performance status not progressing after first-line induction chemotherapy: results by performance status, EGFR mutation, histology and response to previous induction. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2330-2344. DOI:10.1016/j.ejca.2015.07.007.
10. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1009-20. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7459.
11. Silva AP, Coelho PV, Anazetti M, Simioni PU. Targeted therapies for the treatment of non-small-cell lung cancer: Monoclonal antibodies and biological inhibitors. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(4):843-53. DOI:10.1080/21645515.2016.1249551.
12. Tagliamento M, Rijavec E, Barletta G, Biello F, Rossi G, Grossi F, et al. CIMAvax-EGF, a therapeutic non-small cell lung cancer vaccine. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):829-35. DOI:10.1080/14712598.2018.1492539.
13. Rodríguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non- Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2016 [acceso 25/02/2020];22(15):3782-90. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/15/3782.short>
14. Saavedra D, Neninger E, Rodriguez C, Viada C, Mazorra Z, Lage A, et al. CIMAvax-EGF: Toward long-term survival of advanced NSCLC. *Sem Oncol.* 2018 [acceso 12/10/2020];45(1):34-40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775418300435>
15. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. ESMO. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-

- line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014 [acceso 25/03/2021];25(8):1475-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669016/>
16. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014 [acceso 25/03/2021];15(11):1254-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232001/>
17. Neningen E, Verdecia B, Crombet T, Viada C, Pereda S, Leonard I, et al. Combining an EGF-based Cancer Vaccine With Chemotherapy in Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. *J Immunother.* 2009 [acceso 13/11/2020];32(1):92-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307998/>
18. Qi D, Cui Y, Wang Q, Huang C, Xu J, Yang Y, et al. A clinical trial on docetaxel and carboplatin therapy with or without nimotuzumab for the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2015 [acceso 13/11/2020];Suppl1:C32-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323921/>
19. Zhao J, Zhuo M, Wang Z, Duan J, Wang Y, Wang S, et al. A phase I study of Nimotuzumab plus docetaxel in chemotherapy resistant patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer Res.* 2016 [acceso 12/10/2020];28(1):12-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779759/>
20. I X, Wu S, Wang H, Zhang X, Wang M, Zeng X, et al. Nimotuzumab combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced lung squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer.* 2018 [acceso 13/11/2020];9(8):1056-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068447/>
21. Mazorra Z, Chao L, Lavastida A, Sanchez B, Ramos M, Iznaga N, et al. Nimotuzumab: beyond the EGFR signaling cascade inhibition. *Semin Oncol.* 2018;45(1-2):18-26. DOI:10.1053/j.seminoncol.2018.04.008.
22. Viada C, Vega A, Robaina M, Frías A, Álvarez M, Santiesteban Y, et al. Evaluación de Nimotuzumab para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello:

- Meta-análisis de ensayos controlados. Bionatura. 2020 [acceso 25/02/2020]. Disponible en: <http://revistabionatura.com/2020.05.01.8.html>
23. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):911-917. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9618.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020. 2020. Disponible en: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf
25. Leung L, Mok TS, Loong H. Combining chemotherapy with epidermal growth factor receptor inhibition in advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012 [acceso 25/03/2021];4(4):173-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22754591/>
26. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 [acceso 25/03/2021];16(2):141-51. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)71173-8/references#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)71173-8/references#articleInformation)
27. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Nectinmab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 [acceso 25/03/2021];16(7):763-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045340/>
28. Sun JM, Park JO, Won YW, Kim JH, Yun J, Lee J, et al. Who are less likely to receive subsequent chemotherapy beyond first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer? Implications for selection of patients for maintenance therapy. *J Thorac Oncol*. 2010 [acceso 25/03/2021];5(4):540-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20195170/>

29. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. *J Clin Oncol.* 2013 [acceso 25/03/2021];10;31(8):1009-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401441/>
30. Neningen Vinageras E, de la Torre A, Osorio M, Catalá M, Bravo I, Mendoza M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 [acceso 12/10/2020];26:1452-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349395/>
31. Cimaher (nimotuzumab). Resumen de las características del producto. Habana: CECMED S. A. 2020 [acceso 20/09/2020]. Disponible en: <http://www.cecmec.com/biológicos>
32. Babu KG, Prabhash K, Vaid AK, Sirohi B, Diwakar RB, Rao R, et al. Nimotuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label Phase II study. *Onco Targets Ther.* 2014 Jun 13 [acceso 12/10/2020];7:1051-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063861/>
33. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu YL, Giaccone G, Brugger W, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012 [acceso 25/03/2021];23(2):388-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610154/>
34. Halvorsen T, Stokke K, Killingberg K, Raj S, Sørhaug S, Brustugun O, et al. Randomized phase III trial comparing switch-maintenance pemetrexed with observation followed by pemetrexed at progression in advanced NSCLC, *Acta Oncologica.* 2020 [acceso 25/03/2021];59(9):1051-57. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F0284186X.2020.1778179>
35. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, Gervais R, Barlesi F, Westeel V, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *Journal of*

Clinical Oncology. 2010 [acceso 25/03/2021];28(15suppl):7507-7. Disponible en:
https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.7507

36. Martínez Fera F, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar de células no pequeñas en pacientes vacunados con CIMAvax-EGF. MEDISAN. 2015 Dic [acceso 10/10/2020];19(12):1485-91. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192015001200007&lng=es

37. Becht E, Giraldo N, Dieu-Nosjean MC, Sautes-Fridman C, Fridman WH. Cancer immune contexture and immunotherapy. Curr Opin Immunol. 2016 [acceso 12/10/2020];39:7-13. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095279151500166171>

38. Chen R, Manochakian R, James L, Azzouqa AG, Shi H, Zhang Y, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2020 [acceso 13/11/2020];13(1):58. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/32448366/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniel Carballo Torres: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Elia Nenínger Vinageras: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Jorge Luis Soriano García: Preparación y aprobación del artículo final.

Danay Saavedra Hernández: Preparación y aprobación del artículo final.

Carmen Viada González: Análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.