

Artículo original

Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados tratados con inmunoterapia activa cubana

Survival of patients with lung cancer in advanced stages treated with Cuban active immunotherapy

David Paris Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2168-2568>

Kirenia Camacho Sosa¹ <http://orcid.org/0000-0003-0497-7647>

David La Rosa Iznaga¹ <https://orcid.org/0000-0002-5067-8683>

Lisandry Alonso Lemus¹ <http://orcid.org/0000-0002-2986-1790>

Jesús García Soto² <http://orcid.org/0000-0002-5126-903X>

Luís Enrique Curbelo Gutiérrez^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>

¹ Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente “Faustino Pérez”. Matanzas.

² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas.

*Autor para la correspondencia: luis.curbelo@icloud.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón se diagnostica en estadios avanzados, la inmunoterapia reporta la mayor supervivencia al individuo.

Objetivo: Evaluar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados tratados con inmunoterapia activa cubana.

Métodos: Se realizó un estudio de evaluación, analítico, retrospectivo, longitudinal, desde primero de enero del 2013 hasta 31 de diciembre del 2016, en el servicio de Oncología de Matanzas. El universo fueron los 91 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios IIIB y IV, tratados con racotumumab o CIMAvax-EGF, después de la primera línea de tratamiento con quimioterapia o quimiorradioterapia. La información se recogió de las historias clínicas de los pacientes, se incorporó a una base de datos. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS, versión 23 para Windows. Los pacientes y familiares firmaron el consentimiento informado.

Resultados: La supervivencia global fue de 15,3 meses, los individuos tratados con racotumumab presentaron 13,2 meses en la etapa IIIB y 12,8 en la IV. Con CIMAvaxEGF fue de 15,3 meses en la IIIB y 16,3 en la IV. El sitio metastásico que mayor supervivencia reportó con racotumomab fue la glándula suprarrenal, $p=0,000$. Con CIMAvax-EGF fue pleura con 17,6 meses, luego cerebro con 16,3 y metástasis múltiples con 15,2 meses, $p=0,553$.

Conclusiones: La mayor supervivencia se alcanza con la vacuna CIMAvaxEGF en la etapa IV. El sitio metastásico de mayor sobrevida es el de glándulas suprarrenales tratados con racotumomab.

Palabras clave: cáncer de pulmón; inmunoterapia activa; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is diagnosed in advanced stages, immunotherapy provides the greatest survival for the individual.

Objective: To evaluate the overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with active Cuban immunotherapy.

Methods: An analytical, retrospective, longitudinal evaluation study was carried out from January 1, 2013 to December 31, 2016, in the Oncology service of Matanzas. The universe was the 91 patients with a diagnosis of non-small cell lung cancer in stages IIIB and IV, treated with racotumumab or CIMAvax-EGF, after the first line of treatment with chemotherapy or chemoradiotherapy. The information was collected from the patients' medical records and incorporated into a database. For statistical analysis, the SPSS package, version 23 for Windows, was used. Patients and family members signed the informed consent.

Results: Overall survival was 15.3 months, individuals treated with racotumumab had 13.2 months in stage IIIB and 12.8 in stage IV. With CIMAvaxEGF it was 15.3 months in IIIB and 16.3 in IV. The metastatic site with the highest survival reported with racotumomab was the adrenal gland, $p=0.000$. With CIMAvax-EGF it was pleura at 17.6 months, then brain at 16.3 and multiple metastases at 15.2 months, $p=0.553$.

Conclusions: The greatest survival is achieved with the CIMAvaxEGF vaccine in stage IV. The metastatic site with the highest survival rate is the adrenal glands treated with racotumomab.

Keywords: lung cancer; active immunotherapy; survival.

Recibido: 03/03/2023

Aceptado: 24/06/2023

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) representa la tercera causa de incidencia en el mundo y en Cuba, precedido por el cáncer de piel no melanoma en ambos sexos; es la primera en mortalidad y está relacionada con el hábito de fumar.^(1,2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo divide en dos grandes grupos: carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP). En la clasificación anatomopatológica del 2015 además de ratificar que el CPCNP ocupa el 85 %, se presentan cambios con el uso de la inmunohistoquímica (IHQ) y se integran pruebas moleculares para personalizar estrategias de tratamientos en pacientes con CP avanzado.⁽³⁾

Las etapas clínicas que predominan al diagnóstico del CPCNP son las localmente avanzadas de la enfermedad y las metastásicas (IIIB, IIIC y IV). Los tratamientos se basan en las sales de platinos combinadas con otro agente citotóxico; la radioterapia concurrente o secuencial con la quimioterapia, o sobre las metástasis; los inhibidores de la tirosina kinasa (TKI por sus siglas en inglés) y los medicamentos inhibidores de los puntos de control (AntiPD1 y antiPDL1); todos, aprobados por las agencias reguladoras; entre ellos se encuentran: el nivolumab, pembrolizumab, el atezolizumab y el Durvalumab, entre otros.^(4,5)

En Cuba, la inmunoterapia que se utiliza para el tratamiento del CPCNP en estadios avanzados después de la primera línea de tratamiento oncoespecífico, se basa en tres productos desarrollados en el país por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), están las que se consideran vacunas terapéuticas, las cuales conforman la inmunoterapia activa: CIMAvax-EGF, que contiene al factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés) humano recombinante, con acción inmunogénica hacia el mismo, por lo que reduce sus concentraciones en sangre, inhibe la fosforilación del receptor y detiene el ciclo de las células tumorales que lo

sobreexpresan ⁽⁶⁾ y racotumomab, producto que se indica en pacientes incluidos en ensayos clínicos, el cuál muestra un efecto antitumoral al reconocer los gangliósidos que tienen ácido siálico N glicolilado, glucolípidos sulfatados y antígenos expresados en carcinomas de pulmón.^(6,7)

El tercer producto es el nimotuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR por sus siglas en inglés*), en tumores de origen epitelial, representa a la inmunoterapia pasiva y se registró en Cuba en mayo del 2018.⁽⁸⁾

En la provincia, no existen estudios de evaluación relacionados con el uso de inmunoterapia activa en cáncer de pulmón por lo cual, se decidió realizar esta investigación con el objetivo de evaluar la supervivencia global de los pacientes con CP de células no pequeñas en estadios avanzados tratados con inmunoterapia activa cubana en Matanzas.

Métodos

Se realizó un estudio de evaluación, analítico, retrospectivo, longitudinal, desde el primero de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2016, con seguimiento hasta el 2020, en el servicio de Oncología Provincial de Matanzas. El universo lo constituyeron los 91 pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadios IIIB y IV, tratados con la inmunoterapia activa cubana (racotumomab o CIMAvax-EGF), después de la primera línea de tratamiento oncoespecífico con quimioterapia (QT) o quimioterapia-radioterapia (RT).

Los pacientes que componen el grupo tratado con racotumomab son los individuos de Matanzas que pertenecen al brazo de ese tratamiento en el ensayo clínico:

- Fase III multicéntrico, aleatorizado, estratificado, abierto y comparado en pacientes con CPCNP avanzado tratados con racotumomab o

nimotuzumab o docetaxel después de la primera línea de tratamiento oncoespecífico. (RANIDO) IICRD-EC-147, Registro Público Cubano de EC: B-13-001-I03C.

Los que componen el brazo de CIMAvax-EGF, son los pacientes de Matanzas que recibieron QT o QT-RT de primera línea incluidos en el ensayo clínico:

- Seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con CPCNP en estadios avanzados. Exploración de la efectividad según concentraciones basales de EGF. Fase IV. IICRD-EC-157. Registro Público Cubano de EC: B08063L03

La QT de primera línea que recibieron los pacientes fue con:

Una sal de platino: carboplatino calculado a 5 o 6 AUC, según el estado funcional del paciente, medido por la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG por sus siglas en inglés) cada 21 días por 4 ciclos o cisplatino a 80mg/m² o 100mg/m² según combinación (etopósido o vinblastina) cada 21 días por 4 ciclos.

La RT se administró con equipo cobalto 60, con un total de 60gy, de forma concurrente o secuencial con la QT.

Racotumomab (1 mg) por vía intradérmica en los 2 brazos y 2 antebrazos, cada 14 días por 5 dosis, después cada 28 días siempre que el estado general del paciente lo permitió.

CIMAvax-EGF, se administró por vía intramuscular, a una dosis de 2,4 mg, en los 2 deltoides y los 2 glúteos. Las primeras 4 dosis (etapa de inducción) se administraron cada 14 días, después cada 28 días mientras las condiciones del paciente lo permitió. Previo a la primera dosis de la vacuna se administró una dosis

inmunomoduladora de ciclofosfamida a 200 mg/m² de superficie corporal por vía intravenosa.

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes, se incorporaron a una base de datos confeccionada en Excel. Se realizó el análisis descriptivo de los datos mediante distribuciones de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y medias aritméticas para las cuantitativas. El cálculo de la supervivencia global, se realizó con el método de Kaplan Meier, esta se determinó por el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente, la última noticia o el cierre del estudio para el procesamiento de los datos. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, color de piel, el ECOG, histología, estadio clínico, tratamiento con inmunoterapia, fecha de diagnóstico, estado a la última noticia, causa de la muerte.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS, versión 23 para Windows.

A todos los pacientes y familiares se les explicó el consentimiento informado, lo leyeron y lo firmaron antes de ser incluidos en los ensayos clínicos mencionados.

Resultados

En la tabla 1, se observó que la mediana de edad al diagnóstico fue de 67 años con predominio de quinta- sexta décadas de vida; seguido por el de mayores de 70 años. En cuanto a la incidencia según género, predominó el sexo masculino, con una relación hombre/mujer de 2:1. Tuvo mayor frecuencia el color blanco de la piel seguido por el mestizo. Existe predominio de pacientes fumadores seguido por aquellos que refirieron abandonar el hábito.

Tabla 1- Características demográficas y hábito de fumar en los pacientes. n= 91

CARACTERÍSTICAS		TOTAL DE PACIENTES	
		n (frecuencia absoluta)	% (frecuencia relativa)
Edad	Mediana (rango)	67	
	Menor de 50 años	7	7,6
	50-69	54	59,3
	70 y más	30	32,9
Sexo	Masculino	55	60,4
	Femenino	36	39,5
Color de piel	Blanca	64	70,3
	Negra	6	6,5
	Mestiza	21	23,0
Hábito de fumar	Fumadores	62	68,1
	Exfumadores	18	19,7
	No fumadores	11	12,0

En la tabla 2, se observa que el subtipo histológico que predominó fue el CE seguido por el ADC. Hubo un franco predominio de los pacientes con ECOG en 1, ninguno de los individuos presentó ECOG 3, ni 4.

Tabla 2- Distribución según subtipo histológico y ECOG. n= 91

CARACTERÍSTICAS		TOTAL DE PACIENTES	
		n (frecuencia absoluta)	% (frecuencia relativa)
Histología	Carcinoma Epidermoide	59	64,8
	Adenocarcinoma	14	15,3

	Otros	18	19,7
ECOG	1	78	85,7
	2	13	14,2
	3	0	0
	4	0	0

En la tabla 3 se muestra que predominó la etapa IV y el sitio metastásico más frecuente fue el pulmón contralateral precedido por las metástasis óseas y pleura

Tabla 3- Distribución según etapa clínica y sitios metastásicos. n= 91

CARACTERÍSTICAS		TOTAL DE PACIENTES	
		n (frecuencia absoluta)	% (frecuencia relativa)
Etapa clínica	IIIB	30	32,9
	IV	61	67,0
Sitios metastásicos	Pulmón contralateral	28	31,8
	Pleura	22	25
	Cerebro	3	3,4
	Hueso	25	28,4
	Hígado	9	10,2
	Suprarrenal	1	1,1
	Partes blandas	0	0
	Total	88	100
	Pacientes con más de un sitio metastásico	18	19,7

En la tabla 4 se observa que el mayor número de pacientes fueron inmunizados con CIMAvax-EGF.

Tabla 4- Inmunoterapia administrada a los pacientes, n= 91

INMUNOTERAPIA	TOTAL DE PACIENTES	
	n (frecuencia absoluta)	% (frecuencia relativa)
Racotumomab	27	29,6
CIMAvax-EGF	64	70,3
Total	91	100

La figura 1 representa la supervivencia global de los pacientes del estudio la cual fue de 15,3 meses (13,3-17,2 meses) con un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

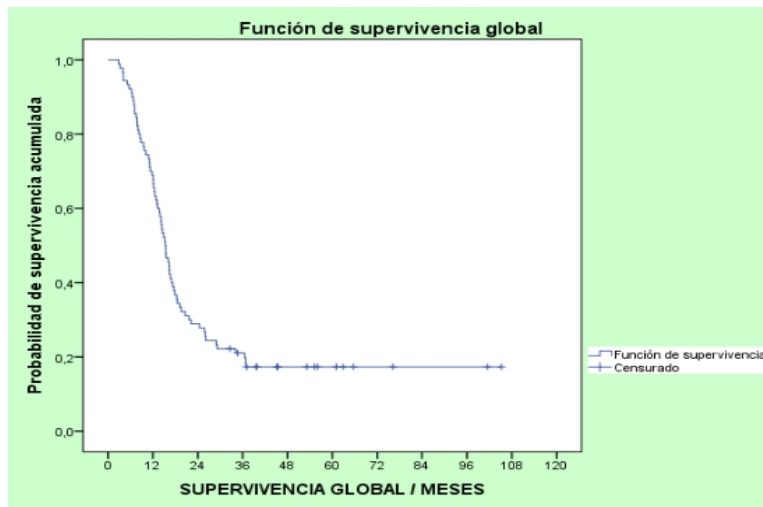
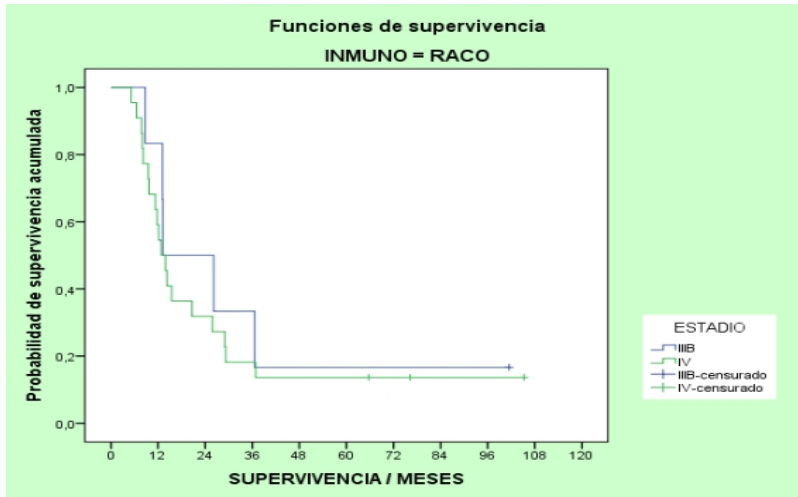


Fig. 1- Supervivencia global de pacientes con CPCNP tratados con inmunoterapia activa cubana. n= 91.

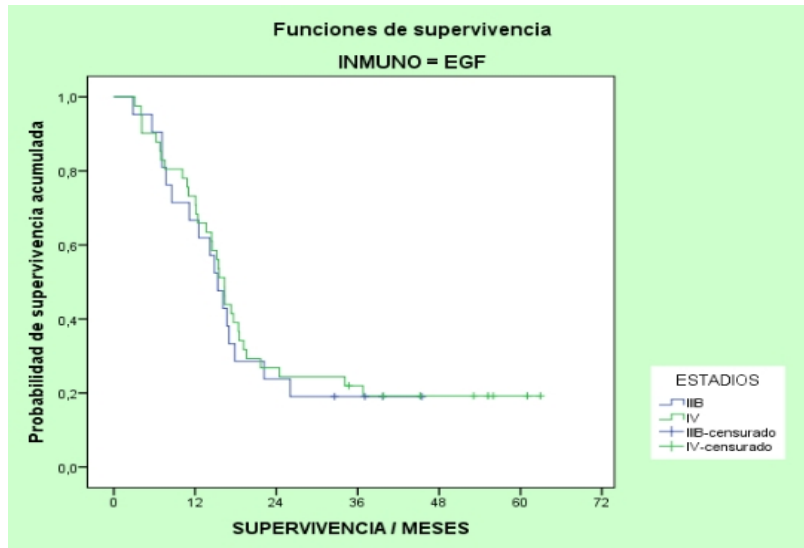
La figura 2 muestra que las supervivencias de los pacientes tratados con racotumomab es de 13,2 meses (0,00-28,8 meses, con IC del 95 %) en la etapas IIIB y 12,8 (9,9-15,6 meses, con IC del 95%) en la IV con p igual a 0,569.



p = 0,569

Fig. 2- Supervivencia de los pacientes con CPCNP tratados con racotumomab según etapa clínica.

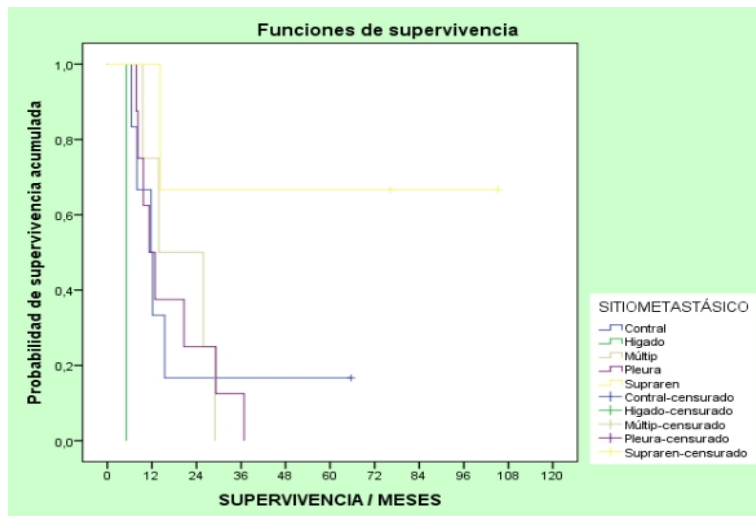
La figura 3 muestra que las supervivencias de los pacientes tratados con CIMAvax-EGF es 15,333 meses (12,4-18,2 meses, con IC del 95 %) en etapas III B y 16,3 meses (14,8-17,8 con IC del 95 %) en la etapa IV con p igual a 0,944



p = 0,944

Fig. 3- Supervivencia de los pacientes con CPCNP tratados con CIMAvax- EGF según etapa clínica. n= 64.

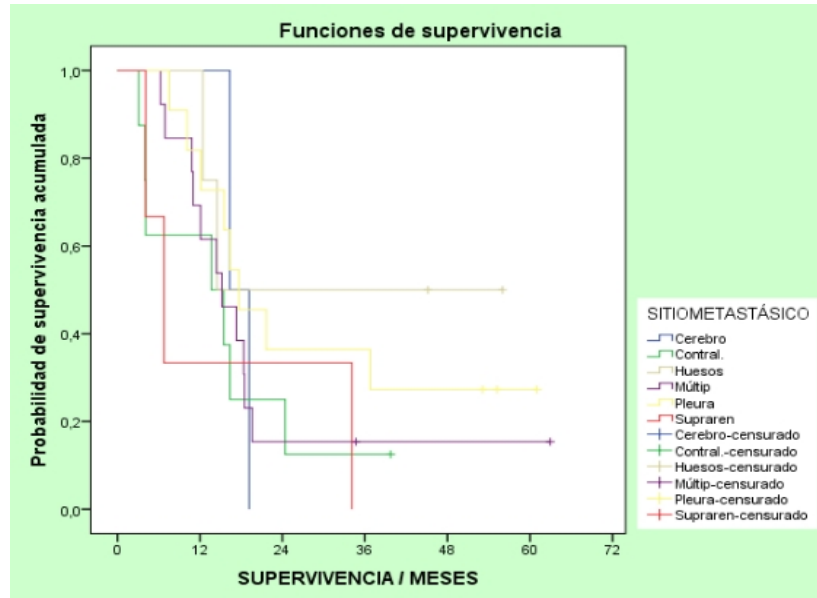
En la figura 4 se observa que el sitio metastásico que mayor supervivencia reportó en los pacientes tratados con racotumomab fue el de glándula suprarrenal, con p estadísticamente significativa, igual a 0,000; el IC fue del 95 %.



p = 0,000

Fig. 4- Supervivencia de pacientes con CPCNP tratados con Racotumomab según sitio metastásico. n=27.

En la figura 5 aparece que el sitio que mayor supervivencia reportó con la inmunoterapia CIMAvax-EGF fue pleura con 17,6 meses (11,0-24,2 meses, con IC del 95 %), luego cerebro con 16,3 meses (con IC del 95 %) y las metástasis múltiples con 15,2 meses (9,0-21,3 meses con IC del 95 %) con p igual a 0,553.



p = 0,553

Fig. 5- Supervivencia de pacientes con CPCNP tratados con CIMAvax -EGF según sitio metastásico. n= 64.

Discusión

En el año 2022 los tumores malignos representaban la segunda causa de muerte de la población cubana, superada solo por las enfermedades del corazón. El de tráquea, bronquios y pulmón fue el tercero más frecuente en ambos sexos, precedido por el de piel no melanoma, el de próstata en hombres y el de mama en la mujer. ⁽⁴⁾ Las características demográficas de la población estudiada respecto a edad y sexo coincidieron con los resultados obtenidos en el estudio *Caracterización*

del cáncer de pulmón de células no pequeñas con relación al género de Cáceres Lavernia HH,⁽⁷⁾ donde de 1048 pacientes, el 65,3 % son del sexo masculino y el grupo etario predominante fue el de 60 a los 69 años, el cual representa el 37,7 %. De igual manera los resultados se asemejaron a los obtenidos por *Hernán Quispe Rodríguez*,⁽⁸⁾ que encuentra que la mediana de edad de los pacientes fue de 67 años y el grupo más sobresaliente el de los 60 a los 69 años; y *Adriana Cabo García y colaboradores*⁽⁹⁾ en Santiago de Cuba, donde los hombres son más afectados que las mujeres en el 64,5 %. El predominio del color blanco de la piel en los pacientes del presente estudio coincide con los resultados de otras investigaciones realizadas en diversas provincias de Cuba. *Nenínger E y colaboradores*,⁽¹⁰⁾ observan en dos series de casos un 74 % de pacientes blancos; 14,1% negros y el 11,9 % mestizos, datos muy similares a los de este trabajo.

A pesar de que se ha reducido el hábito de fumar durante los últimos 50 años, sigue siendo el principal agente etiológico de esta entidad. Su incidencia ha disminuido en los últimos años en especial en los hombres, y a pesar de ello continua como la segunda causa más común en ambos sexos.⁽¹¹⁾ En el estudio "*Racotumomab en Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas como terapia de mantenimiento y segunda línea*", de Cáceres Lavernia HH y colaboradores,⁽¹²⁾ se constata como cuatro quintas partes de los pacientes estudiados eran fumadores activos; al igual que Pedro Luis Ramos Guette ⁽¹³⁾ en un estudio realizado en Colombia encontró que el 59,6 % son fumadores activos. Los resultados obtenidos en los estudios anteriores coinciden con lo que se reportó en el presente trabajo.

La variante histológica más frecuente que presentaron los pacientes de este estudio es el Carcinoma Epidermoide, lo cual difiere de lo reportado por otros estudios en Cuba ni el mundo, como el trabajo de *Rodríguez Serret JE*⁽¹⁴⁾ en Santiago de Cuba, en el cual el Adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente con una

representación del 57,4 % de un total de 61 pacientes, y *Calvo González MA*⁽¹⁵⁾, en Ecuador, donde la variedad histopatológica prevalente es el adenocarcinoma con el 79 %.

La *Dra. Cáceres Lavernia HH y colaboradores*⁽¹²⁾ en su estudio presenta como la mayoría de los pacientes tienen un buen estado general en el momento del diagnóstico con un ECOG basal 0 o 1 en el 19,7 % y el 67,6 % de los casos de forma respectiva, mientras que el 12,7 % presentan un ECOG 2. En esta investigación hubo un claro predominio de los pacientes con ECOG 1; resultados que son similares a las investigaciones ya descritas.

Respecto al estadio en el momento del diagnóstico observamos en coincidencia con resultados de estudios como el de *Roberto González L y colaboradores*,⁽¹⁶⁾ en Chile, donde la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, destacando que 70,0 % de los casos corresponden al Estadio IV al momento del diagnóstico. En el registro de *Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales* (SEER por sus siglas en inglés)⁽¹⁷⁾ se describe que el CP en Estados Unidos se presenta como una enfermedad localizada en el 16 % de los pacientes, con compromiso regional en 22 % y compromiso a distancia en 57 % de los pacientes. La presente investigación mostró resultados similares a lo publicado en estudios internacionales.

Según *Cáceres Lavernia HH y colaboradores*⁽⁷⁾ en su estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en la enfermedad metastásica el sitio más frecuente es el pulmón contralateral con 151 pacientes (14,4 %), seguido de hígado, hueso, cerebro y glándulas suprarrenales. Estos resultados son similares a los de la investigación realizada.

El estudio *CA 209 - 003*,⁽¹⁸⁾ muestra que la tasa estimada de supervivencia a los cinco años en pacientes tratados con Nivolumab es de un 16 %. El Pembrolizumab en el estudio *KEYNOTE - 024*⁽¹⁸⁾ demuestra que la supervivencia global a los cinco años es de un 23 % en los pacientes tratados con este producto. El estudio *IMpower133*⁽¹⁸⁾ confirma que el Atezolizumab en el tratamiento del CPCNP demuestra una mediana de supervivencia global de 12,3 meses (10,8 – 15,9) meses, con más de 50 % de pacientes vivos a los 12 meses y 34 % de pacientes vivos a los 18 meses. De esa manera se reportan en el mundo cifras de supervivencia a los cinco años de 18 a 19 % con el uso de estas inmunoterapias. En el estudio de *Burgos San José A, "Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico"*⁽¹⁹⁾ la mediana de supervivencia libre de progresión con atezolizumab es 9,6 meses, 12,6 meses para nivolumab y 8,5 meses para pembrolizumab. La mediana de supervivencia global con nivolumab es 13,4 meses y no se alcanza para atezolizumab y pembrolizumab. Ambas son superiores para los pacientes con 0-1 metástasis para nivolumab y en los pacientes con ECOG 0-1 para pembrolizumab. En el estudio de *Dra. Cáceres Lavernia HH y colaboradores*,⁽¹²⁾ donde se evalúa la supervivencia de 71 pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio IIIB y IV tratados con racotumomab, se obtiene que la mediana de supervivencia global es de 24,5 meses, calculado desde la primera inmunización, 17,2 meses para quienes recibieron racotumomab como mantenimiento, y 6,8 meses para pacientes que presentan progresión después de la primera línea de tratamiento.

En Cuba, en el 2021, en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Central Martha Abreu de Las Villas, *Gómez Boix I* en su trabajo de diploma, *"Seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados"*⁽²⁰⁾ la mediana del tiempo de supervivencia global (mSG) para todos los pacientes

vacunados fue de 6,30 meses y de 7,75 meses para aquellos que recibieron 4 dosis de la vacuna, mientras que la tasa de supervivencia a los 12 meses fue de 27 % y a los 24 meses de 10,8 %. Además, en el 2021 en el Servicio de Oncología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Amejeiras”⁽²¹⁾ se realizó un estudio que demuestra que la mediana de supervivencia global de CIMAvax-EGF es de 18,0 meses.

Según *De Vita*⁽⁴⁾ los sitios metastásicos más frecuentes en el CP son el pulmón contralateral, las glándulas suprarrenales, el hígado, el SNC y óseas. Para ADC los sitios de metástasis más comunes son: ganglios regionales 75 %, pulmón contralateral 38 % y suprarrenales 31 %. Para el CE los ganglios regionales son los más afectados con frecuencia con un 59 %, el pulmón contralateral 40 % y las suprarrenales con 24 %. Estos resultados son similares a los de la investigación realizada.

Los autores consideran que la principal limitación del estudio fue que para realizar el procesamiento estadístico no se tuvo en cuenta el valor de las concentraciones basales del factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés).

Como consideraciones finales se plantea que la mayor supervivencia en el estudio se alcanza con la vacuna CIMAvaxEGF en la etapa IV. El sitio metastásico que reporta más sobrevida es el de glándulas suprarrenales tratados con racotumomab.

Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 [acceso:

26/12/2021]. DOI: 10.3322/caac.21660. disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>

2. Anuario Estadístico de Salud del 2021. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: 2022. versión electrónica ISSN: 1561-4433. 2022. Disponible en:
<https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2022/10/18/anuario-estadistico-de-salud-2021/>

3. López-Ríosa F, Castro J, Concha A, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol [Internet]. 2015 [Citado 26/12/2021];48(2). Disponible en:
[https://www.elsevier.es/es-revista-revistaespanola-patologia-297-articulo-actualizacion-las-recomendaciones.](https://www.elsevier.es/es-revista-revistaespanola-patologia-297-articulo-actualizacion-las-recomendaciones) ID MEDES: 97980 DOI:
[10.1016/j.patol.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.patol.2014.10.005)

4. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
<https://books.google.es/books>

5. Pérez L, Estévez D, Gastón Y, Macías A, Viada CA. Seguridad del Racotumomab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. VaccinMonitor 2015; 22(1):10-14. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2013000100003

6. Fernández Ruiz D, Cuevas Pérez O. CIMAvax-EGF: vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Revista Finlay 2017; 7(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000100002

7. Cáceres-Lavernia H. Caracterización del cáncer de pulmón de células no pequeñas con relación al género. Acta Médica [revista en Internet]. 2020 [citado 27 Feb 2023]; 21 (2) Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/41>

8. Quispe Rodriguez, GH. Cáncer de pulmón: características clínico epidemiológicas y sociodemográficas en el hospital Antonio Lorena del Cusco, 2015-2021. Lima, Perú, 2022. Disponible en <http://hdl.handle.net/20.500.12918/6703>

9. Cabo García A, del Campo Mulet E, Rubio González T, Nápoles Smith N, Columbie Reguifero JC. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología; Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba. MEDISAN vol.22 no.4 Santiago de Cuba abr. 2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009

10. Nenínger E. Inmunoterapia activa específica con la vacuna EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Trabajo de Tesis presentado en opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas. 2011.

11. Erazo BM, Burotto PM, Gormaz AJ. Actualizaciones Sobre Tabaquismo. [Revista chilena de enfermedades respiratorias](#) vol.33 no.3 Santiago set. 2017. *versión On-line* ISSN 0717-7348. 2017. Disponible en: <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/222>

12. Cáceres-Lavernia HH, Nenínger-Vinageras E, Varona-Rodríguez LM, Olivares-Romero YA, Sánchez Rojas I, Mazorra-Herrera Z, Basanta-Bergolla D, Duvergel-Calderín D, Torres-Cuevas BL, del Castillo-Carrillo C. Racotumomab en Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas como terapia de mantenimiento y segunda línea. MEDICC Review, July–October 2021, Vol 23, No 3–4, La Habana, Cuba. disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N3.5>

13. Ramos Guette PL, Ramos Escalante MA. Características clínicas y supervivencia de cáncer de pulmón avanzado y metastásico de células no pequeñas. Rev.Col.Hematol.Oncol [Internet]. 21 de septiembre de 2022; Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/467>.

14. Rodríguez Serret JE, García Gómez O, Salcedo Quintero S, Rosell Nicieza I, Pons Porrata L. Caracterización clínica, tomográfica e histopatológica de pacientes con cáncer de pulmón. Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Santiago de Cuba, Cuba. MEDISAN vol.22 no.9 Santiago de Cuba nov.-dic. 2018. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2065/html>

15. Calvo González MA. Caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HCAM-IESS) de Quito en el período 2017-2019, Fecha: 2021-03-03. URI: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/18651>

16. Roberto González L, Sebastián Barra M, Alejandra Riquelme U, Rodrigo Reyes M, M. Loreto Spencer L, Felipe Alarcón O, Enrique Seguel S, Aleck Stockins L, Andrés Jadue T, Diego Saldivia Z, Andrés Schaub C, Emilio Alarcón C. Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile. Rev. Méd. Chile 2022; 150(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000100007>

17. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. 2020;41(1):1-24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer versión 2.2022 [Internet] Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
19. Burgos San José A, Colomer Aguilar C, Martínez Caballero D, Massuti Sureda B. Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Farmacia hospitalaria. 2021; 45(3): 121-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.7399%2Ffh.11509>
20. Gómez Boix I Seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Villa Clara 2016-2021. Trabajo de diploma, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. 2021. Disponible en: <https://dspace.uclv.edu.cu/handle/123456789/13023>
21. Carballo Torres D, Nenínger Vinageras E, Soriano García J, Saavedra Hernández D, Viada González D. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado en mantenimiento con CIMAvax-EGF o Nimotuzumab. Revista Cubana de Oncología. 2021 (Ene-Abr);19(1): e_112. [Citado 8/1/2022]. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/download/112/55>

Conflicto de intereses

Los autores refieren no tener algún conflicto de intereses

Declaración de contribución de los autores

Conceptualización: David Paris Gómez.

Curación de datos: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa.

Análisis formal: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa, Jesús García Soto

Investigación: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa, David La Rosa Iznaga, Lisandry Alonso Lemus, [Luís Enrique Curbelo Gutiérrez](#).

Metodología: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa, Jesús García Soto

Administración de proyecto: Kirenia Camacho Sosa, Lisandry Alonso Lemus

Supervisión: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa.

Validación: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa, [Luís Enrique Curbelo Gutiérrez](#).

Visualización: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa.

Redacción - borrador original: David Paris Gómez, Kirenia Camacho Sosa, David La Rosa Iznaga, [Luís Enrique Curbelo Gutiérrez](#).

Redacción - revisión y edición: David Paris Gómez.