



Respuesta al tratamiento con la vacuna **CIMAvax-EGF®** en pacientes con cáncer de pulmón avanzado

Torres Puentes Sorelis Beatriz<sup>1</sup>

Araujo Durán Yomaidis<sup>2</sup>

Zamora Matamoros Larisa<sup>3</sup>

Bergues Cabrales Luis Enrique<sup>4</sup>

ColumbiéRegüeiferos Justa Carmen<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Licenciada en Enfermería. Doctor en Ciencias de la Enfermería, Profesor Titular. Departamento del Vicedecanato de la Facultad Enfermería Tecnología, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7829-5860>

<sup>2</sup> Hospital General Juan Bruno Zayas Alfonso, Especialista de Primer Grado MGI-Laboratorio Clínico, Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4872-991X>

<sup>3</sup> Universidad de Oriente. Departamento de Matemáticas. Licenciada en Ciencias de las Matemáticas, Profesor Titular, Investigador Titular. Doctor en Ciencias Matemáticas. Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

<sup>4</sup> Licenciado en Física. Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Titular. Departamento de Investigación e Innovación Tecnológica, Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8094-392X>

<sup>5</sup> Centro de Toxicología y Biomedicina de la Universidad de Ciencias Médicas. Especialista de Primer Grado MGI-Neumología, Dr. C. Ciencias Médicas, Profesor Titular, Investigador Auxiliar, Joven Asociado de la Academia de Ciencias. Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6670-4414>.

Email: justacarmen86@gmail.com

**Resumen:**

**Introducción:** La inmunoterapia es el más reciente pilar de tratamiento oncológico. El manejo del paciente con cáncer de pulmón sigue siendo complejo. Las terapias combinadas como continuidad e individualización del tratamiento se convierten en los nuevos retos. El objetivo de esta investigación es la descripción de la respuesta terapéutica y la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado del tipo células no pequeñas. **Métodos:** se registraron los siguientes parámetros como edad, género, variedad histológica, escala funcional del estado general, estadio clínico del tumor, la respuesta del tumor a la vacuna CIMAvax-EGF® y la supervivencia de los pacientes tratados. Se usaron diferentes técnicas estadísticas en correspondencia con el tipo de variable. **Resultados:** prevaleció el género masculino, los grupos de edad de 60-69 años y 70-79 años, el estadio IIIA y IV, el subtipo histológico adenocarcinoma de la variedad histológica cáncer de pulmón células no pequeñas y la respuesta al tratamiento oncológico de enfermedad estable. **Conclusión:** en los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvax-EGF® prevalece la respuesta no progresora del tumor, pero se evidencia el manifiesto deterioro de la escala funcional del estado general.

**Palabras claves:** cáncer de pulmón células no pequeñas, vacuna CIMAvax-EGF®, supervivencia, respuesta al tratamiento oncológico.



## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conglomerado de células con autonomía que crece e invade tejidos vecinos y alejados. La carcinogénesis es el proceso que se relaciona con la formación del cáncer a partir de una célula normal y se argumenta que este proceso se debe a diferentes alteraciones genéticas o la formación de radicales libres y/o especies reactivas del oxígeno. El cáncer de pulmón se forma en el tejido pulmonar.<sup>(1)</sup> En Cuba, el CP es la primera causa de años útiles potencialmente perdidos y la que más interfiere en que se alcance la expectativa de vida (edad promedio de 78,73 años).<sup>(2)</sup> La razón hombre/mujer tiende uno y su mayor prevalencia es en la quinta y sexta décadas de la vida. Los estadios avanzados IIIB y IV así como la variedad histológica cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP) con el subtipo histológico adenocarcinoma (ADC) son los que más predominan.<sup>(3, 4)</sup>

El Centro de Inmunología Molecular (CIM), en la Habana, Cuba, es el centro centinela en la producción de inmunoterapia con fines terapéuticos para las enfermedades oncológicas. La vacuna CIMAvax-EGF® desarrollada en el 1990, es una de las terapias para tratar el CPCNP en estadios avanzados (IIIB o IV). Son conocidas las ventajas de su uso y está transformando la forma el abordaje del del cáncer de pulmón. A pesar del conocimiento de esas ventajas, se desconoce la individualidad de cada paciente y lo que aporta al éxito de las terapias. Esa individualización del uso de las terapias es el nuevo amanecer de los pacientes oncológicos.<sup>(5,6)</sup> Este estudio, se argumenta en la individualidad de cada paciente y la respuesta obtenida con el uso de la inmunoterapia. Esto conlleva a la descripción para abordar si las variables estudiadas caracterizan esa individualidad. Se ha observado además, que el tiempo de supervivencia de estos pacientes varía según el estadio tumoral en una relación variable. Esa problemática justifica el objetivo de nuestra investigación de describir la respuesta terapéutica y supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado del tipo células no pequeñas.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Aspectos generales y éticos de la investigación

La investigación realizada fue aprobada por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, de Santiago de Cuba, aspectos de obligatoriedad y establecidos en la Ley 41 del 13 de julio de 1983 de la Salud Pública, referida a las investigaciones.<sup>(7)</sup> Además, fue regida por las normas éticas de la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki,<sup>(8)</sup> el código de ética, las buenas prácticas médicas y las buenas prácticas clínicas establecidas por el Ministerio de Salud de la República de Cuba.<sup>(9)</sup>

### Caracterización de la muestra

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo, es la continuidad de los estudios desarrollados por este grupo de trabajo. La investigación transcurrió desde enero de 2021 hasta enero de 2023. La misma permitió conocer la respuesta objetiva en los pacientes adultos con cáncer de pulmón (PACPs), después de la aplicación de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®, según su esquema. El estudio fue autorizado por el Servicio de Neumología, aprobado por el Comité de Ética (774231SC363-209, noviembre de 2020) y el Consejo Científico en diciembre de 2020.

Se utilizó la calculadora GRANMO (versión 7.11) para el cálculo del tamaño de la

muestra, en el cual se tuvo en cuenta las posibles pérdidas de pacientes por diferentes causas (abandono voluntario/fallecimiento). Estas pérdidas se recogen en la opción “Proporción estimada de reposiciones necesarias”, implementada en este programa. Se fijaron el nivel de confianza (0,95), tipo de contraste (bilateral), población de referencia (50), estimación de la desviación estándar (5), precisión de la estimación para el nivel de confianza seleccionado (2), y la proporción estimada de reposiciones necesarias (50 %), que es la mitad de los pacientes.

Los valores de la población de referencia y de la desviación estándar fueron escogidos teniendo en cuenta que  $50 \pm 5$  fue el promedio histórico de PACPs vacunados con CIMAvax-EGF® que asistieron a la consulta de Sombras Pulmonares del Servicio de Neumología del hospital General “Juan Bruno Zayas Alfonso”. El 50 % de reposiciones necesarias constituyó el porcentaje aproximado histórico de PACPs vacunados con CIMAvax-EGF® que fallecieron en un período de 2 años. A pesar de que GRAMNO reveló un tamaño de muestra de 25, en el estudio se consideraron los 58 PACPs con diagnóstico anatomo-patológico confirmado con CPCNP candidatos a inmunoterapia que asistieron a la consulta, por lo que este último número constituyó el tamaño de la muestra.

Los PACPs cumplieron los siguientes criterios de inclusión: tuvieron un estadio clínico IIIA, IIIB o IV, recibieron la primera línea o no fueron tratados con otras opciones terapéuticas, vivieron en la provincia de Santiago de Cuba, asistieron a la consulta de Neumología del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, voluntariedad del paciente y la firma previa del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron la negativa del paciente y/o familiar a participar en la investigación, diagnóstico de metástasis cerebral y tipo cito-histológico de carcinoma de células pequeñas. Los criterios de salida fueron el abandono voluntario y/o la notificación del fallecimiento del paciente durante el período de la investigación.

### **Variables**

Las variables fueron obtenidas por medio del interrogatorio y la historia clínica de cada uno de los PACPs tratados con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®. Las mismas fueron clasificadas en dependientes del paciente y del tumor.

#### *Variables dependientes del paciente*

- Género: variable cualitativa nominal dicotómica, registrada según las dos categorías biológicas (femenino y masculino).
- Edad al momento del diagnóstico: variable cuantitativa continua medida en años de edad cumplidos al momento del estudio.
- Grupos de edad: Variable cualitativa nominal politómica (50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y  $\geq 80$  años).
- Escala de estado funcional (ECOG): variable cualitativa nominal politómica. Los grados de esta escala fueron (0; 1; 2; 3; 4 y 5). El grado 5 de la escala funcional ECOG correspondió al fallecimiento de los PACPs.
- Evolución del estado general del paciente: variable cualitativa nominal politómica. Se clasificó en cuatro categorías: 0 (no cambio), 1 (mejora), 2 (empeora) y 3 (fallece). Para esto, se calculó la diferencia entre el ECOG inicial (momento de la inclusión) y el ECOG en cada uno de los instantes de tiempo analizados.



- Respuesta objetiva del tumor a la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®: variable cualitativa nominal que se agrupó en cuatro categorías: enfermedad progresora (EP), respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y enfermedad estable (EE). Estas tres últimas respuestas se consideraron como enfermedad no progresora.
- Supervivencia de los PACPs tratados con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®: variable cuantitativa continua que se midió en meses (tiempo transcurrido desde la primera dosis de esta vacuna hasta el fallecimiento del paciente con CP, el abandono voluntario o fin del período de investigación).

La respuesta objetiva del CP al concluir la terapia con la vacuna CIMAvax-EGF® fue evaluada a partir de los criterios internacionales propuestos por el Comité de Criterios de Evaluación de Respuesta en Pacientes con Tumores Sólidos<sup>(10)</sup> (RECIST; del inglés, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versión 1.1, 2009).

El estado general, la supervivencia de los PACPs tratados con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® y la respuesta objetiva del CP fueron evaluados trimestralmente durante 2 años. Los resultados de estas tres variables fueron mostrados a los 3 meses, 1 año y 2 años de iniciada la aplicación de esta terapia biológica. Se escogió los 3 meses para evaluar la efectividad antitumoral de esta vacuna al final de la fase de inducción, aspecto de vital importancia para la ulterior evolución de los PACPs. Los tiempos 1 y 2 años (cierre de la investigación) fueron seleccionados para evaluar la supervivencia de los PACPs tratados.

#### *Variables dependientes del tumor*

- Estadio clínico: variable cualitativa ordinal polítómica, se registró en las cinco categorías, I, II, IIIA, IIIB y IV, las cuales fueron definidas y establecidas acorde al estadiamiento TNM del CP documentado según la clasificación dada por el Comité Conjunto Americano del Cáncer.<sup>(11)</sup> La categoría I comprendió las etapas IA (T1aN0M0; T1bN0M0) y IB (T2aN0M0). La categoría II involucró a las etapas IIA (T2bN0M0, T1aN0M0, T1bN0M0, T2aN1M0) y IIIB (T2bN1M0, T3N0M0), excepto tumores del surco superior. La categoría IIIA contuvo a T3N0M0, T3N1M0, T4N0M0, T4N1M0 y T4N2M0. La categoría IIIB involucró a T4N0M0 y T4N1M0 debido exclusivamente a un nódulo o nódulos tumorales satélites dentro del lóbulo primario. La categoría IV fue enmarcada a cualquier tumor y ganglios; M1a con efusión (derrame pleural maligno o pericárdico, nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral, o tumor con nódulos pleurales); y M1b (metástasis a distancia, incluye ganglios extratorácicos). Las categorías IIIB y IV correspondieron a los estadios avanzados del CP.
- Variedad histológica: variable cualitativa nominal que se registró en cuatro categorías clasificada en CPCNP: carcinoma epidermoide de pulmón (CEP), adenocarcinoma de pulmón (ADC), carcinoma de células grandes de pulmón (CG) y carcinoma de pulmón no diferenciado (CPND), según resultados del estudio anatopatológico de las muestras obtenidas de los PACPs.

#### **Análisis estadístico**

La tabla 1 mostró la operacionalización de las variables. Los porcentajes y totales se calcularon para las variables cualitativas. Se empleó la prueba de Anderson-Darling<sup>(12)</sup> para analizar la normalidad de las variables edad y tiempo de supervivencia del paciente con el uso de la vacuna. Para las variables cuantitativas, normalmente

distribuidas, se determinó el intervalo de confianza al 95 % de confiabilidad. Además, el coeficiente de correlación Rho de Spearman<sup>(13)</sup> fue utilizado para conocer si el tiempo de supervivencia del paciente tratado está asociado con el estadio y la edad, según la normalidad o no de las variables.

La prueba U de Mann-Whitney<sup>(14)</sup> se utilizó para dilucidar si el tiempo de supervivencia del paciente está asociado con el género. La prueba de Kruskal-Wallis<sup>(15)</sup> fue utilizada para analizar si el tiempo de supervivencia del paciente está asociado con los grupos de edad, el estadio clínico, la respuesta objetiva y la variedad histológica del CP.

También, se aplicó la prueba de hipótesis para proporciones (unilateral) con el objetivo de comparar la proporción de PACPs que no experimentaron ningún cambio, mejoraron o empeoraron su estado general a los 3 meses, 1 año y 2 años después de aplicada la vacuna. En todas las pruebas estadísticas aplicadas se estableció un nivel de significación del 5 % y se rechazó la hipótesis nula cuando el p-valor fue menor que 0,05.

La prueba de Anderson-Darling resultó no significativa (p-valor = 0,682) para la variable edad, por lo que no existió evidencias, al 5 % de significación, para rechazar la normalidad de esta variable. La misma resultó significativa (p-valor < 0,005) para el tiempo de supervivencia de los PACPs tratados, por lo que existieron evidencias para afirmar, al 5 % de significación, que los tiempos de supervivencia de estos pacientes no tuvieron una distribución normal. Sin embargo, se pudo afirmar que la media del tiempo de supervivencia tuvo aproximadamente una distribución normal, si se tuvo en cuenta el tamaño de la muestra (N = 58) y el Teorema Central del Límite. El tiempo medio de supervivencia de los PACPs fue de 13,7 meses con una desviación estándar de 11,5 meses. Se pudo afirmar, con un 95 % de confiabilidad, que este tiempo medio se encontró en el intervalo 10,6 - 16,7 meses.

**Tabla 1.** Operacionalización de las variables

Variables cualitativas	Códigos	Operacionalización de las variables
Género	1 2	Masculino Femenino
Grupos de edad	1 2 3 4	Entre 50 y 59 años Entre 60 y 69 años Entre 70 y 79 años ≥ 80 años
Escala de estado funcional (ECOG)	0 1 2 3 4 5	Sin limitaciones, asintomático Realiza trabajos ligeros Sintomático, limitación actividades de autocuidado Confinado cama-sillón más del 50% del día Encamado la mayor parte del día con cuidados continuos Fallecido
Evolución del estado general del paciente	0 1 2	No cambio Mejora Empeora



Respuesta objetiva al tratamiento oncológico planificado	3 1 2 3 4	Fallece Enfermedad progresora Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable
--	-----------------------	---

#### Variables dependientes del tumor

a) Variedad histológica	1 2 3 4	Epidermoide Adenocarcinoma CP de células grandes CP no diferenciado
b) Estadio clínico	1 2 3	Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IV

CP: cáncer de pulmón.

## RESULTADOS

**Tabla 2.** Distribución de PACPs según grupo de edad y género

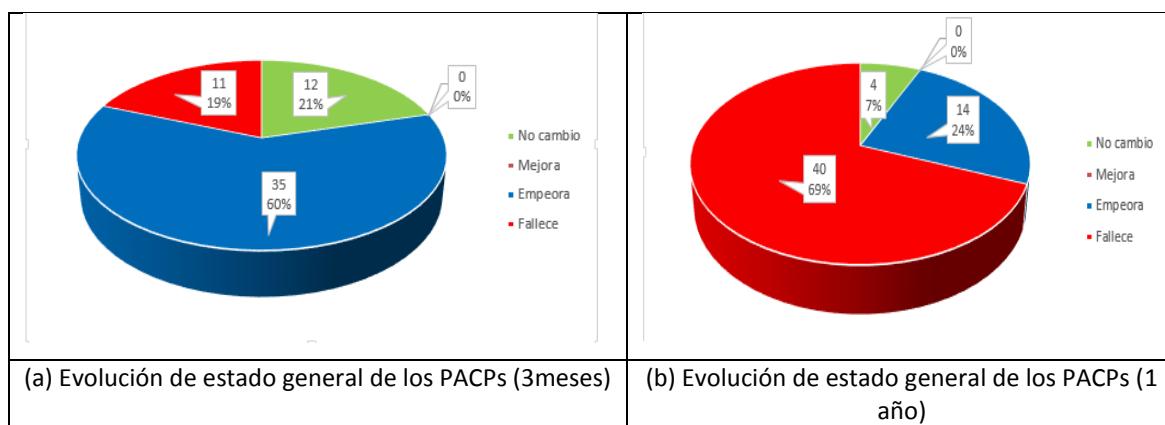
Grupos de edad (años)	Género		
	Femenino (%)	Masculino (%)	Total (%)
50 - 59	4 (23,5)*	5 (12,2)*	9 (15,5)**
<b>60 - 69</b>	<b>4 (23,5)*</b>	<b>19 (46,3)*</b>	<b>23 (39,7)**</b>
<b>70 - 79</b>	<b>8 (47,1)*</b>	<b>12 (29,3)*</b>	<b>20 (34,5)**</b>
80 y más	1 (5,9)	5 (12,2)	6 (10,3)
Total	17 (29,3)**	41 (70,7)**	58 (100,0)**

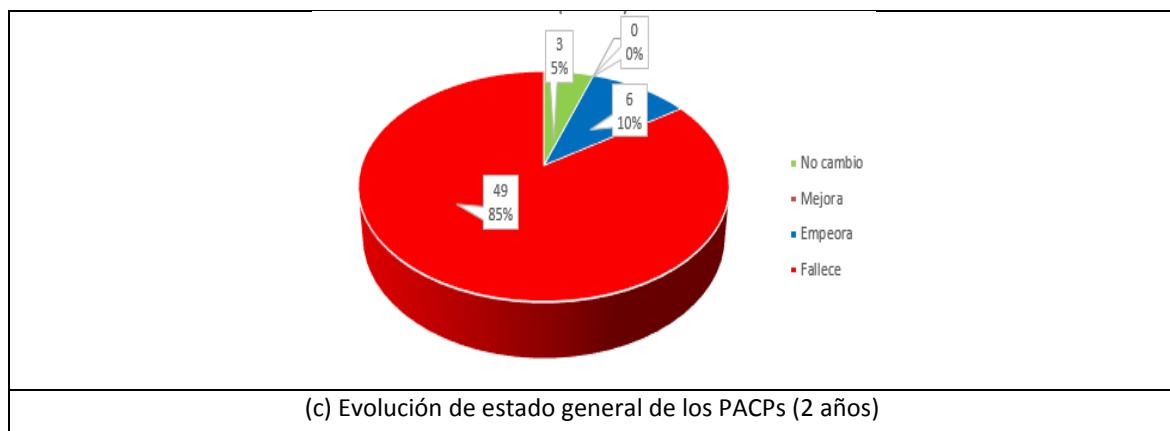
Fuente: Planilla de Recolección de Datos

PACPs (pacientes adultos con cáncer de pulmón) y % (porcentaje).

\* Porcentaje calculado respecto al total de pacientes por género.

\*\* Porcentaje calculado respecto al total de pacientes.





**Figura 1.** Evolución del estado general de los PACPs vacunados con CIMAvax-EGF® según ECOG a los 3 meses (a), 1 año (b) y 2 años (c) respecto al momento de inclusión. ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

**Tabla 3.** Efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF® en PACPs según la edad, ECOG, respuesta objetiva del tumor y tiempo de evaluación

PACPs	Edad	ECOG		Respuesta objetiva del tumor		Diferencia de la ECOG (respuesta objetiva del tumor)
		Evaluación inicial (t = 0 días)	Evaluación final (t = 2 años)	Evaluación inicial (t = 0 días)	Evaluación final (t = 2 años)	
1	81	3	5	3	4	> 0 (> 0)
2	58	4	5	3	4	> 0 (> 0)
3	62	3	5	3	4	> 0 (> 0)
4	67	3	5	2	2	> 0 (> 0)
5	74	3	5	3	4	> 0 (> 0)
6	72	3	5	3	4	> 0 (> 0)
7	77	3	5	3	4	> 0 (> 0)
8	58	3	5	2	2	> 0 (> 0)
9	70	3	5	3	4	> 0 (> 0)
10	68	3	5	3	4	> 0 (> 0)
11	58	3	5	3	4	> 0 (> 0)
12	63	3	5	3	4	> 0 (> 0)
13	64	1	1	1	1	= 0 (= 0)
14	74	1	2	3	4	> 0 (> 0)
15	69	3	5	3	4	> 0 (> 0)
16	58	1	1	1	1	= 0 (= 0)
17	59	3	5	3	4	> 0 (> 0)
18	70	3	5	3	4	> 0 (> 0)
19	63	2	4	3	4	> 0 (> 0)
20	73	3	5	3	4	> 0 (> 0)
21	58	3	5	2	2	> 0 (> 0)
22	84	3	3	1	2	= 0 (> 0)
23	65	3	5	2	2	> 0 (= 0)
24	68	3	5	3	4	> 0 (> 0)



25	74	3	5	3	4	> 0 (> 0)
26	62	3	5	1	2	> 0 (> 0)
27	76	2	3	2	2	> 0 (= 0)
28	77	3	5	2	2	> 0 (= 0)
29	71	3	5	3	4	> 0 (> 0)
30	47	3	5	3	4	> 0 (> 0)
31	71	3	5	2	2	> 0 (= 0)
32	62	3	5	2	2	> 0 (= 0)
33	69	2	3	2	2	> 0 (= 0)
34	62	1	3	2	2	> 0 (= 0)
35	77	1	2	1	2	> 0 (> 0)
36	63	3	5	3	4	> 0 (> 0)
37	67	3	5	1	2	> 0 (> 0)
38	65	3	5	2	3	> 0 (> 0)
39	66	3	5	2	2	> 0 (= 0)
40	67	3	5	3	4	> 0 (> 0)
41	68	3	5	3	4	> 0 (> 0)
42	71	3	5	1	2	> 0 (> 0)
43	83	3	5	3	4	> 0 (> 0)
44	73	3	5	2	2	> 0 (= 0)
45	80	3	5	2	3	> 0 (> 0)
46	62	3	5	3	4	> 0 (> 0)
47	78	3	5	2	2	> 0 (= 0)
48	54	3	5	2	3	> 0 (> 0)
49	69	3	5	2	2	> 0 (= 0)
50	80	3	5	3	4	> 0 (> 0)
51	74	2	5	3	3	> 0 (> 0)
52	76	2	5	2	4	> 0 (> 0)
53	74	3	5	2	3	> 0 (> 0)
54	78	2	5	1	2	> 0 (> 0)
55	81	2	5	2	3	> 0 (> 0)
56	57	3	5	2	2	> 0 (= 0)
57	67	3	5	1	2	> 0 (> 0)
58	63	3	5	3	4	> 0 (> 0)

PACPs (pacientes adultos con cáncer de pulmón). ECOG: (del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group). A la respuesta objetiva del tumor se le asignó 1; 2; 3 y 4 para las respuestas completa, la respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresora, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El protocolo de tratamiento oncológico en PACPs con estadios avanzados está constantemente en transformación, depende de múltiples factores <sup>(16)</sup>. A pesar de esto, pacientes con estadio IIIA no quirúrgico (localmente avanzado) son también tratados con inmunoterapia, cuya inmunogenicidad y seguridad se demuestra en varios estudios. <sup>(17, 18)</sup> Se reportan que la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® induce mayores supervivencias global en aquellos PACPs que complementan la fase de inducción. <sup>(19, 20)</sup> Este es el por qué, se evaluó sus respuestas.

Los porcentajes de supervivencia de PACPs tratados con vacuna CIMAvax-EGF® a los 3 meses, 1 año y 2 años concuerdan con los de Rico y cols. <sup>(21)</sup>, quienes reportan 72,1

% (3 meses), 36,5 % (1 año) y 9,0 % (2 años) de supervivencia de sus pacientes tratados con esta misma vacuna. Nuestros resultados y los que se reportan Herrera<sup>(19)</sup> demuestran la efectividad de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® en PACPs.

El predominio de la respuesta objetiva enfermedad no progresora en PACPs que reciben la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® se debe a que esta terapia biológica induce la estabilidad de la progresión tumoral en estos pacientes.<sup>(22, 23)</sup> La asociación estadística negativa entre la supervivencia del paciente con CP y el estadio clínico significa que la supervivencia de PACPs es más corta para los estadios clínicos más avanzados de la enfermedad, como se observa en la práctica clínica.<sup>(24, 25)</sup> La mayoría de los autores evalúan la efectividad de la vacuna, por medio de la comparación de grupos tratados. Donde las muestras en grupos experimentales son diferentes entre sí, desde lo biofísico (mecánico, eléctrico y termodinámico), bioquímico, biológico y clínico (individualidad biológica).<sup>(26, 27)</sup>

El análisis realizado, por el grupo de investigación, sugiere en nuestra modesta opinión, que el uso de evaluar la diferencia del ECOG y la diferencia de la respuesta objetiva entre el final e inicio de la aplicación de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® en PACPs puede ser un elemento a tener en cuenta en las evaluaciones trimestrales. Cuando ambas diferencias son nulas significan que esta terapia biológica no influye notablemente en el estado general de cada uno de ellos ni en la cinética de crecimiento del tumor. Diferencia nula del ECOG y diferencia positiva de la respuesta objetiva del tumor sugieren que esta vacuna terapéutica no afecta el estado general de PACPs; sin embargo, induce progresión del CP. La depauperación del estado general de los PACPs acontece cuando esta diferencia del ECOG es positiva independiente de si esta terapia biológica no afecta (diferencia nula) o induce progresión (diferencia positiva) de la respuesta objetiva del CP. Esto es relevante porque la depauperación de los PACPs no es atribuible directamente a esta terapia biológica, como lo hacen la quimioterapia y radioterapia, sino a que el CP en estadios avanzados está en franca actividad tumoral. Esto puede sugerir que esta terapia biológica puede aplicarse también en estadios clínicos iniciales o en PACPRDs.

Los resultados de esta investigación mostrados en la tabla 3 sugieren que la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® no solo debe combinarse con las terapias oncoespecíficas sino también con procederes terapéuticos (por ejemplo, la nutrición individualizada) que conduzcan a incrementar la masa magra, el metabolismo y el estado energético de estos PACPs. Esto puede ser esencial para la cura completa de los PACPs (diferencias nulas del ECOG y de la respuesta objetiva) o que el cáncer se comporte como una enfermedad crónica controlada (diferencia nula del ECOG y diferencia de la respuesta objetiva mayor e igual que 0), aspecto que sugiere que las terapias anti-cáncer combinadas tienen que centrarse fundamentalmente en el organismo, además del tumor, o proponer terapias dirigidas a la estabilidad del organismo independiente de las características, agresividad y localización de la variedad histológica del cáncer en el organismo.

## CONCLUSIONES

Los importantes resultados de esta investigación nos llevan a la modificación de pensamiento y protocolos de tratamiento en la combinación de las terapias biológicas con tratamientos que lleven el fortalecimiento del PACPs desde el punto de vista



orgánico, reconociendo el sistema organismo-tumor. Se hace necesario presentar terapias biológicas dirigidas a la seguridad del organismo ante las características, agresividad y localización del tumor.

## REFERENCIAS

- 1- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster J e. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional [Internet]. 9.<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2017 [citado 27 Abr 2025]. Disponible en: [https://medicina2023.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/03/compendio-de-robbins-y-cotran-patologia-estructural-y-funcional-9a-edicion\\_booksmedicos.org\\_.pdf](https://medicina2023.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/03/compendio-de-robbins-y-cotran-patologia-estructural-y-funcional-9a-edicion_booksmedicos.org_.pdf)
- 2- OrosaFraíz T, Sánchez Pérez L. Vivir y pensar la pandemia desde la vejez. una bitácora ineludible. En: PañellasAlvarez D, Cabrera Ruiz II, Aleaga Antúnez I, Arango Rodríguez L, ArésMuzio P, Armas Pedraza G, eds. by. Subjetividades en pandemia [Internet]. 1.<sup>a</sup> ed. La Habana: Acuario; 2022 [citado 27 abril 2025]. Disponible en: <https://observatoriocultural.cult.cu/media/imagenes/archivos/LibroCubasubjetividadesenpandemia.pdf>
- 3- Flores Vega YI, Páramo González DL, Alsina Sarmiento SC, Alsina Tul LE, Inguanzo Valdés IB et al. Survival of NSCLC Patients Treated with Cimavax-EGF as Switch Maintenance in the Real-World Scenario. *J Cancer*[Internet]. 2023 [citado 27 Abr 2025]; 14(5): 874–879. Disponible en: <https://doi./10.7150/jca.67189>.
- 4- Nazario Dolz AM, Álvarez Matos D, Castillo Toledo L, Miyares Peña MV, Garbey Nazario A. Algunas especificidades en torno al cáncer de pulmón. *RevCubMed Mil* [Internet]. 2021 Mar [citado Abr 27 2025] ; 50( 1 ): . Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572021000100018&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000100018&lng=es).
- 5- Denninghoff V, Russo A, de Miguel Pérez D, Malapelle U, Benyounes A, Rolfo C, et al. Small cell lung cancer: State of the art of the molecular and genetic landscape and novel perspective. *Cancers*[Internet]. 2021 [citado Abr 27 2025] ; 13 (7): 1723. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917282/>
- 6- Daniel EC. Ética de la investigación clínica y epidemiológica. *RevCient Memoria del Posgrado* [Internet]. 2023 [citado Abr 27 2025]; 4(2): 109-115. Disponible en: <https://posgradofment.umsa.bo/memoriadelposgrado/wp-content/uploads/2024/09/AE-ELIO-DANIEL.pdf>
- 7- Tang X, Wang Z, Wei F, Mu W, Han X. Recent Progress of Lung Cancer Diagnosis Using Nanomaterials. *Crystals*. [Internet]. 2023 [citado Abr 27 2025]; 11 (1): 24. Disponible en: DOI:10.3390/crust11010024
- 8- Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*. [Internet]. 2024 [citado en Ene 06 2025]; 86: 650-652. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2024.v86n8/650652>
- 9- Aportela RA, Ferrero Lopez HL, Navarro Rodriguez ÁY. Stents liberadores de fármacos en Cuba: a veinte años de su introducción en la práctica clínica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, [Internet]. 2024 [citado Abr 27 2025]; 23(1): 16. Disponible en:<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9789483>

10. Erazo Puentes MC, Sánchez Torres A, Aguirre Urizar JM, BaraCasaus J, Gay Escoda C. (2024). Has the 8th American joint committee on cancer TNM staging improved prognostic performance in oral cancer? A systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. [Internet]. 2024 [citado Abr 27 2025]; 29(2), e163–e171. Disponible en:<https://doi.org/10.4317/medoral.25983>
11. Sun MLM, Hee H, Hye RK. Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *ImmuneNetw* [Internet]. 2020 [citado Abr 28 2025]; 20(1):1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e10>
12. Aslam M., & Algarni A. (2020). Analyzing the Solar Energy Data Using a New Anderson-Darling Test under Indeterminacy. *International journal of photoenergy*, [Internet]. 2020 [citado Abr 28 2025]; 7(1), 6662389. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/6662389>
13. Makwana JJ, Deora BS, Parmar BS, Patel CK. Trend analysis in reference evapotranspiration using Mann-Kendall and Spearman's Rho tests in semi arid region of North Gujarat. *Journal of Soil and Water Conservation*. [Internet]. 2020 [citado Abr 29 2025]; 19 (2): 170-175. Disponible en: <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:jswc&volume=19&issue=2&article=009>
14. Birnbaum ZW. On a use of the Mann Whitney statistic. Contributions to the Theory of Statistics. [Internet]. 2020 [citado Abr 29 2025]; 1: 13-18. Disponible en: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2504.01796>
15. Jamil MA, Khanam S. Influence of one-way ANOVA and Kruskal-Wallis based feature ranking on the performance of ML classifiers for bearing fault diagnosis. *Journal of Vibration Engineering Technologies* [Internet]. 2024 [citado Abr 29 2025]; 12(3): 3101-3132. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42417-023-01036-x>
16. Mynemi AA, Giovino GA, Millen AE, LaMonte MJ, Wactawski-Wende J, Neuhouser ML, et al. Índices of diet quality and risk of lung cancer in the women's health initiative observational study. *The Journal of Nutrition*. [Internet]. 2021 [citado Abr 29 2025]; 151 (6): 1618-1627. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622002103>
17. Sosa Ricardo O, González Portales Y, Ramos Ferro M, Battles Zamora S, Díaz Hernández P, Ortega Peguero M, et al. Experiencia en enfermería, ensayo clínico y atención a pacientes con cáncer de pulmón. *RevCubInvest Biomédica*. [Internet]. 2015 [citado Abr 29 2025]; 34 (2): 15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63141>
18. Tumbrink HL, Heimsoeth AS, Sos ML. The next tier of EGFR resistance mutations in lung cancer. *Oncogene* [Internet]. 2021 [citado Abr 29 2025]; 40 (1): 1-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41388-020-01510-w>
19. Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE, Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Morales Fuentes MA. La inmunoterapia como alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *RevMéd Electrón* [Internet]. 2019 [citado Abr 29 2025]; 41 (5): 1279-1287. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n5/1684-1824-rme-41-05-1279.pdf>



20. Rajabto W and Angkasa YK. Mutasi EGFR sebagai faktor prediktif respons pengobatan terhadap TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) pada non-small cell lung cancer stadium 4: Sebuah Laporan Kasus. *Journal Penyakit Dalam Indonesia*. [Internet]. 2021 [citado Abr 29 2025]; 8 (1): 43-45. Disponible en: [https://scholarhub.ui.ac.id/cgi/viewcontent.cgi?params=/context/jpdi/article/1060/&path\\_info=uc.pdf](https://scholarhub.ui.ac.id/cgi/viewcontent.cgi?params=/context/jpdi/article/1060/&path_info=uc.pdf)
21. Rico M, Flamarique Andueza S, Martín Martínez A, Mendizabal R, Rosas Gutierrez L, Martínez López E. Cómo integrar la radioterapia estereotáctica fraccionada y el hipofraccionamiento en el manejo del cáncer de pulmón localmente avanzado en la era de la inmunoterapia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* [Internet]. 2020 [citado Abr 29 2025]; 43 (2): 225-234. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272020000200012&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272020000200012&script=sci_arttext)
22. Oliva Diaz JA, de Armas Moredo K, Arredondo Rubido AE. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con CIMAvax-EGF®. Rev. Cuban de Med [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08] ; 63 . Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232024000100013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232024000100013&lng=es).
23. Kaur J, Elms J, Munn AL, Good D, Wei MQ. Immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC), as a stand-alone and in combination therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08] ; 164, 103417. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842821002055>
24. Casado D, Bellido L, Del Barco E, Cigarral B, Escalera E, Claros J et al. Inmunoterapia en el cáncer de pulmón. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08] ; 13(25): 1424-1428. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000238>
25. San José AB, Aguilar CC, Caballero DM, Sureda BM. Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcíticometaстásico. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08]; 45(3), 121-125. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7918990>
26. Moreno ALO, Marín MP. CIMAvax-EGF una terapia para el cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas. *MoleQla: Rev Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide* [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08]; (42):11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8014868>
27. Santos Morales O, Lorenzo Luaces P, Neninger E, Crombet T. High levels of serum EGF concentration predict response to CIMAvax-EGF treatment in advanced NSCLC. *Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics*. [Internet]. 2021 [citado 2025 Mayo 08]; 5(1):1-10. Disponible en: <https://fortunepublish.com/articles/high-levels-of-serum-egf-concentration-predict-response-to-cimavaxegf-treatment-in-advanced-nsclc.html>