

La inmunoterapia una alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Immunotherapy, a therapeutic option in elder people with non small cells lung cancer

Dra. Anairis Herrera Suárez^{1*}
Dr. Ihosvannys Enrique Carreño Rolando¹
Dra. Kirenia Camacho Sosa¹
Dr. Eduardo Santiesteban Álvarez¹
Dr. Manuel Alejandro Morales Fuentes¹

¹ Hospital Universitario Comandante "Faustino Pérez Hernández". Matanzas.

*Autor de la correspondencia: anaherrera.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

El cáncer es un problema prioritario de salud pública en el mundo. En Cuba constituye la segunda causa de muerte en la mayoría de grupos de edades y fundamentalmente en la población mayor de 60 años.

El objetivo fue evaluar el impacto de la inmunoterapia como una alternativa terapéutica que mejora las funciones de supervivencia en pacientes ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Se realizó un estudio analítico experimental donde el universo estuvo integrado por 123 ancianos con diagnóstico de cáncer de pulmón los cuales fueron tratados con inmunoterapia en Matanzas. Fueron utilizadas variables de control a las cuales se les aplicaron las medidas de resumen correspondientes utilizando las pruebas de hipótesis

de chi cuadrado y las razones de verosimilitud para su análisis y estadístico y fueron evaluadas las funciones de supervivencia usando las curvas de Kaplan Meier.

Se demostró la eficacia y seguridad de la inmunoterapia en el tratamiento de los pacientes estudiados. Por ello consideramos que el impacto secuencial de la combinación de la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y las terapias biológicas, tiende a prolongar la supervivencia de los pacientes que sufren cáncer de pulmón de células no pequeñas con una calidad de vida éticamente aceptable.

Las nuevas terapias inmunológicas que consisten en devolver al sistema inmunológico de los pacientes, la capacidad de reconocer al tumor como extraño, y por tanto luchar contra él; han producido respuestas y beneficios muy importantes.

Palabras claves: inmunoterapia; cáncer de pulmón; ensayos clínicos.

SUMMARY

Cancer is a priority public health problem in the world. In Cuba, it is the second cause of death in most age groups and mainly in the population aged over 60 years.

To evaluate the impact of immunotherapy as a therapeutic alternative that improves survival functions in elder patients with non-small cell lung cancer.

An experimental analytical study was carried out; the universe was composed by 123 elder people diagnosed with lung cancer who were treated with immunotherapy in Matanzas. Control variables were used to which the corresponding summary measures were applied using chi-square hypothesis tests and likelihood ratios for their analysis and statistics; survival functions were evaluated using Kaplan Meier curves.

The efficacy and safety of immunotherapy in the treatment of the studied patients was demonstrated. Therefore, the authors believe that the sequential impact of the combination of surgery, chemotherapy, radiotherapy and biological therapies tends to extend the survival of patients suffering from non-small cell lung cancer with an ethically acceptable life quality. The new immunological therapy, consisting in returning to the patients' immunologic system the capacity of recognizing a tumor as foreign, and therefore, fighting against it, have yielded very important answers and benefits.

Key words: immunotherapy; lung cancer; clinical trials.

Recibido: 19/03/2019

Aceptado: 08/08/2019

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema prioritario de salud pública en el mundo. En la actualidad, enferman por cáncer 12 millones de personas por año y mueren 8 millones. Se espera que para el año 2030, mueran 12 millones de personas cada año si no se mejora su control.⁽¹⁾

En Cuba el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la mayoría de grupos de edades y fundamentalmente en la población mayor de 60 años. Se observa en la incidencia una tendencia creciente en ambos sexos.⁽²⁾

En la última década han emergido nuevas estrategias para tratar a los pacientes con cáncer, que a diferencia de las quimioterapias citotóxicas oncoespecíficas, son más selectivas hacia las células tumorales y su microambiente, como es el caso de las terapias biológicas o inmunoterapias, donde se insertan las vacunas terapéuticas. Estas nuevas modalidades terapéuticas poseen como objetivo impactar en la supervivencia de los pacientes, con mayor calidad de vida, reduciendo significativamente los efectos tóxicos.⁽³⁾

Clásicamente, se ha señalado que la edad es un factor de mal pronóstico de respuesta a la quimioterapia, quedando con frecuencia excluidos de los ensayos terapéuticos los pacientes de más de 70 años. Con la edad aumentan las comorbilidades, aparecen disfunciones de órganos y deterioro cognitivo, enfermedades cardiovasculares, infartos, hemorragias a diferentes niveles y mayor riesgo de muerte, razones éstas que transforman a los ancianos en pacientes no tributarios de tratamiento oncoespecífico dejándoles como única alternativa la mejor terapia de soporte.^(1,3-5)

En tomando en consideración la tendencia al envejecimiento de la población cubana hoy sabiendo que además el 67% de las muertes por cáncer en este país afectan a los mayores de 60 años nos propusimos esta investigación con el objetivo de: evaluar el impacto de la inmunoterapia como una alternativa terapéutica que mejora las funciones de supervivencia en pacientes ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un proyecto de investigación descriptivo basado en un estudio analítico-experimental para evaluar el impacto de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. El universo de estudio estuvo constituido por 123 ancianos con diagnóstico citohistológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas(NSCLC) en estadios avanzados atendidos en el departamento Provincial de Ensayos Clínicos de Matanzas, los cuales fueron aleatorizados e incluidos en los diferentes ensayos clínicos con inmunoterapias para NSCLC. Los pacientes recibieron esquemas de tratamiento según lo establecido en los protocolos de estudio de los cuales formaron parte usando 1E10 (Racotumomab), Hr3(Nimotuzumab) o EGF(Cimavax) según correspondió en cada caso.

Las vacunas 1E10 y EGF se usaron con un esquema de 4 dosis de inducción administradas por vía subcutánea con una frecuencia quincenal y se continuó con la dosis de mantenimiento cada 28 días hasta completar un mínimo de dos años de tratamiento. El anticuerpo monoclonal Hr3 se usó en un esquema de 6 dosis de inducción administradas por vía endovenosa con una frecuencia semanal y se continuó con dosis de mantenimiento cada 15 días hasta completar los dos años. La poliquimioterapia (PQT) estuvo basada en un esquema de cisplatino con etopósido que se administró solo o en combinación con la inmunoterapia según correspondió a cada paciente.

Las variables utilizadas fueron:

De control (edad, sexo, color de la piel, hábito de fumar, estado funcional).

Principales: supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

A estas les fueron aplicadas medidas de resumen para variables cuantitativas o cualitativas según correspondió en cada caso. Las funciones de supervivencia de los pacientes fueron analizadas realizando un estimado de los tiempos de supervivencia mediante el estimador no paramétrico de Kaplan- Meier siendo estimado el mayor tiempo de supervivencia para los datos que fueron censurados, calculándose su media y mediana en meses. Se estimaron las varianzas y los intervalos de confianza para estos.

Los resultados finales obtenidos fueron representados en una tabla y un gráfico.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki y con las regulaciones estatales vigentes según los requerimientos del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y respetando además los principios éticos básicos de respeto a la persona, beneficencia, no maleficencia, justicia, autonomía. Contamos además con un acta de consentimiento informado aprobada por Centro de Inmunología Molecular. Se mantuvo la confidencialidad de los datos primarios de los pacientes.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según tratamiento recibido, observándose que la totalidad de los pacientes participantes en el estudio recibieron una opción terapéutica en relación con su enfermedad correspondiendo el mayor porcentaje a aquellos que recibieron la combinación de 1e10 (Racotumomab) con Hr3(Nimotuzumab).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según tratamiento recibido

Tratamiento Recibido	Frecuencia	Porcentaje
1e10+PQT	12	9,8
EGF	36	29,2
Hr3	11	9,0
1e10+Hr3	47	38,2
PQT	17	13,8
Total	123	100

Fuente: Historias Clínicas

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes según tiempo de supervivencia donde podemos observar que la media global en el estudio fue de 19 meses, con valores muy superiores sobre todo en el grupo de pacientes tratados con la combinación de de 1e10 (Racotumomab) con Hr3(Nimotuzumab).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según tiempo de supervivencia global

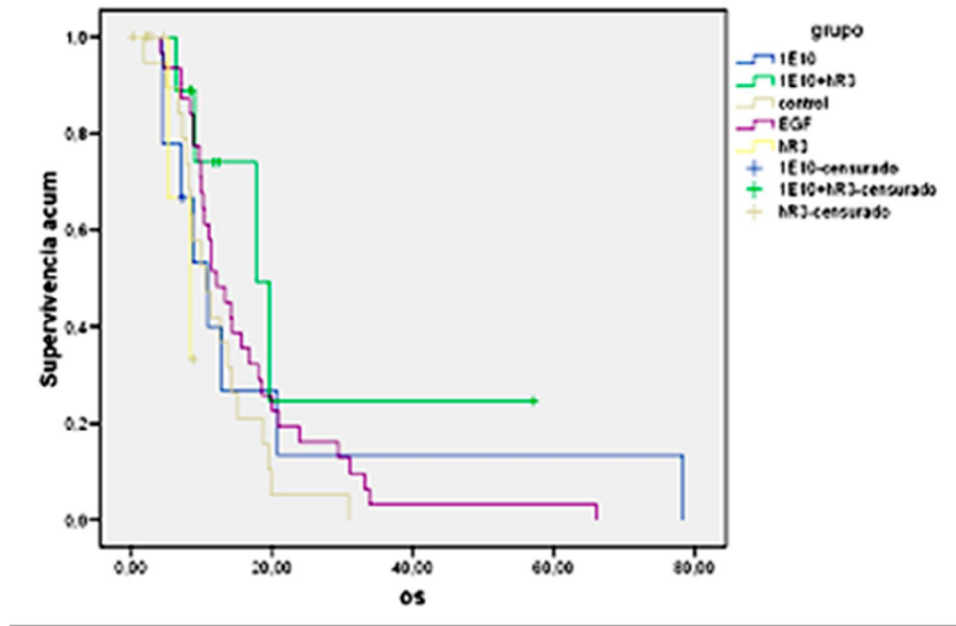
Grupo	Media		Mediana	
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	Estimación	Intervalo de confianza al 95%
1E10	19,289	37,102	10,833	15,561
1E10+hR3	25,316	42,192	17,667	27,336
control	12,096	15,095	10,567	14,311
EGF	16,549	20,862	12,167	15,402
hR3	7,411	9,220	8,300	13,314
Global	16,312	19,944	11,400	13,543

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Fuente: Historias Clínicas.

En el gráfico se reflejan muestra las curvas de supervivencia global mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier apreciándose que la supervivencia fue mejor en el grupo de pacientes tratados con la combinación de 1E10 con Hr3, seguida de los grupos tratados con EGF y 1E10.

Funciones de supervivencia



Gráf. Distribución según curvas de supervivencia global

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón constituye uno de los problemas mayores de salud en el mundo por su elevada mortalidad y porque, a diferencia de otros tumores, su incidencia sigue una curva ascendente en los últimos años.⁽¹⁾ En Cuba constituye la segunda causa de muerte en la mayoría de grupos de edades y fundamentalmente en la población mayor de 60 años.⁽⁶⁻⁸⁾ Por estas razones en el contexto de la emergencia de las inmunoterapias, como una opción terapéutica válida, el paciente oncológico está siendo objeto de un cambio de paradigma en su enfoque.⁽⁶⁾

El impacto secuencial de la combinación de la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y las terapias biológicas, tiende a prolongar la supervivencia de los pacientes que sufren NSCLC, con una calidad de vida éticamente aceptable.⁽⁵⁾

Es un hecho que la edad avanzada está más asociada con la existencia de comorbilidades que pueden condicionar la actitud terapéutica y en muchas ocasiones estos pacientes por su condición clínica solo pueden ser tratados con terapia de soporte. En este estudio la mayoría de los pacientes recibieron una inmunoterapia lo cual nos permite inferir que la edad y el estado clínico avanzado no son contraindicaciones absolutas para elegir una opción terapéutica en los pacientes con CPNPC.⁽⁸⁾

En Cuba en el período de 2005 a 2007 se reportaron como promedio 4234 casos nuevos y 4601 fallecidos anualmente, con una tasa cruda de mortalidad por cada 100,000 habitantes de 54.3 para el sexo masculino y de 27.3 para el femenino. La literatura reporta además que aunque existen estudios contradictorios, al parecer, la mayor frecuencia del cáncer broncopulmonar en los varones se debe a la mayor intensidad y duración del hábito tabáquico, si bien se ha señalado en alguna ocasión que la incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores es mayor en el sexo masculino que en el femenino, sin que hasta el momento se haya precisado la causa. Las observaciones del actual estudio no difieren de estos reportes.^(8,9)

Cuando observamos las variables de control en relación con la distribución de las características demográficas de los pacientes en otros estudios revisados estas han sido coincidentes con los resultados de este estudio, pues sus reportes han sido 71% para raza blanca y 16 % para la negra y un 13% mestiza. Los reportes literarios plantean en cambio que a igualdad del hábito tabáquico, las personas de raza negra tienen mayor predisposición a padecer cáncer de pulmón, que las de raza blanca pero frente a este hecho se ha argumentado que la situación socioeconómica puede desempeñar un papel decisivo. En consecuencia, no queda claro aún si existe, o no, una predisposición racial a padecer cáncer broncopulmonar.^(3,6,7)

Múltiples estudios epidemiológicos han establecido indirectamente la relación entre el tabaco y el CP. Además varias investigaciones han demostrado el daño de algunos componentes del tabaco, como los benzopirenos y los hidrocarburos policíclicos, sobre genes tan importantes como *p53*, lo que confirma el efecto nocivo del tabaco.^(3,5) Iguales resultados se demuestran en este estudio.

En este estudio la media de supervivencia fue de 19.9 meses con resultados superiores en algunos grupos de tratamiento, con una mediana que se repite en todos los grupos de 13.5 meses. En los reportes de la literatura la mediana de supervivencia (SV) de los pacientes diagnosticados con NSCLC en los estadios III y IV, es de aproximadamente 11 meses (9-13 meses de rango) después del diagnóstico, aún en aquellos pacientes que reciben todas las líneas de terapia oncoespecíficas convencionales disponibles. La quimioterapia en particular, incrementa discretamente la mediana de supervivencia en comparación con el tratamiento de soporte en los pacientes con enfermedad metastásica a distancia. Reportándose en Cuba medianas de supervivencia post quimioterapia basada en platinos, de 4.93 y 3.17 meses para los estadios IIIB y IV respectivamente.⁽⁹⁾

Por ello, en el contexto de la emergencia de las inmunoterapias, como una opción terapéutica válida, el paciente oncológico está siendo objeto de un cambio de paradigma en su enfoque. Las nuevas terapias inmunológicas que consisten en devolver al sistema inmunológico de los pacientes la capacidad de reconocer al tumor como extraño, y, por tanto, luchar contra él, han producido respuestas y beneficios muy importantes.⁽¹⁰⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Cáncer de pulmón. Epidemiología y tratamiento farmacológico. Bibliomed [Internet]. 2018 [citado 11/03/2019]; 25(8) Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/08/bibliomed-agosto-2018.pdf>
2. Pérez Escobar MM. Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas: presentación de un caso. Rev Arch Med Camagüey [Internet]. 2017 [citado 11/03/2019]; 21(2). Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/4798/2715>
3. McIntyre A, Ganti AK. Lung cancer— A global perspective. J Surg Oncol. 2017; 115(5): 550–554. Citado en PubMed: PMID: 28418583.
4. Valero Alvarado OM. Inmunoterapia en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas versus terapia convencional. Revisión sistemática. Argentina: Universidad del Rosario-Universidad CES; 2014.
5. Mostafa A, Morris D. Immunotherapy for lung cancer: has it finally arrived? Front Oncol. 2014; 22(4): 1-7. Citado en PubMed: PMID: 25374843.
6. Dolan DE, Gupta S. PD-1 Pathway Inhibitors: Changing the Landscape of Cancer Immunotherapy. Cancer Control. 2014 Jul; 21(3): 231. Citado en PubMed: PMID: 24955707.
7. Rafiemanesh H, Mehtarpour M, Khani F, et al. Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world. J Thorac Dis 2016; 8(6): 1094-1102. Citado en PubMed: PMID: 27293825
8. Gridelli C. Management of unfit older patients with advanced NSCLC. Cancer Treat Rev. 2009; 35(6): 517–21. Citado en PubMed: PMID: 19457617.
9. Lage A. La inmunoterapia y la complejidad: vencer las barreras para controlar el cáncer avanzado. MEDICC Rev [Internet]. 2014 [citado 11/03/2019]; 16(3–4). Disponible en: http://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr_483_es.pdf
10. Cobo M. Cáncer de Pulmón [Internet]. España: Sociedad Española de Oncología Médica [citado 11/03/2019]; 2017. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1>

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE, Camacho Sosa A, Santiesteban Álvarez E, Morales Fuentes MA. La inmunoterapia una alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 Sep-Oct [citado: fecha de acceso]; 41(5). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3234/4572>