



**TÍTULO: “EVOLUCIÓN CLÍNICA E IMAGENOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON TUMORES DE PULMÓN DE CÉLULAS
NO PEQUEÑAS TRATADOS CON LA VACUNA
CIMAVAX-EGF”**

Autores: Dra. Loriet Díaz Dávila.

MSc. Yoanys Albertos Rodríguez

Tutor: Dra. Yanine Otero Echemendía.

Asesor: Dr. Edgardo M. Conde de Lara

Universidad De Ciencias Médicas
“Dr. Faustino Pérez Hernández”
Sancti Spíritus.

Año 2013
“Año 55 de la Revolución”

Para citar este artículo puede utilizar el siguiente formato:

Loriet Díaz Dávila, Yoanys Albertos Rodríguez, Yanine Otero Echemendía y Edgardo M. Conde de Lara (2018): “Evolución clínica e imagenológica de los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna Cimavax-EGF.”, Revista Caribeña de Ciencias Sociales (julio 2018). En línea:

[//www.eumed.net/rev/caribe/2018/07/evolucion-pacientes-tumores.html](http://www.eumed.net/rev/caribe/2018/07/evolucion-pacientes-tumores.html)

RESUMEN

Se realizó una investigación observacional descriptiva, longitudinal con recogida ambispectiva de la información, con el propósito de describir la evolución clínica e imagenológica de los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica tratados con la vacuna CIMAVAX-EGF en el Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos” en el período comprendido entre 2007 – 2011.

Durante el período objeto de estudio se incluyeron 22 pacientes en el Ensayo Clínico Fase III. De ellos se le aplicó la vacuna a un total de 13 pacientes y no se le administró a 9 que conformaron el grupo control. Predominando dentro de estos los pacientes entre 60 y 64 años de edad con 7 casos para el 31.8% y pertenecientes al sexo masculino. El 54.6% eran fumadores activos en el momento del inicio del estudio y el 27.3% fueron fumadores por largos períodos de tiempo y habían abandonado el hábito.

La evolución clínica e imagemológica no fue satisfactoria durante los meses de seguimiento de estos pacientes. Aunque fue ligeramente más favorable y aumento discretamente en meses de supervivencia en el grupo de casos que recibieron la vacuna CIMAVAX-EGF sobre todo durante los seis primeros meses.

ÍNDICE

	Página
❖ RESUMEN	
❖ INTRODUCCIÓN	1
❖ DISEÑO TEÓRICO	8
❖ DISEÑO METODOLÓGICO	48
❖ ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	54
❖ CONCLUSIONES	63
❖ RECOMENDACIÓN	64
❖ BIBLIOGRAFÍA	
❖ ANEXOS	

INTRODUCCIÓN.

El cáncer es una enfermedad conocida desde las antiguas civilizaciones. Su nombre deriva de la palabra kankros, que significa cangrejo y hace referencia a la similitud en que el animal y la enfermedad "atrapan" y destrozan a sus víctimas".¹ Sin dudas, el cáncer ha sido responsable de más muertes que todas las guerras y catástrofes conocidas, y se ha convertido en la pandemia que amenaza con seguir propagándose aún más, si no hallamos la forma de lograr una prevención adecuada que se pueda aplicar a toda la población susceptible.

El término cáncer evoca temores profundos acerca de un asesino silencioso que se arrastra hacia nosotros sin ser advertido, despierta tanta desesperación que se ha convertido en una metáfora de la aflicción y el dolor, un flagelo que consume nuestros recursos intelectuales y emocionales², es y será un factor cada vez más importante de la carga mundial de morbilidad en los decenios por venir y la Organización Mundial de la Salud³ lo define: "Cáncer es un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Otras dicciones utilizadas son neoplasias y tumores malignos. Una de las características que lo define es la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la formación de las llamadas metástasis".

En la actualidad constituye un serio problema de salud y una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En diversos países desarrollados, el cáncer ya es la primera causa de muerte, debido al descenso observado en la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares. En estos países, los tumores malignos representan el 25 % aproximadamente de todas las muertes. Este fenómeno se observa también en algunos países en desarrollo. El número de fallecimientos por cáncer refleja las variaciones en la incidencia, pero está modificado también por el envejecimiento de la población y por la mayor disponibilidad y precisión de los métodos de diagnóstico del cáncer.⁴⁻⁵

Los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial (ordenados según el número de defunciones mundiales) son los siguientes: Entre hombres: de pulmón, estómago, hígado, colon-recto, esófago y próstata; y entre mujeres: de mama, pulmón, estómago, colon-recto y cuello uterino.⁶

En los últimos diez años en Cuba, no ha existido variabilidad en el orden de las localizaciones más frecuentes de incidencia y mortalidad por cáncer, pero sí en la cifra, las que han ido aumentando en el tiempo. Se mantienen como principal localización en el sexo masculino el pulmón y en los últimos años ha ido en ascenso esta localización en el sexo femenino. Por lo que el cáncer de pulmón se ha convertido en un problema acuciante para la salud pública en nuestro país.⁷

El cáncer de pulmón es un conjunto de enfermedades del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial. Suele originarse a partir de células epiteliales, y puede derivar en metástasis e infiltración a otros tejidos del cuerpo.⁸⁻¹⁰ Es clasificado en dos tipos principales en función del tamaño y apariencia de las

células malignas: el cáncer pulmonar de células pequeñas (microcítico), se encuentra en personas que fuman o solían fumar cigarrillos y el de células no pequeñas (no microcítico) que se asocia con el haber fumado anteriormente, haber convivido con un fumador o fumadores o haber estado expuesto al radón. Los tipos principales de cáncer de pulmón de células no pequeñas reciben su nombre dependiendo del tipo de células encontradas en el cáncer: carcinoma escamocelular (también llamado carcinoma epidermoide), adenocarcinomas, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso y carcinoma no diferenciado.

El cáncer pulmonar por todos es conocido polimorfo en su forma de presentarse, tanto clínica como radiológicamente, pero desafortunadamente cuando se presenta con algunas de sus manifestaciones pulmonares o extrapulmonares, ya sean parte de un síndrome paraneoplásico, de una o varias metástasis, con mucha frecuencia es tarde, pues por regla general su estadio será avanzado, aunque no se debe olvidar que muchas manifestaciones paraneoplásicas pueden preceder en meses y hasta años a la aparición clínica del tumor, al igual que se plantea que con su extirpación quirúrgica, muchas veces desaparecen las manifestaciones paraneoplásicas.

En los umbrales del siglo XX el cáncer del pulmón constituyó una curiosidad médica. Hoy en día resulta la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. El cáncer broncopulmonar causó en los inicios del siglo pasado el 1 % de todas las muertes, pero su frecuencia se ha incrementado progresivamente y actualmente constituye el 3 % de todas las defunciones. Igualmente ha aumentado su frecuencia relativa respecto a otras neoplasias, pasando del 3-5 % antes de la segunda guerra mundial al 10-15 %. Más de uno de cada cuatro casos de cáncer diagnosticados involucran el pulmón y el cáncer pulmonar sigue siendo la causa de muerte por cáncer más común entre hombres y mujeres en los Estados Unidos.¹¹

El cáncer ocupa el segundo lugar entre las diez primeras causas de muerte en Cuba, solo precedido por las enfermedades cardiovasculares. Dentro del cáncer, el de pulmón es la primera causa en el hombre y la tercera en la mujer a diferencia de los Estados Unidos donde en la mujer ocupa el segundo lugar.^{7,12}

En nuestra provincia el cáncer de pulmón muestra una curva ascendente del 93 al 99, con una tasa que va del 19,6 al 27,7 x 10⁵ habitantes, resulta relevante que en el año 93 hubo 174 fallecidos para una mortalidad proporcional del 3,4 % y en el año 99 fueron 278 fallecidos para una mortalidad proporcional del 5,2 %.¹³

Los carcinomas pulmonares de células no-pequeñas se agrupan por razón de que su pronóstico y tratamiento son muy similares. Existen tres subtipos principales: el carcinoma de células escamosas de pulmón, los adenocarcinomas y el carcinoma pulmonar de células grandes.

Cerca de un 31% de todos los carcinomas de pulmón se corresponde con un carcinoma de células escamosas que, por lo general, comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.

Los adenocarcinomas representan un 29,4% de todos los tipos de cáncer de pulmón. Por lo general se originan del tejido pulmonar periférico. La mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos y en pacientes con enfermedades pulmonares previas. Sin embargo, entre aquellos que nunca han fumado, son la forma más frecuente de cáncer de pulmón. Uno

de los subtipos de adenocarcinomas, el carcinoma bronquioalveolar, se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra respuestas diferentes al tratamiento de un individuo al otro.

Los carcinomas de células gigantes representan un 10,7% de todas las formas de cáncer de pulmón. Son tumores que crecen con rapidez y cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastizar pronto.

Cerca de un 15% de todos los carcinomas de pulmón se corresponden con un cáncer de pulmón de células pequeñas ¹⁴⁻¹⁵, también llamado carcinoma de células de avena. Tiende a aparecer en las vías aéreas de mayor calibre, como en los bronquios primarios y secundarios y crece rápidamente llegando a tener un gran tamaño. La célula de avena contiene densos gránulos neurosecretorios, es decir, vesículas que contienen hormonas neuroendocrinas, que le da una asociación con un síndrome endocrino o paraneoplásico, es decir, caracterizado por síntomas no relacionados con el efecto del tumor local ¹⁶. Aunque es un tipo de cáncer que inicialmente resulta más sensible a la quimioterapia, conlleva un peor pronóstico y se disemina mucho más rápidamente que el cáncer pulmonar de células no pequeñas. Los tumores de pulmón de células pequeñas se dividen en una etapa limitada y una etapa avanzada o diseminada. Este tipo de cáncer está igualmente asociado al tabaquismo. ¹⁶⁻¹⁸

Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer pulmonar son diagnosticados con la enfermedad localizada, que puede tratarse mediante resección quirúrgica. Otro tercio de los pacientes presentan la enfermedad ya diseminada a los ganglios linfáticos. En dichos casos, se usa radioterapia en combinación con quimioterapia y a veces cirugía. El último tercio de los pacientes pueden tener tumores que ya se han diseminado a otras partes del cuerpo por el torrente sanguíneo, que habitualmente son tratados con quimioterapia y a veces con radioterapia para aliviar los síntomas.^{11, 14}

A pesar de las intervenciones quirúrgicas y quimioterapéuticas agresivas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, es la causa principal de muerte relacionada con el cáncer en hombres y mujeres con las proporciones de curación de menos del 15 %. Los recientes adelantos en la comprensión de señalización celular y su papel crítico en la génesis del tumor han llevado al desarrollo de nuevas terapias que puedan ofrecer nuevas esperanzas. En particular, la superfamilia del receptor del factor de crecimiento epidérmico es un blanco terapéutico atractivo porque habitualmente se sobre-expresa en las enfermedades malignas, regula procesos celulares vitales y es un indicador de pronóstico negativo, además incrementa la supervivencia de estos pacientes. Actualmente están evaluándose varios inhibidores selectivos de esta familia de receptores en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) o (NSCLC).¹⁹

El factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) es un péptido capaz de estimular in vitro e in vivo la proliferación celular epitelial y mesenquimal a través de un receptor de la membrana. La expresión de EGF – R es importante para la regulación del crecimiento en algunos tipos de tumores epiteliales²⁰. Durante los últimos años, el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se ha convertido en un blanco ampliamente explorado para la terapia anti-cancerígena¹⁹⁻²². Existe una relación entre la expresión de EGFR y la proliferación celular del tumor, las metástasis y la resistencia a la radiaciones²².

El receptor de factor de crecimiento epidérmico EGF – R está sobre-expresado en muchos tumores, especialmente en aquellos de origen epitelial²³. La mayoría de los tumores del pulmón de células no pequeñas sobre-expresan el receptor de factor de crecimiento epidérmico, esta puede asociarse con la formación de metástasis y un pronóstico pobre²⁴. En estudio realizado en el 1993 en pacientes con CPCNP, la sobre-expresión de EGF – R fue observada en el 83% de casos y fue un factor pronóstico significativo²¹. El sistema de EGF/EGF – R es así un candidato atractivo para la terapia en los cánceres apropiados. Anticuerpos monoclonales dirigidos directamente contra el receptor han mostrado actuar tan efectivamente como los agentes anti-cancerígenos, tanto los anticuerpos desnudos como marcados con radioisótopos para la radioinmunoterapia.²⁰⁻²⁴

En el Hospital General Provincial “Camilos Cienfuegos” de la provincia de Sancti Spíritus se viene desarrollando desde septiembre de 2007 un ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado según la edad de los pacientes y con dos grupos paralelos concurrentes. Un grupo recibe tratamiento con la vacuna CIMAVAX-EGF y el segundo se mantiene con el mejor tratamiento soporte. Con el objetivo principal de evaluar la eficacia del tratamiento con la vacuna respecto al tratamiento soporte, en pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica.

Este ensayo clínico se está desarrollando satisfactoriamente en el centro, jerarquizado por el servicio de Neumología, con la inclusión de varios pacientes que reúnen los requisitos, y no se maneja como ha sido la evolución de estos pacientes que han recibido la vacuna EGF siendo evidente la necesidad de profundizar en la evolución clínica e imagenológica de los pacientes tratados.

Ante esta real situación nos planteamos como **problema científico** ¿Cómo ha sido la evolución clínica e imagenológica de los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas que han finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica y que hayan sido tratados con la vacuna EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico) en el Hospital Camilo Cienfuegos en el período 2007-2011?

A pesar de las terapéuticas agresivas empleadas en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), este sigue siendo la causa principal de muerte relacionada con el cáncer en hombres y mujeres con muy bajas proporciones de curación. Por lo que en la actualidad se buscan nuevas alternativas de tratamiento para este real problema de salud. Por lo que nuestro país realiza urgentes esfuerzos por encontrar nuevas alternativas terapéuticas para modificar la evolución de estos pacientes utilizando ensayos vacúnales biotecnológicos.

Para dar solución al problema, nos planteamos como **Objetivos:**

General:

- Describir la evolución clínica e imagenológica de los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica tratados con la vacuna CIMAVAX-EGF en el Hospital Universitario “Camilo Cienfuegos” en el período comprendido entre 2007 – 2011.

Específicos:

- Describir el perfil oncológico de los pacientes al ser incluidos para recibir el preparado vacunal con el EGF humano recombinante.

- Describir la evolución de los pacientes a los 6 meses y a los doce meses posteriores al tratamiento con la vacuna según variables clínicas, imagenológicas y supervivencia.
- Determinar la toxicidad del preparado vacunal con el EGF humano recombinante, en los pacientes con cáncer de pulmón de origen epitelial, empleando el esquema de tratamiento propuesto.

Con nuestros resultados pretendemos ayudar al Sistema Nacional de Salud que está inmerso en un proceso de cambios y fortalecimientos, donde la calidad de la atención de salud sigue siendo la dirección principal. El Programa Nacional de Cáncer avanza hacia la posible prevención, diagnóstico precoz y nuevos esquemas terapéuticos para mejorar el manejo de tan incidentes enfermedades, para lo cual el control de la calidad de las acciones o intervenciones es crucial.

La situación del cáncer de pulmón, como un verdadero reto de la Salud Pública, ha ido desplazando a las enfermedades del corazón como primera causa de muerte. Estudios epidemiológicos sobre el cáncer plantean la necesidad, por una parte, de conocer mejor los determinantes del problema, y por otra, de iniciar intervenciones destinadas a la prevención primaria y secundaria de estas afecciones. En la medida en que se introducen nuevos tratamientos para el cáncer, la evolución del perfil terapéutico en pacientes con esta afección motiva nuevos desafíos para el especialista en Neumología.

DISEÑO METODOLÓGICO

Aspectos Generales de la Investigación:

Se realizó una investigación observacional descriptiva, longitudinal con recogida ambispectiva de la información, con el propósito de describir la evolución clínica e imagenológica de los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica tratados con la vacuna CIMAVAX-EGF en el Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos” en el período comprendido entre 2007 – 2011.

Definición de la Población objeto de estudio:

La población objeto de estudio estuvo constituida por la totalidad de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico Fase III: “Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna EGF en comparación con el tratamiento convencional” en el Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos” de la provincia de Sancti Spíritus, durante el período comprendido de septiembre de 2007 a diciembre de 2011. La cual estuvo integrada por 22 pacientes, divididos aleatoriamente en dos grupos atendiendo al estado de vacunación, 13 casos recibieron la vacuna CIMAVAX-EGF y 9 no fueron vacunados.

Variables:

- Historia Oncológica.
- Evolución Clínico.
- Exámenes de laboratorio.

- Evolución Imagenológica.
- Eventos adversos.

Operacionalización de las variables:

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores
Historia oncológica.	Caracterización de los aspectos clínicos e histológicos al diagnosticar el cáncer e incluir en el estudio.	Factores predisponentes	Fumador de tabaco actual: <input type="checkbox"/> Si. <input type="checkbox"/> No. Exfumador de tabaco: <input type="checkbox"/> Si. <input type="checkbox"/> No. Cuantos años como fumador: ____. Cuantos años desde que dejo de fumar: ____. Cuantos fuma/fumaba al día: <input type="checkbox"/> Tabacos. <input type="checkbox"/> Cigarrillos.
		Estadio	III B ____. IV ____.
		TNM	T ____. N ____. M ____.
		Clasificación histológica.	<input type="checkbox"/> adenocarcinoma. <input type="checkbox"/> no-adenocarcinoma.
Evolución clínica	Valorar la evolución clínica de los pacientes a los seis meses y doce meses posteriores a recibir el tratamiento con la vacuna EGF	Antecedentes patológicos personales.	Presencia de enfermedades: <input type="checkbox"/> Cardiovasculares. <input type="checkbox"/> Respiratorias. <input type="checkbox"/> Gastrointestinales. <input type="checkbox"/> Ginecológicas. <input type="checkbox"/> Endocrinas. <input type="checkbox"/> Alérgicas. <input type="checkbox"/> Otras. Especificar el diagnóstico nosológico: _____.
		Estado general (escala ECOG)	<input type="checkbox"/> 0. <input type="checkbox"/> 1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/> 5.
		Examen físico	General: <input type="checkbox"/> facie. <input type="checkbox"/> piel. <input type="checkbox"/> TCS. Regional. <input type="checkbox"/> cabeza. <input type="checkbox"/> cuello. <input type="checkbox"/> tórax. <input type="checkbox"/> abdomen. <input type="checkbox"/> pelvis. <input type="checkbox"/> brazos. <input type="checkbox"/> piernas. Sistema. <input type="checkbox"/> cardiovascular. <input type="checkbox"/> respiratorio. <input type="checkbox"/> digestivo.

			<input type="checkbox"/> urogenital. <input type="checkbox"/> endocrino. <input type="checkbox"/> neurológico. <input type="checkbox"/> hemolinfopoyetico. <input type="checkbox"/> SOMA. Especificar las alteraciones: _____ _____ Peso: _____. Talla: _____.
		Supervivencia	Fecha Diagnóstico: ___ / ___ / ___. Fecha de tratamiento con la vacuna: ___ / ___ / ___. Fecha de fallecimiento: ___ / ___ / ___. _____.
Exámenes de laboratorio.	Resultados de los exámenes de laboratorio a los seis y doce meses posteriores al tratamiento con la vacuna EGF.	Hematología	Hemoglobina: ___ g/L. Leucograma con diferencial. Total ___ 10 ⁹ /L. Basófilos ___ %. Neutrófilos ___ %. Eosinófilos ___ %. Linfocitos ___ %. Monocitos ___ %. Hematocrito ____. Plaquetas ___ x 10 ⁹ /L.
		Química sanguínea	TGP ___ U/L. TGO ___ U/L. Glucosa ___ mmol/L. Bilirrubina total ___ µmol/L. Fosfatasa alcalina ___ U/L. Creatinina ___ µmol/L. Otros. Especifique: _____.
Evolución Imagenológica.	Valorar la evolución las lesiones imagenológica (TAC) en los pacientes a los seis meses y doce meses posteriores a recibir el tratamiento con la vacuna EGF	Localización de la lesión	<input type="checkbox"/> bronquio primario. <input type="checkbox"/> lóbulo superior derecho. <input type="checkbox"/> lóbulo superior izquierdo. <input type="checkbox"/> lóbulo medio derecho. <input type="checkbox"/> lóbulo inferior derecho. <input type="checkbox"/> lóbulo inferior izquierdo. <input type="checkbox"/> glándulas suprarrenales. <input type="checkbox"/> hígado. <input type="checkbox"/> riñones. <input type="checkbox"/> hueso. <input type="checkbox"/> cerebro. <input type="checkbox"/> bazo. <input type="checkbox"/> otra. Especificar: _____
		Lesión medible	<input type="checkbox"/> si. <input type="checkbox"/> no. Diámetro mayor: _____ mm.
		Lesión diana	<input type="checkbox"/> si. <input type="checkbox"/> no. Diámetro mayor. _____ mm. Suma de los diámetros mayores de las lesiones dianas: _____ mm. Evaluación de las lesiones dianas: ___ respuesta completa.

			<input type="checkbox"/> respuesta parcial. <input type="checkbox"/> enfermedad progresiva. <input type="checkbox"/> enfermedad estable.
Eventos adversos	Cualquier signo desfavorable e inesperado, síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto en investigación.	Tiempo entre la administración de la vacuna EGF y el momento en que comienza el evento adverso.	<input type="checkbox"/> días. <input type="checkbox"/> horas. <input type="checkbox"/> minutos.
		Tipo de evento	<input type="checkbox"/> broncoespasmo. <input type="checkbox"/> shock anafiláctico. <input type="checkbox"/> fiebre. <input type="checkbox"/> temblores. <input type="checkbox"/> dolores óseos. <input type="checkbox"/> disnea. <input type="checkbox"/> vómitos. <input type="checkbox"/> náuseas. <input type="checkbox"/> cefalea. <input type="checkbox"/> dolor en el sitio de inyección. <input type="checkbox"/> eritema local. <input type="checkbox"/> induración. <input type="checkbox"/> escalofríos. <input type="checkbox"/> mialgias. <input type="checkbox"/> artralgia. <input type="checkbox"/> urticaria. <input type="checkbox"/> hipersensibilidad. <input type="checkbox"/> hipertensión. <input type="checkbox"/> hipotensión. <input type="checkbox"/> alopecia. <input type="checkbox"/> mucositis. <input type="checkbox"/> estomatitis. <input type="checkbox"/> esofagitis. <input type="checkbox"/> fatiga. <input type="checkbox"/> visión borrosa. <input type="checkbox"/> sudoración. <input type="checkbox"/> enrojecimiento facial. <input type="checkbox"/> sequedad bucal. <input type="checkbox"/> otros: especificar: _____
		Duración del evento adverso.	<input type="checkbox"/> días. <input type="checkbox"/> horas. <input type="checkbox"/> minutos.
		Intensidad	Acorde a la CTCAE: <input type="checkbox"/> normal. <input type="checkbox"/> ligero. <input type="checkbox"/> moderado. <input type="checkbox"/> grave. <input type="checkbox"/> muy grave. <input type="checkbox"/> fallecimiento relacionado con el evento.
		Resultado del evento adverso	<input type="checkbox"/> reversible. <input type="checkbox"/> irreversible. <input type="checkbox"/> fallecimiento. <input type="checkbox"/> pérdida del seguimiento del paciente.

Métodos de búsqueda de la información

- Observación documental, mediante la revisión y valoración del modelo de inclusión de cada uno de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico fase III: Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna EGF en comparación con el tratamiento de soporte convencional. Con la finalidad de precisar la evaluación clínica e imagenológicas de los pacientes incluidos en el ensayo. Los datos serán recogidos en un modelo confeccionado a los efectos de la investigación (anexo I).

Análisis de la Información:

La información recolectada será analizada mecánicamente utilizando el programa Epiinfo versión 6.04 y su análisis se realizará utilizando la estadística descriptiva, mediante la distribución de frecuencia de datos cuantitativos y/o cualitativos, así como se calcularán medidas de tendencia central y de variabilidad como mediana, media aritmética, desviación estándar, varianza y rango.

Se utilizaron varias escalas de valoración diseñadas y validadas por otros estudios entre ellas tenemos: Para la valoración del estado funcional del paciente (escala ECOG) anexo II, significación de la variación de los resultados de los exámenes complementarios (anexo I), intensidad del evento adverso acorde a la CTCAE (anexo I).

▪ Valoración Ética:

El colectivo de investigadores asegurará que los datos obtenidos por este estudio serán celosamente guardados, manteniendo en todo momento la confidencialidad de los mismos evitando el manejo de nombres por el personal ajeno a la investigación

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Se incluyeron 22 pacientes en el Ensayo Clínico Fase III "Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna EGT en comparación con el tratamiento convencional" en el Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos" de la provincia de Sancti Spiritus en el período comprendido entre los años 2007- 2011. De ellos se le aplicó la vacuna CIMAVAX-EGF a un total de 13 pacientes y no se le aplicó a 9 que se incluyeron como casos control.

En la tabla no. 1, se expone la distribución de casos según grupos de edades y estado de vacunación, observamos que predomina el grupo de edad entre 60 y 64 años con un total de 7 pacientes para el 31.8% del total, siguiéndole en orden de frecuencia el grupo de 65-69 años con 5 pacientes para un 22.7% por lo que podemos inferir que se encontraban en la séptima década de vida un total de 12 pacientes lo que representa el 54.5%, la sexta década de la vida estuvo representada por un total de 8 casos para un 36.4 %. Por lo que podemos afirmar que la mayoría de los pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas incluidos en el estudio tenían una edad entre los 50 y 69 años con un 90.9% del total solo un paciente tenía más de 70 años y otro menos de 50. Aunque esta distribución por grupos de edades no se puede discutir como un estudio epidemiológico pues se incluyen en el estudio los pacientes que reúnen los requisitos pedidos por el Ensayo, de todas formas esta distribución es representativa del cuadro epidemiológico actual del cáncer de pulmón con predominio después de los 60 años y con tendencia a parecer en edades más tempranas de la vida concordando con los estudios nacionales^{7, 12, 59, 37, 38} y foráneos^{6, 17, 26, 28, 33} que describen la epidemiología por edad de esta frecuente

entidad. Pero no podemos dejar de mencionar que un paciente tenía 48 años cuando se le realizó el diagnóstico, como expresión que este tumor maligno esta apareciendo en edades más tempranas de la vida produciendo un aumento de años de vida potencial perdidos por la población cubana^{38, 39}.

Como se expuso con anterioridad 13 de estos casos fueron vacunados con la vacuna CIMAVAX-EGF siendo vacunados el paciente con menos de 50 años y el que presentaba más de 70 años, pero predominan dentro de los vacunados al igual que en grupo total los de 60-64 años con 6 casos para un 27.3% del total de pacientes incluido, s y un 46.2% del total de vacunados, siguiéndole en frecuencia el grupo de 65-69 años con 3 pacientes vacunados para el 13.3% del total de incluidos y el 23.1% del total de vacunados, por lo que podemos inferir que el 69.3% de los vacunados presentaban una edad entre 60 y 69 años. Mientras que en el grupo de los no vacunados predomina el grupo de edad entre 50-54 años con 4 pacientes para el 18.8% del total y un 44.4% de los no vacunados. Resultados que confirman que fueron incluidos en uno y otro grupo de una forma muy heterogénea atendiendo a la edad de los pacientes aunque este tópico no se manejaba entre los criterios de inclusión , pero nos impresiona que se debió ver sido un poco más equitativo a la hora de seleccionar el grupo estudio (vacunados) y el grupo control o no vacunado, pues, la media de edad del grupo vacunado fue de 63 años (desviación estándar: 1.87) muy superior a los 57.56 (desviación estándar: 1.66) de los no vacunados, con diferencias también en la varianza entre ambos grupos (3.49 por 2.76), mostrando un rango muy amplio de edad el grupo de vacunado con 31 años (máximo: 79 y mínimo: 48), muy superior al rango diferencial de edad entre los no vacunados que fue sólo de 18 años (máximo: 69 y mínimo: 51), resultados de la estadística descriptivas que nos orientan hacia la posible existencia de no comparabilidad entre ambos grupos ante la respuesta a la vacuna por las diferencias de edad entre grupos. (Tabla No. 2).

Al analizar la distribución de los pacientes según género, observamos que 12 pacientes pertenecían al sexo masculino para un 54.5%, superior al 45.5% pertenecientes al sexo femenino (10 pacientes), como expresión de la situación epidemiológica mundial donde es más prevalente el cáncer de pulmón en el sexo masculino, a pesar que en los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de este tumor en el sexo femenino producto del aumento del hábito tabáquico entre las féminas en los países industrializados^{1, 6, 17, 26, 28, 33}, situación muy similar sucede en Cuba donde ha aumentado significativamente la mortalidad por esta causa en la actualidad, en este sexo, pues durante el año 2010 se incremento con respecto al año anterior, la tasa en un 0.9 x 100 000 habitantes^{7, 37, 38, 39, 55} . A pesar que fueron incluido un mayor número de hombres en el ensayo fueron vacunados predominantemente las mujeres, pues de los 13 pacientes que recibieron la vacuna CIMAVAX-EGT, 8 pertenecían al sexo femenino para un 36.4% del total de incluidos y el 61.5% de los que recibieron la vacuna, del sexo masculino solo fueron vacunados 5 casos y 7 no recibieron esta terapia mientras que sólo 2 féminas no lo hicieron, resultados que nos llaman la atención al no representar el sexo un elemento a tener en cuenta en la selección aleatoria de los grupos a participar en el Ensayo Clínico. (Tabla No.3).

En la Tabla No. 4 se expone la presencia del hábito de fumar entre los pacientes incluidos en el estudio, observándose que 12 pacientes para el 54.6% eran fumadores activos en el momento de inicio del estudio, 6 (27.3%) fueron fumadores por largos períodos de tiempo y habían abandonado el habito hace menos de 5 años y sólo 4 para el 18.1% nunca tuvieron el hábito activo de fumar, pero no descartan el

ser fumadores pasivos. Datos que nos confirman la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón pues el 81.9% son o fueron fumadores activos, resultados muy similares a los reportados por varias series estadísticas como por ejemplo Caicoya⁵³ en Asturias, España reporta que entre el 80-90% de los cánceres de pulmón se dan en fumadores o en personas que hayan dejado de fumar recientemente, Simoff y Kvale⁵² en los Estados Unidos encontraron una frecuencia de fumadores en los pacientes portadores de cáncer de pulmón 85.6% y Samet⁵⁰ en Nuevo México reporta una incidencia de fumadores entre estos pacientes entre el 78 y 85%, pero todos estos autores señalan que no hay evidencia de que el fumar esté asociado a una variedad histológica concreta, aunque tiende a relacionarse más con el carcinoma epidermoide y con el cáncer de células pequeñas. Molina Esquivel⁵⁵ en estudio realizado en Ciudad de La Habana en el 1996 encontró en su serie una frecuencia del 90% de fumadores entre los pacientes portadores de cáncer de pulmón resultado superior al encontrado en la pequeña muestra de pacientes incluidos en el Ensayo Clínico objeto de nuestro estudio.

Al observar el estado de vacunación de los fumadores encontramos que de los 12, fueron vacunados 6 y la otra mitad no, entre los exfumadores 4 recibieron la terapia y dos no y casi la totalidad de los no fumadores activos recibieron la vacuna (3 casos) y uno no fue vacunado.

Cuanto más años de la vida haya fumado una persona y sobre todo si es a una edad temprana, está más relacionado con cáncer ya que la dosis de cancerígenos es acumulativa⁴⁷. Razón que motivo a indagar los años que llevan fumando estos pacientes y encontramos que la totalidad de los fumadores llevaban más de 30 años con el hábito activo, predominando los que fumaron durante 40-44 años con 8 casos para el 44.4% , 4 casos entre 30-34 años (22.2%), 3 entre 50-54 años (16.7%)y un paciente llevaba más de 55 años fumando resultados que nos demuestran el número elevado de años que estas personas se mantuvieron expuestas al humo del tabaco, como irritante activo de las vías respiratorias y en contacto mantenido con 50 carcinógenos, que inhalados y absorbidos por el organismo tienen capacidad de ocasionar alteraciones específicas e inespecíficas relacionadas directamente con la patogenia del cáncer de pulmón^{45, 47}. La cantidad de años que llevan fumando estos pacientes se hacen más representativos al utilizar medidas de tendencia ya que la media aritmética del grupo fue de 41.67 años fumando con una desviación estándar de 1.85 y una varianza de 3.42, datos que nos demuestra el número elevado de años que llevan fumando este grupo de personas, con un rango de 30 años con un máximo de 60 y un mínimo de 30. (Tabla No.5).

En la tabla No. 6 se representan la cantidad aproximada de cigarrillos y/o tabacos consumidos diariamente por los fumadores el 94.4% fumaban 20 cigarrillos o más y sólo un caso fumaba 15 cigarrillos diarios. El mayor número de casos fumaba aproximadamente 20 cigarrillos diarios, 7 personas para el 38.8% y 6 casos, 40 unidades diarias para el 33.3%. Estos resultados nos demuestran que la totalidad de los fumadores consumían un número elevado de cigarros y/o tabacos diarios ya que la media aritmética de cigarros consumidos diariamente fue de 28.89, con una desviación estándar de 2.17 y una elevada varianza de 4.71, rango de diferencia de 25 cigarros con un máximo de 40 unidades diarias y un mínimo de 15, estas medidas de tendencia indican que los fumadores consumían diariamente un número elevado de cigarrillos teniendo como preámbulo lo expuesto por Sophia Wang y Jonatahnm Ssamet⁴⁷ en sus estudios de epidemiología molecular quienes afirman que los fumadores tienen un riesgo de 10 a 20

veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón (según el número de cigarrillos fumados al día) que los no fumadores. Es decir hay una *relación* dosis-respuesta lineal por lo que el riesgo aumenta entre 60-70 veces en un varón que fume dos cajetillas al día durante 20 años, en comparación al no fumador. Los fumadores de 20 cigarrillos al día tienen un riesgo de morir por esta enfermedad 22 veces superior al de los sujetos que nunca han fumado, y los que fuman más de 30 cigarrillos al día tienen un riesgo 45 veces mayor.

Aunque el Ensayo Clínico incluyó pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas al observar la distribución de estos según la clasificación de la extensión anatómica unificada internacional TNM el 50 % de los casos se clasificaron como T4N0M0 de ellos recibieron la vacuna 9 pacientes para un 40.9% y sólo dos no fueron vacunados, siguiéndole en orden de frecuencia los T4N1N0 con 7 pacientes para el 31.8% de este grupo sólo recibieron la vacuna 2 casos y 5 (22.7%) no la recibieron, el resto de los estadios clasificatorios presentaban un caso recibiendo la vacuna CIMAVAX-EGT los que presentaban los escaños T3N0M0 y T4N3M1 para completar los 13 pacientes vacunados, por lo que podemos inferir que casi la totalidad de los pacientes incluidos y que recibieron la vacuna presentaban un tumor avanzado con invasión a estructuras vecinas, sin metástasis ganglionares a distancia, ni evidencia de metástasis a distancia, sólo un caso presentaba metástasis ganglionar a distancia y afectación pleural, al agrupar estos pacientes según estadios 19 se encontraban el estadio IIIB para un 86.4% de ellos fueron vacunados 12 (54.6%) y 7 no recibieron la vacuna (31.8%), 3 casos fueron estudiado en el grupo IV de ellos un paciente recibió la vacuna. (Tabla No, 7).

En la Tabla No. 8 se presenta la clasificación histológica d los tumores de células no pequeñas, predominando los clasificados como no adenocarcima con 13 pacientes para el 59.1%, de estos el 46.1% eran carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, el 38.5% poco diferenciado y el 15.4% bien diferenciado. El resto de los pacientes 9 presentaban un adenocarcinoma para el 40.9%. Recibiendo la vacuna 5 casos con adenocarcinoma, 2 con carcinoma epidermoide poco diferenciado, 4 con carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado y 2 bien diferenciado. El mayor número de pacientes que no recibieron la vacuna presentaban un carcinoma epidermoide poco diferenciado con 3 casos para el 23.1% y dos casos moderadamente diferenciado (15.4%). Estos resultados no representan que se haya tenido en cuenta para aplicar la vacunación el tipo histológico sino se cumplió con la selección aleatoria de los pacientes para ser incluido en ambos grupos. Los carcinomas pulmonares de células no-pequeñas se agrupan por razón de que su pronóstico y tratamiento son muy similares⁶¹. Existen tres subtipos principales: el carcinoma de células escamosas de pulmón, los [adenocarcinomas](#) y el carcinoma pulmonar de células grandes. Predominando los primeros en las series publicadas^{10,62, 63}, no correspondiéndose con nuestros resultados donde predomina los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas pero recuerden que para ser incluidos en el Ensayo Clínico tenían que ser pacientes con tumores de células no pequeñas avanzados que hubieran recibido con anterioridad el tratamiento oncoespecífico lo que pudo inferir en estos resultados.

En la actualidad se ha documentado un mayor riesgo de sufrir cáncer de pulmón en pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes, por lo que al analizar la comorbilidad asociada al cáncer de

pulmón en la serie de pacientes incluidos en el estudio nos llama poderosamente la atención que sólo 2 casos tenían antecedentes patológicos personales de padecer enfermedades respiratorias para un 9.0%, uno presentaba Asma Bronquial y el otro Bronquiectasia. Ambas incluidas entre las entidades con mayor de sufrir cáncer de pulmón al provocar una disminución del aclaramiento de carcinógenos, o una inflamación o el estrés oxidativo crónico, son algunas de las hipótesis que explicarían la asociación entre estas enfermedades y el cáncer^{40, 41, 46}. Además debemos señalar que 8 pacientes más, presentaban comorbilidad pero eran portadores sobre todo de Enfermedades Crónicas no transmisibles como Hipertensión Arterial 6 casos para el 27.3%, Diabetes Mellitus 3 (13.6%) y Cefalea Migrañosa 2 (9.1%). No apareciendo comorbilidad asociada en 12 casos para el 54.4% del total de pacientes incluidos. (Tabla No. 9).

En la Tabla No. 10 se reporta la evolución clínica, utilizando la escala de valoración del estado funcional del paciente según escala ECOG, atendiendo al estado de vacunación. Dentro del grupo de los pacientes vacunados (n=13) al inicio del estudio del estudio 8 pacientes se encontraban totalmente activo (valoración 0 de la escala) para el 61.5% y el resto 5 casos presentaban dificultad a la actividad física intensa (38.5%), a los seis meses de evolución observamos como se va deteriorando el estado funcional de estos pacientes pues ya sólo dos pacientes (15.4%) se mantenían totalmente activo y 3 (23.1%) dificultada para la actividad física intensa, y 4 (30.8%) habían evolucionado hacia estadios de mayor dificultad funcional, 2 sólo podían autocuidarse parcialmente (valoración 3 de la escala) y 2 eran completamente dependiente (valoración 4 de la escala). Tres pacientes fallecieron durante estos tres primeros meses de evolución para el 23.1% (valoración 5 de la escala). A los 12 meses de evolución se pude observar como se incremento el deterioro físico funcional de estos pacientes pues ya ningún paciente se encuentra totalmente activo ni con dificultad ante la actividad física intensa (valoración 0 y 1 de la escala ECOG), 1 paciente (7.7%) se mantenía ambulatorio con un régimen de vida cama sillón (valoración 2) y dos pacientes aun se podían autocuidarse parcialmente y 4 (30.8%) eran completamente dependiente. Falleciendo ya seis pacientes durante el primer año de evolución. Datos que nos reflejan el deterioro físico y funcional que presentan estos pacientes al ir evolucionando en el tiempo como expresión de la torpida evolución clínica que presentan los pacientes portadores de cáncer de pulmón en estadios avanzados de su enfermedad. Resultados aun más desalentadores exhiben el grupo de pacientes no vacunados donde al inicio predominaba la valoración 0 de la escala con 6 casos para el 66.7% y dos casos en la valoración 1 para el 22.2%, pero ya a los seis meses sólo un paciente se mantenía totalmente activo (11.1%), tres se mantenían dentro de las valoraciones 1, 2 y 3 pero ya el 33.4% de los casos estaban completamente dependiente y dos casos fallecidos (22.2%), por lo que podemos inferir que el 55.6% de los pacientes ya se encontraban en los máximos estadios de la escala. A los 12 meses de evolución se entorpece aun más el estado físico funcional de estos pacientes pues 1 caso para el 11.1% podía cuidarse parcialmente, 1 completamente dependiente y 5 para el 77.8% habían fallecidos. Resultados que nos demuestran la evolución clínica tórpida de estos pacientes, muy ligeramente más satisfactoria en los que recibieron la vacuna sobre todo a los seis meses de evolución.

La evolución imagenológica e las lesiones dianas de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico fue muy similar a la evolución clínica, pues a los seis meses posterior al inicio del estudio en el grupo de casos vacunados observamos, que ningún caso logró respuesta imagenológica completa, el 50% presento una respuesta parcial y el otro 50% la enfermedad había progresado desde el punto de vista imagenológico, a los 12 meses donde se valoraron los 7 pacientes que se mantenían vivos, sólo 1 caso (14.3%) la respuesta era parcial el resto presentaba progresión de su enfermedad. En el grupo de casos no vacunados al valorar su evolución imagenológica ningún caso logra una respuesta completa, a los seis meses el 71.4% presentaban una enfermedad progresiva incrementándose al 100% de los pacientes a los 12 meses de evolución, ninguno de los casos de ambos grupos presentó estabilización imagenológica de su enfermedad durante su evolución. Datos que nos demuestran la evolución poco satisfactoria desde el punto de vista imagenológico que presentaron los pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. (Tabla No.11).

En la Tabla No. 12 se presenta la supervivencia en meses de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico atendiendo a su estado de vacunación, donde en el grupo de vacunados vivieron menos de seis meses 3 pacientes para el 23.1%, entre 6 y 12 meses 4 (30.8%), entre 13 y 18 meses 2 para el 15.3%, entre 19 y 24 meses 1 (7.7%) y más de 24 meses 3 (23.1%). Por lo que la supervivencia acumulada de este grupo a los seis meses fue del 76.9% de los casos , disminuyendo al 46.1% a los 12 meses, al 30.8% a los 18 meses de evolución y aun a los 24 meses de evolución se mantenían vivos el 23.1% de los pacientes. En el grupo de pacientes no vacunados la supervivencia se comporta de la siguiente manera menos de seis meses 2 casos para el 22.2%, entre 6 y 12 meses 5 casos para el 55.2% y los restantes pacientes (22.2%) vivieron entre 13 y 18 meses, por lo que la supervivencia a los seis meses fue del 77.8%, pero disminuye a los 12 meses al 22.2% y ningún paciente sobrevivió a los 18 meses después de iniciado el estudio. Si comparamos ambos grupos desde el punto de vista descriptivo la supervivencia a los seis meses fue muy similar entre ambos grupos aunque discretamente superior en por ciento en el grupo de casos no vacunados (76.9% contra 77.8%), pero a los doce meses la supervivencia acumulada fue mucho mayor en el grupo de pacientes vacunados 46.1% contra el 22.2% entre los pacientes no vacunados para una diferencia porcentual del 23.9%, resultados que nos indican que a pesar de la evolución clínico imagenológica analizada con anterioridad la supervivencia en meses aumenta dentro del grupo de los pacientes vacunados, aseveración que gana en evidencia al analizar las medidas de tendencia y varianza atendiendo al estado de supervivencia de los pacientes de ambos grupos (vacunados y no vacunados) (Tabla No. 13). Observamos que la mediana de supervivencia del grupo vacunado fue de 12 meses, superior en 4 meses a la del grupo no vacunado (mediana de 8 meses) cumplimentándose con la hipótesis propuesta por los autores Dennehy, Williamson⁹⁹ y Jansen¹⁰⁰ que plantean como verificación de hipótesis demostrar que en el Estrato I: Se espera que la mediana de supervivencia del grupo vacunado sea superior en 2 meses para los pacientes mayores de 60 años sabiendo que la supervivencia del grupo control es de 5 meses, mientras que en el Estrato II: Se espera que la mediana de supervivencia del grupo vacunado sea superior en 3 meses para los pacientes menores de 60 años sabiendo que la supervivencia del grupo control es de 5 meses. Se observó que los que recibieron CIMAVAX- EGF, sobrevivieron mayor mediana (4 meses) que los controles, verificándose la hipótesis

plasmada por estos autores lo que pudiera verificar teóricamente no empíricamente la eficacia de esta vacuna. La media aritmética en meses del grupo estudio fue de 13.77 (desviación estándar 2.56) superior a la de los no vacunados que fue de 8.67 (desviación estándar 1.62), diferencia aproximada en 5 meses de mayor supervivencia en el grupo de pacientes vacunados que muestra un rango de supervivencia de 27 meses (máximo de 29 y mínimo de 2), mientras que el rango del grupo no vacunado fue de 17 meses (máximo 18 y mínimo 1), la varianza también muestra diferencias entre ambos grupos, vacunados fue de 6.55 y no vacunados 2.63. Resultados que nos inducen a pensar que la vacuna CIMAVAX-EGF aumenta discretamente en meses la supervivencia de los pacientes portadores de tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas después de recibir la primera línea de terapia oncoespecífica.

En la Tabla No. 14 se presentan los eventos adversos presentes en los pacientes vacunados con CIMAVAX-EGF, sólo identificándose estos eventos en tres pacientes para el 23.1%, todos de horas de evolución, ligera intensidad (acorde a CTCAE) y reversibles. Estos eventos fueron fiebre en dos pacientes, dolores óseos, náuseas y cefalea en un solo paciente. Por lo que se puede considerar que la vacuna es inocua pues produce muy pocos y ligeros eventos adversos no apareciendo en ninguno de los pacientes los principales eventos adversos encontrados en anteriores estudios el eritema local y el dolor en el sitio de la administración⁹².

CONCLUSIONES

1. El perfil epidemiológico de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico se caracteriza por: predominio de los casos que se encontraban en la séptima década de vida, del sexo masculino, fumadores y exfumadores activos con más de 30 años con el hábito, y grandes consumidores de cigarrillos y/o tabacos diarios, y pobre presencia de comorbilidad respiratoria asociada.
2. El perfil oncológico está definido por estadios avanzados del tumor pulmonar de células no pequeñas, predominando los clasificados como estadio IIIB y T4N0M0, e histológicamente los carcinomas epidermoides moderadamente y poco diferenciado.
3. La evolución clínica e imagenológica no fue satisfactoria durante los meses de seguimiento de estos pacientes. Aunque fue ligeramente más favorable en el grupo que recibieron la vacuna CIMAVAX-EGF sobre todo durante los seis primeros meses.
4. La vacuna CIMAVAX-EGF aumenta discretamente en meses la supervivencia de los pacientes portadores de tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica.
5. Se presentaron muy escasos eventos adversos asociados a esta modalidad terapéutica, los que fueron de horas de duración, ligeros y reversibles.

RECOMENDACIÓN

- Dar a conocer los resultados del estudio, a las autoridades de salud de la Provincia, así como a los profesionales que actúan directamente en el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia

oncoespecífica, y de esta forma poder utilizar como posible nueva intervención terapéutica la vacuna CIMAVAX-EGF, para tratar de aumentar la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer. 30 sep 2010, disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/>
2. DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, [Artículo en Internet].2009. [citado 3 nov 2010]. [aprox.6 p.] Disponible en: <http://srab.cancer.gov/deycan>.
3. [Organización Mundial de la Salud](#) (2005). «[The Impact of Cancer](#)»..www.hpv-virus.com.ar
4. Goldhirsh A, Glick J, Gelber R, Coates A, Senn H. Meeting Highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2008; 19: 3817-27.
5. Barrios E, Galan Y, Sancho-Garnier H, Sabini G, Musé IG. Epidemiología. Prevención del cáncer: estrategias basadas en la evidencia. Guía de la UICC para América Latina 2011. p: 12-27.
6. OMS. Nota descriptiva N° 297 julio de 2010, disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.htm>
7. Unión Nacional para el control del cáncer. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Informe anual de cáncer resumen ejecutivo 2010. p17-20
8. [\[MedlinePlus\]](#) (mayo de 2010). «Cáncer de pulmón» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 4 de junio de 2010.
9. Minna, JD (2004). Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill pp. 506-516. (2005); doi: 10.1036/0071402357. ISBN 0071391401.
10. Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS et al. (2003). *Cancer Medicine*. B C Decker Inc... pp. 1227–1292. ISBN 1-55009-113-1.
11. Lung Carcinoma: Tumors of the Lungs. Merck Manual Professional Edition, Online edition. Consultado: 16-01-2010.
12. Zacca Peña E, Gran Álvarez M, Martínez Morales M, Fernández Viera M. Calidad de las estadísticas de mortalidad en Cuba según cuantificación de causas de muerte imprecisas. Rev Cubana de Salud Pública. 2010;(2).
13. Hernández Álvarez Israel. El cáncer, primera causa de muerte en Sancti Spiritus. Granma. 2010 septiembre 24; disponible en: <http://granma.co.cu/>
14. Hansen HH. (2003). Historia cronológica del tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña. (en español). Revisión de cáncer 17 (3): pp. 125-130. <http://dialnet.unirioja.es/serviet/articulo?codigo=648409>. Consultado el 28 de marzo de 2010.
15. Sánchez-Mora, N; Parra-Blanco V, Cebollero-Presmanes M et al. (January 2007). «Mucoepidermoid tumors of the bronchus. Ultrastructural and immunohistochemical study». *Histology and Histopathology* 22 (1): pp. 9–13. PMID 17128406.
16. U.S. Department of Health and Human Services. "The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General", 2006.

17. Asociación Española Contra el Cáncer (ed.): «El cáncer de pulmón en cifras, AECC» (julio, 2007). Consultado el 10 de julio de 2009.
18. Cardona AF et al.: «Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña». *Rev Venez Oncol* 2010; 22(1):66-83 (ed.) Consultado el 24 de diciembre de 2010.
19. Baselga J, Cortes J. Epidermal growth factor receptor pathway inhibitors. *Cancer Chemother Biol Response* modif.2008; 22: 205-23.
20. Sartor CL. Biological modifiers as potencial radiosensitizers: targeting the epidermal growth factor receptor family. *Semin Oncol*. 2007 Dec; 27(6 suppl 11): 15-20; discussion 92-100.
21. Robinet G, Thomas P, Perol M, et al. Efficacy of docetaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-containing chemotherapy. French Group of Pneumo-Cancerology. *Rev Mal Respir*.2010; 17: 83-89.
22. Arteaga CL, Baselga J. Tyrosine kinase inhibitors: why does the current process of clinical development not apply to them? *Cancer Cell*. 2004 Jun; 5(6): 525-31.
23. Volm M, Drings P, Wodrich W, van Kaick G. Expression of oncoproteins in primary human non-small cell lung cancer and incidence of metastases. *Clin Exp Metastasis*. 1993 Jul; 11(4): 325-9.
24. Arista A, Sturiale C, Riva P, Tison V, Frattarelli M, Moscatelli G, Franceschi G, Spinelli A. Intralesional administration of ¹³¹I-labelled monoclonal antibodies in the treatment of malignant gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995; 135 (3-4): 159-62.
25. Introducción: Historia del cáncer. En: Senra Varela A. El cáncer: epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención. España: Harcourt; 2002. p. 1-6.
26. Asociación Española Contra el Cáncer (ed.): «[El cancer de pulmón en cifras, AECC](#)» (en español) (julio, 2010). Consultado el 10 de julio de 2011.
27. Martínez Hernández, Juan (2008). «Principales neoplasias: Pulmón, mama, cervix, colon, estómago, próstata, leucemias, linfomas y epitelomas. Epidemiología, factores de riesgo y prevención». *Nociones de salud pública*. Díaz de Santos. ISBN 8479785624. p. 174.
28. OMS (2010). «[Deaths by cause, sex and mortality stratum](#)» (PDF). World Health Organization. Consultado el 01-06-2011.
29. Sains Menéndez BA. Cáncer del pulmón. Roberto Álvarez Sintés En: Medicina General Integral. Salud y Medicina Volumen II, 2008
30. Kabir Z, Bennett K, Clancy L. (February 2007). Lung cancer and urban air-pollution in Dublin: a temporal association?. *Irish Medical Journal* 100 (2). Pp. 367-69.
31. Greaves M. (2008). Cáncer el legado evolutivo. Editorial Crítica. Pp.221. ISBN 8484323625. <http://books.google.co.ve/books?id=Utl-5vGC JIC>.
32. Olson JS (2004). The history of cancer: an annotated bibliography. ABC-CLIO. pp.235. ISBN 0313258989. <http://books.google.co.ve/books?id=oAX8!OJ9uOoC>.
33. Informe de la OMS. El cáncer de pulmón en la actualidad. Foro mundial de la salud 2005; 3(5): 79-85.

34. Rubin, Philip; Jacqueline P. Williams (2003). [Oncología Clínica](#) (8va edición). Elsevier, España. pp. 823. ISBN 8481746274. http://books.google.es/books?id=zg9DdX1X1loC&source=gbs_navlinks_s.
35. [Commonly diagnosed cancers worldwide](#). Cancer Research UK (Apr 2010). Consultado el 11-01-2011.
36. National Lung Cancer Partnership (junio 2010). «[Lung Cancer Info: FAQs](#)» (en inglés). Consultado el 24 de julio de 2010.
37. Unión Nacional para el control del cáncer. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Informe anual de cáncer resumen ejecutivo 2009. pp, 1-52
38. MINSAP. Anuario Estadístico Nacional 2009. Cuba: MINSAP; 2010.
39. MINSAP. Anuario Estadístico Nacional 2009. Cuba: MINSAP; 2011.
40. Rodríguez de Castro F. Cáncer de Pulmón. En: Manual de Enfermedades respiratorias. Segunda Edición. pp. 221-261. septiembre 2005.
41. López Encuentra A. Neoplasia de Pulmón. Clasificación. Epidemiología y Estadificación. En: Manual de Medicina respiratoria. 2da. Edición. SEPAR, 2004. pp, 1065-1080.
42. Pac-Ares L. Biología Molecular en el carcinoma broncogénico. . En: Manual de Medicina respiratoria. 2da. Edición. SEPAR, 2004. pp, 1081-1089.
43. Canas M, Moran Y, Camargo MEa et al. [Polimorfismo del codón 72 de TP53 y riesgo de cáncer gástrico: estudio caso-control en individuos de la región centroccidental de Venezuela](#). Invest. clín. [online]. jun. 2009, vol.50, no.2, p.153-161. Último acceso 21 Julio 2010. ISSN 0535-5133.
44. Fong, KM; Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD (October 2003). «Lung cancer. 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications». *Thorax* (BMJ Publishing Group Ltd.) 58 (10): pp. 892–900. PMID [14514947](#).
45. Salvatierra Velazquez A et al. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico. En: NEUMOSUR 2009. pp, 611-622.
46. Hernández Hernández JR. Cáncer de pulmón. Actualización. MEDICINE 2006. [http:// www.doyma](http://www.doyma). Consultado 1 de enero 2007.
47. Wang S, Ssamet JM. Tabaquismo y cáncer: la promesa de la epidemiología molecular. Salud pública Méx [online: en inglés]. 1997, vol. 39, no. 4, pp. 331-345. Consultado el 3 de mayo de 2008. [\[1\]](#). ISSN 0036-3634. doi: 10.1590/S0036-36341997000400011
48. Murata M, Tagawa M, Kimura M, Kimura H, Watanabe S, Saisho H. [Analysis of a germ line polymorphism of the p53 gene in lung cancer patients; discrete results with smoking history](#) (artículo completo disponible en inglés). *Carcinogenesis* 1996; 17:261-264. Último acceso 21 de julio de 2010. PMID: 8625447

49. Kumar, Vinay; Ramzi S. Cotran y Stanley L. Robbins (2008) (en español). [*Patología humana*](#) (7ma edición). Elsevier, España. pp. 500. ISBN 8481746665. http://books.google.es/books?id=gtGTaRtupkUC&source=gbs_navlinks_s.
50. Samet, JM; Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR (May 1988). «Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico». *American Review of Respiratory Disease* 137 (5): pp. 1110–1113. PMID 3264122.
51. Rachtan Jadwiga. [Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland](#) (en inglés). *Lung cancer*; 2002, vol. 35, no2, pp. 129-136 (26 ref.). ISSN 0169-5002. Último acceso 3 de mayo de 2008.
52. Tammemagi, CM; Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P (January 2004). «Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment». *Chest* (American College of Chest Physicians) 125 (1): pp. 27–37. doi:10.1378/chest.125.1.27. PMID 14718417.
53. Caicoya M. y Miron J.A. [Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias: Un estudio de casos y controles](#) (artículo completo disponible en español). *Gac Sanit* [online]. 2003, vol.17, n.3 [consultado el 24 de diciembre de 2009], pp. 226-230. ISSN 0213-9111.
54. O'Reilly, KM; Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ (March 2007). «Asbestos-related lung disease». *American Family Physician* 75 (5): pp. 683–688. PMID 17375514. <http://www.aafp.org/afp/20070301/683.html>.
55. Molina Esquivel E, Barcelo Pérez C, Bonito Lara LA, y Del Puerto Quintana C. [Factores de riesgo de cáncer pulmonar en Ciudad de La Habana](#). *Rev Cubana Hig Epidemiol* [online]. 1996, vol.34, n.2 [consultado el 24 de julio de 2010], pp. 13-25. ISSN 1561-3003.
56. [Trends in lung cancer mortality](#) (artículo completo disponible en inglés). *Thorax* 1983;38:721-723. Último acceso 24 de julio de 2010.
57. Leroux, C; Girard N, Cottin V et al. (Mar-April 2007). «Jaagsiekte Sheep Retrovirus (JSRV): from virus to lung cancer in sheep». *Veterinary Research* 38 (2): pp. 211–228. PMID 17257570.
58. Palmarini, M; Fan H (November 2001). «Retrovirus-induced ovine pulmonary adenocarcinoma, an animal model for lung cancer». *Journal of the National Cancer Institute* (Oxford University Press) 93 (21): pp. 1603–1614. doi:10.1093/jnci/93.21.1603. PMID 11698564.
59. Cheng, YW; Chiou HL, Sheu GT et al. (April 2001). «[The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women](#)». *Cancer Research* (American Association for Cancer Research) 61 (7): pp. 2799–2803. PMID 11306446. <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/61/7/2799>
60. Giuliani, L; Jaxmar T, Casadio C et al. (September 2007). «Detection of oncogenic viruses (SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV) and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma». *Lung Cancer* 57 (3): pp. 273–281. PMID 17400331.

61. [Instituto Nacional del Cáncer](#) (febrero de 2008). «[Clasificación celular del cáncer de pulmón de células no pequeñas](#)» (en español). Consultado el 22 de julio de 2010.
62. Netter, Frank H.; Buja, Maximilian; Krueger, Gerhard (2006). «Tumores pulmonares y pleurales». *Anatomía patológica*. Elsevier. [ISBN 9788445815632](#).
63. Subramanian, J; Govindan R (February 2007). «Lung cancer in never smokers: a review». *Journal of Clinical Oncology* (American Society of Clinical Oncology) 25 (5): pp. 561–570. [PMID 17290066](#)
64. [\[MedlinePlus\]](#) (agosto de 2009). «[Cáncer pulmonar de células pequeñas](#)» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 4 de julio de 2010.
65. Collins, LG; Haines C, Perkel R, Enck RE (January 2007). «[Lung cancer: diagnosis and management](#)». *American Family Physician* (American Academy of Family Physicians) 75 (1): pp. 56–63. [PMID 17225705](#). <http://www.aafp.org/afp/20070101/56.html>.
66. Hernández Hernández JR. Clínica, diagnóstico e indicaciones del tratamiento del carcinoma broncogénico. En: Manual de Medicina respiratoria. 2da. Edición. SEPAR, 2004. pp, 1091-1102.
67. Rami Porta R, et al: Diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR, 2006.
68. Rodríguez Panadero F, López Encuentra A. Tumores broncopulmonares. En: Medicina Interna. Farreras Rozman. Decimocuarta Edición en CD-ROM; 2010.
69. Manual Merck de Información Médica para el Hogar (2005-2008). «[Tumores pulmonares](#)». Consultado el 6 de agosto de 2010.
70. Laurie Barclay; Hien T. Nghiem (septiembre de 2007). «[New Guidelines Issued on Lung Cancer Diagnosis and Management](#)» (en inglés). Medscape Medical News. Consultado el 13 de mayo de 2008.
71. Vila Costa JJ. [Ultrasonografía endoscópica sectorial: situación actual e indicaciones](#). *Rev. esp. enferm. dig.* [online]. 2005, vol.97, n.12 [consultado el 10 de agosto de 2010], pp. 899-906. ISSN 1130-0108. doi: 10.4321/S1130-01082005001200006.
72. [\[MedlinePlus\]](#) (mayo de 2010). «[Mediastinoscopia con biopsia](#)» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 18 de septiembre de 2010.
73. Fernando Abdala, Oscar Abdala, Claudia Poleri, Karina Patané, Oscar Rojas y Moisés Rosenberg (2006). [Utilidad de la mediastinoscopia sistemática en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón](#). *Revista Argentina de Medicina Respiratoria*, n. 1: pág 51-53; consultado el 18 de septiembre de 2010
74. Instituto Nacional del Cáncer (febrero de 2008). «[Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Tratamiento \(PDQ®\)](#)» (en español). Consultado el 16 de enero de 2010.

75. El-Sherif, A; Gooding WE, Santos R et al. (August 2006). «Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis». *Annals of Thoracic Surgery* 82 (2): pp. 408–415. [PMID 16863738](#).
76. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, Norstein J (June 2007). «Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude». *Thorax* (BMJ Publishing Group Ltd.). [PMID 17573442](#).
77. [Instituto Nacional del Cáncer \(Estados Unidos\)](#) (2008). «[Radioterapia para cáncer: preguntas y respuestas](#)». Consultado el 19 de septiembre de 2010.
78. Cancer Research UK (11 de septiembre de 2009). «[Lung cancer radiotherapy side effects](#)» (en inglés). Consultado el 10 de agosto de 2010.
79. [\[MedlinePlus\]](#) (febrero de 2009). «[Quimioterapia para el cáncer](#)» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 22 de agosto de 2009.
80. [\[MedlinePlus\]](#) (septiembre de 2008). «[Quimioterapia](#)» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 22 de agosto de 2009.
81. Katzung, Bertram G. (2007). «Chapter 55. Cancer Chemotherapy». *Basic & Clinical Pharmacology* (9 edición). [McGraw-Hill](#). [ISBN 0071451536](#).
82. Schellens, Jan H. M.; Howard L. McLeod y David R. Newell (2005) (en español). *Cancer clinical pharmacology*. [Oxford University Press](#). pp. 151-152. [ISBN 0192629662](#). <http://books.google.es/books?id=co8Squ9N0FMC>.
83. Azim, HA; Ganti AK (March 2007). «Treatment options for relapsed small-cell lung cancer». *Anticancer drugs* 18 (3): pp. 255–261. [PMID 17264756](#).
84. [Instituto Nacional del Cáncer](#) estadounidense. «[Terapias biológicas del cáncer: preguntas y respuestas](#)». Consultado el 27 de noviembre de 2010.
85. CancerPulmon.es. «[Terapias biológicas II: nuevas aplicaciones del erlotinib y aprobación del gefitinib](#)». Consultado el 27 de noviembre de 2010.
86. Mendelsohn J, Baselga J. status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 15; 21(14): 2787-99.
87. Crombet T., Neninger E., Catalá M., García B., Leonard I., Martínez L., González G., Pérez R., Lage A. Treatment of NSCLC Patients with an EGF-Based Cancer Vaccine. *Cancer Biology & Therapy*; 2006. 5:2, p. 145-149.
88. Berd D, Sato T, Maguire Jr HC, Kairys J, Mastrangelo MJ. Immunopharmacologic analysis of an autologous, hapten-modified human melanoma vaccine. *J Clin Oncol*; 2004. 22(3): p. 403-415.
89. Hirsch F, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*; 2003. 21: p. 3798-3807.

90. Cavalli, F.; Hansen, H. H.; Kaye, S. B. Textbook in Medical Oncology; Third edition. Taylor & Francis Ed. London and New York; 2004.
91. Toffoli G. Pharmacology of Epidermal Growth Factor Inhibitors. The Int. J. Biol. Markers; 2007. 22 (1) S.4, p. S24- S39.
92. Hirsch FR., Herbst RS, Olsen C, Chansky K, Crowley J, Kelly K, et al. Increased EGFR Gene Copy Number Detected by Fluorescent In Situ Hybridization Predicts Outcome in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Cetuximab and Chemotherapy. J Clin Oncol; 2008. 26: p. 3351-3357
93. Gardiner DF, Huang Y, Basu S, Leung L, Song Y, Chen Z, et al. Multiple-site DNA vaccination enhances immune responses in mice. Vaccine; 2006. 24(3): p. 287-292.
94. Nicholson KG, Prestage H, Cole PJ, Turner GS, Bauer SP. Multisite intradermal antirabies vaccination. Immune responses in man and protection of rabbits against death from street virus by postexposure administration of human diploid- cellstrain rabies vaccine. Lancet; 2006. 2(8252): p. 915-918.
95. Man, S., Bocci, G., Francia, G., Green, S.K., Jothy, S., Hanahan, D., Bohlen, P., Hicklin, D.J., Bergers, G., and Kerbel, R.S. Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. Cancer Res; 2003. 62: p. 2731-2735.
96. Terando, A., and Mule, J.J. On combining antineoplastic drugs with tumor vaccines. Cancer Immunol Immunother; 2003. 52: p. 680-685
97. Ehrke, M.J. Immunomodulation in cancer therapeutics. Int Immuno pharmacol; 2003. 3: p. 1105-1119.
98. Cupps, T.R., Edgar, L.C., and Fauci, A.S. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. J Immunol; 2005. 128: p. 2453-2457.
99. Dennehy M, Williamson AL. Factors influencing the immune response to foreign antigen expressed in recombinant BCG vaccines. Vaccine; 2005. 23 (10): p. 1209-1224.
100. Jansen T, Hofmans MP, Theelen MJ, Manders FG, Schijns VE. Dose and timing requirements for immunogenicity of viral poultry vaccine antigen: investigations of emulsionbased depot function. Avian Pathol; 2007. 36(5): p. 361–365.

ANEXO I

MODELO DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Este modelo, tiene como propósito recoger la información, posterior a la observación documental, del modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III “Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratado con la vacuna EGF en comparación con el tratamiento de soporte convencional”

I. Datos de información general.

1. Sexo: ___ masculino.
 ___ femenino.
2. Edad: ___ años cumplidos.

3. Fecha de inclusión: ___/___/___.

II. Historia Oncológica:

1. Factores Predisponentes:

a) Fumador de tabaco actual: ___ si.
___ no.

b) Exfumador de tabaco: ___ si.
___ no.

c) Cuántos años como fumador: ___ años.

d) Cuántos años desde que dejó de fumar: ___ años.

e) Cuántos fuma/fumaba al día: ___ tabacos.
___ cigarrillos.

2. Estadio: III B ___.
IV ___.

3. TNM: T ___.
N ___.
M ___.

4. Clasificación histológica: ___ adenocarcinoma.
___ no adenocarcinoma.

III. Evolución Clínica.

1. Antecedentes patológicos personales:

Enfermedades	Si	No	Diagnóstico
Cardiovasculares			
Respiratorias			
Gastrointestinales			
Ginecológicas			
Endocrinas			
Alergias			
Otras			

2. Estado General (escala de ECOG):

Grados: ___ 0.
___ 1.
___ 2.
___ 3.
___ 4.
___ 5.

3. Examen Físico.

	Normal		Especificar brevemente en caso de respuesta negativa
	Si	No	
General			
Fascie			
Piel			
TCS			
Regional			
Cabeza			
Cuello			
Tórax			
Abdomen			
Pelvis			
Brazos			
Piernas			
Sistemas			
Cardiovascular			
Respiratorio			
Digestivo			
Urogenital			
Endocrino			
Neurológico			
Hemolinpoyetico			
SOMA			

Peso ___ Kg.

Talla ___ cm.

4. Supervivencia:

a) Fecha de diagnóstico: ___/___/___.

b) Fecha de inicio del tratamiento con la vacuna: ___/___/___.

c) Fecha de fallecimiento: ___/___/___.

Los acápites 2, 3 y 4 se valorarán al inicio, 6 meses y 12 meses.

IV. Exámenes de laboratorio.

Examen	Resultado	Fecha de realización	Significación*
Hematología			
Hemoglobina	___ g/L		
Leucograma con diferencial			
Leucocitos	___ x 10 ⁹ /L		

Basófilos	___%		
Neutrófilos	___%		
Eosinófilos	___%		
Linfocitos	___%		
Monocitos	___%		
Hematocrito	___		
Plaquetas	___ x 10 ⁹ /L		
Química Sanguínea			
TGO	___ U/L		
TGP	___ U/L		
Glicemia	___ mmol/L		
Bilirrubina total	___ μmol/L		
Fosfatasa alcalina	___ U/L		
Creatinina	___ μmol/L		
Otros. Especificar			

Se valoran al inicio, 6 meses y 12 meses posterior al tratamiento.

*Significación:

1. Normal.
2. Fuera del intervalo normal, sin significación clínica.
3. Fuera del intervalo normal, con significación clínica.
4. No realizado.

V. Evolución imagenológica.

No. Lesión	Localización	Lesión medible		Lesión diana		Diámetro
		Si	No	Si	No	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Localización: 1. bronquio primario.

2. lóbulo superior derecho.
3. lóbulo superior izquierdo.
4. lóbulo medio derecho.
5. lóbulo inferior derecho.
6. lóbulo inferior izquierdo.
7. glándulas suprarrenales.
8. hígado.
9. riñones.
10. hueso.
11. cerebro.
12. bazo.
13. otra. Especificar: _____

Valoración al inicio, 6 meses y 12 meses posterior al tratamiento.

1. Evaluación de las lesiones dianas:

- Respuesta completa.
- Respuesta parcial.
- Enfermedad progresiva.
- Enfermedad estable.

VI. Eventos Adversos.

1. Tiempo entre la administración de la vacuna EGF y el momento en que comienza el evento adverso: ___ días

___ horas

___ minutos.

2. Tipo de evento:

- broncoespasmo.
- shock anafiláctico.
- fiebre.
- temblores.
- dolores óseos.
- disnea.
- vómitos.
- náuseas.
- cefalea.
- dolor en el sitio de inyección.
- eritema local.
- induración.
- escalofríos.
- mialgias.

- artralgia.
- urticaria.
- hipersensibilidad.
- hipertensión.
- hipotensión.
- alopecia.
- mucositis.
- estomatitis.
- esofagitis.
- fatiga.
- visión borrosa.
- sudoración.
- enrojecimiento facial.
- sequedad bucal.
- otros: especificar: _____.

3. Duración del evento adverso: días.
 horas.
 minutos.

4. Intensidad: Acorde a la CTCAE: 0 Normal .
- 1 Ligero .
 - 2 Moderado .
 - 3 Grave .
 - 4 Muy Grave .
 - 5 Fallecimiento relacionado con el evento adverso .

5. Resultado del evento adverso:
- reversible.
 - irreversible.
 - fallecimiento.
 - pérdida del seguimiento del paciente.

ANEXO II

CRITERIOS DE ESTADO GENERAL.

ESCALA DE ECOG.

Grado	Descripciones
0	Capaz de llevar a cabo una actividad física normal sin restricciones.
1	Sintomático, pero ambulatorio. Restricciones en actividades físicas vigorosas, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria.
2	En cama menos del 50% del tiempo. Ambulatorio y capaz de valerse por si mismo, pero incapaz de trabajar. Más del 50% del tiempo de vigilia, fuera de la cama.
3	Capaz de realizar sus cuidados personales, pero más del 50% del tiempo confinado a la cama o silla.
4	Completamente incapaz de realizar ningún esfuerzo, confinado totalmente a la cama.
5	Fallecido.

Anexo III

Titulo: Medidas de tendencia y varianza atendiendo a la edad de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico,

Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos"
Años 2007-2011

Estado de vacunación	Edad						
	Mediana	Media	Desviación Estándar	Varianza	Máximo	Mínimo	Rango
Vacunados	63	63	1.87	3.49	79	48	31
No Vacunados	57	57.56	1.66	2.76	69	51	18

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 3

Título: Distribución de los pacientes incluidos según sexo y condición de vacunado con la vacuna CIMAVAX-EGT.

Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos"
Años 2007-2011

Estado de Vacunación	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	No. Casos	%	No. Casos	%
Vacunado	5	22.7	8	36.4
No Vacunado	7	31.8	2	9.1
Total	12	54.5	10	45.5

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 4

Título: Presencia del hábito de fumar entre los pacientes incluidos en el Estudio.

Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos"
Años 2007-2011

Hábito de fumar	Estado de Vacunación				Total	
	Vacunados		No Vacunados			
	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%
Fumador actual	6	27.3	6	27.3	12	54.6
Exfumador	4	18.2	2	9.1	6	27.3
No hábito activo	3	13.6	1	4.5	4	18.2

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 5

Título: Cantidad de años fumando de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico

Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos"
Años 2007-2011

Años fumando	No. Casos (n=18)	%
Menos 30 años	0	0.0
30-34	4	22.2
35-39	0	0.0
40-44	8	44.4
45-49	2	11.1
50-54	3	16.7
Más 55 años	1	5.6

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Mediana	Media	Desviación estándar	Varianza	Máximo	Mínimo	Rango
40	41.67	1.85	3.42	60	30	30

Tabla No. 6

Título: Cantidad aproximada de cigarrillos y/o tabacos consumidos diariamente por los pacientes fumadores.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Cantidad consumida/día	No. Casos (n=18)	%
15	1	5.6
20	7	38.8
30	3	16.7
35	1	5.6
40	6	33.3

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Mediana	Media	Desviación estándar	Varianza	Máximo	Mínimo	Rango
30	18.89	2.17	4.71	40	15	25

Tabla No. 7

Título: Clasificación según sistema TNM y estadios del cáncer de pulmón en los pacientes incluidos en el estudio

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Clasificación	Estado de Vacunación				Total	
	Vacunados		No Vacunados			
	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%
T3N0M0	1	4.5	0	0.0	1	4.5
T4N0M0	9	40.9	2	9.1	11	50.0
T4N0M1	0	0.0	1	4.5	1	4.5
T4N1M0	2	9.1	5	22.7	7	31.8
T4N2M0	0	0.0	1	4.5	1	4.5
T4N3M1	1	4.5	0	0.0	1	4.5

Estadios						
IIIB	12	54.6	7	31.8	19	86.4
IV	1	4.5	2	9.1	3	13.6

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No.8

Título: Clasificación histológica de los tumores de células no pequeñas.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Clasificación Histológica	Estado de Vacunación				Total	
	Vacunados		No Vacunados			
	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%
Adenocarcinoma	5	22.7	4	18.2	9	40.9
No Adenocarcinoma	8	36.4	5	22.7	13	59.1
Tipos histológico de los no Adenocarcinoma						
Carcinoma epidermoide poco diferenciado	2	15.4	3	23.1	5	38.5
Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado	4	30.7	2	15.4	6	46.1
Carcinoma epidermoide bien diferenciado	2	15.4	0	0.0	2	15.4

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 9

Título: Comorbilidad asociada al cáncer del pulmón en los pacientes incluidos en el estudio.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Comorbilidad	No. Casos	%
No	12	54.4
Si*	10	45.6
Tipo de Comorbilidad		

Hipertensión Arterial	6	27.3
Diabetes Mellitus	3	13.6
Cefalea Migrañosa	2	9.1
Artrosis Generalizada	1	4.5
Cardiopatía Isquémica	1	4.5
Bronquiectasia	1	4.5
Asma Bronquial	1	4.5

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

*Un mismo paciente puede presentar más de una patología.

Tabla No. 10

Título: Evolución clínica, utilizando la escala de valoración del estado funcional del paciente según escala ECOG, de los incluidos en el estudio.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Escala ECOG	Estado de Vacunación											
	Vacunado (n=13)						No Vacunado (n=9)					
	Inicio		6 meses		12 meses		Inicio		6 meses		12 meses	
	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%
0	8	61.5	2	15.4	0	0.0	6	66.7	1	11.1	0	0.0
1	5	38.5	3	23.5	0	0.0	2	22.2	1	11.1	0	0.0
2	0	0.0	1	7.7	1	7.7	1	11.1	1	11.1	0	0.0
3	0	0.0	2	15.4	2	15.4	0	0.0	1	11.1	1	11.1
4	0	0.0	2	15.4	4	30.8	0	0.0	3	33.4	1	11.1
5	0	0.0	3	23.1	6	46.2	0	0.0	2	22.2	5	77.8

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 11

Título: Evolución Imagenológica de las lesiones dianas de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Evolución Imagenológica	Estado de Vacunación							
	Vacunados				No vacunados			
	6 meses (n=10)		12 meses (n=7)		6 meses (n=7)		12 meses (n=2)	
	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%
Respuesta Completa	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respuesta Parcial	5	50.0	1	14.3	2	28.6	0	0.0
Enfermedad Progresiva	5	50.0	6	85.7	5	71.4	2	100
Enfermedad Estable	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 12

Título: Supervivencia en meses de los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Meses de supervivencia	Estado de Vacunación			
	Vacunados (n=13)		No vacunados (n=9)	
	No. Casos	%	No. Casos	%
Menos de 6 meses	3	23.1	2	22.2
6-12	4	30.8	5	55.6
13-18	2	15.3	2	22.2
19-24	1	7.7	0	0.0
Más de 24 meses	3	23.1	0	0.0

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 13

**Título: Medidas de tendencia y varianza atendiendo a la supervivencia en meses de los pacientes incluidos en el
Ensayo Clínico.**

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Estado de vacunación	Supervivencia en meses						
	Mediana	Media	Desviación Estándar	Varianza	Máximo	Mínimo	Rango
Vacunados	12	13.77	2.56	6.55	29	2	27
No Vacunados	8	8.67	1.62	2.63	18	1	17

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

Tabla No. 14

Título: Eventos adversos presentes en los pacientes vacunados con la vacuna CIMAVAX-EGF.

**Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”
Años 2007-2011**

Eventos adversos	No. Casos	%
No	10	76.9
Si*	3	23.1
Tipo de evento		
Fiebre	2	15.4
Dolores óseos	1	7.7
Nauseas	1	7.7
Cefalea	1	7.7

Fuente: Modelo de inclusión de pacientes al Ensayo Clínico Fase III

*Un mismo paciente puede presentar más de una patología.