

Trabajo Original

Evaluación del perfil de seguridad del racotumomab y nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Evaluation of the safety profile of racotumomab and nimotuzumab in patients with non-small cell lung cancer

Annalay Valdés Torres¹, María Isabel Torres Nodarse², Hilda Rodríguez Guevara².

1. Policlínico Centro. Universidad de Ciencias Médicas de Santi Spíritus. Cuba.
2. Universidad de Ciencias Médicas de Santi Spíritus. Cuba.

RESUMEN

Fundamento: El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el cáncer de origen epitelial que más muertes provoca; por lo que el estudio de nuevas terapias es una prioridad investigativa en Cuba; para ello se realizaron estudios multicéntricos que evaluaron entre otros aspectos, el perfil de seguridad del nimotuzumab y racotumomab, anticuerpos monoclonales de origen cubano en el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo: Evaluar el perfil de seguridad del nimotuzumab y racotumomab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado después de la primera línea de tratamiento oncoespecífico.

Metodología: Se diseñó un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal en 32 pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado después de la primera línea del tratamiento oncoespecífico en la provincia Sancti Spíritus entre junio del 2014 a junio del 2015.

Resultados: De los 6 pacientes que recibieron nimotuzumab y 26 pacientes que recibieron racotumomab, en estadio tumoral IIIB o IV, el 75 % entró al estudio con buen estado clínico. El 66 % de ellos no presentó efectos adversos, entre los que se presentaron está, dolor en el sitio de inyección, torácico y la fiebre, todos de intensidad leve o moderada. No se encontraron diferencias significativas entre las proporciones de eventos adversos leves en ambos grupos de sujetos. No se reportaron eventos adversos severos. Todos los eventos se clasificaron en no serios, no graves y del 98.33 % de ellos el paciente se recuperó sin ayuda médica.

Conclusiones: Los resultados sugieren que los productos empleados son seguros, expresado en la baja frecuencia de aparición de eventos adversos, la generalidad de ellos leves no graves/no serios, sin que dejaran secuela en los pacientes.

DeCS: CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS; ANTICUERPOS MONOCLONALES. CARCINOMA NON-SMALL-CELL LUNG; ANTIBODIES MONOCLONAL.

Palabras clave: Nimotuzumab; racotumomab; terapias dianas; carcinoma de pulmón de células no pequeñas; anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Background: Non-small cell lung cancer is the cancer of epithelial origin that causes most of deaths; so the study of new therapies is a research priority in Cuba; thus, multicenter studies are carried out which evaluate, among other aspects, the safety profile of nimotuzumab and racotumomab, monoclonal antibodies of Cuban origin in the treatment of this disease.

Objective: To evaluate the safety profile of nimotuzumab and racotumomab in patients with advanced non-small cell lung cancer after the first-line of oncospecific treatment.

Methodology: A multicenter, prospective, longitudinal study was designed in 32 adult patients with advanced non-small cell lung cancer after the first-line of oncospecific treatment in Sancti Spíritus province from June 2014 to June 2015.

Results: The six patients who received nimotuzumab and the twenty-six patients who received racotumomab, in tumor stage IIIB or IV, 75 % participated in the study with good clinical conditions. The 66% of them did not present adverse effects, among which there were, pain at the location of injection, thoracic pain and fever, all of mild or moderate intensity. No significant differences were found between the proportions of mild adverse events in both groups of subjects. No severe adverse events were reported. All events were classified as non-serious, non-very serious and 98.33 % of them recovered without medical help.

Conclusions: The results suggest that the products used are safe, expressed in the low frequency of occurrence of adverse events, the generality of them mild non-very serious / non-serious, without no sequel in patients.

MeSH: CARCINOMA NON-SMALL-CELL LUNG; ANTIBODIES MONOCLONAL.

Keywords: Nimotuzumab; racotumomab; target therapies; carcinoma non-small-cell lung; antibodies monoclonal.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es principal causa de mortalidad por cáncer en el mundo, diagnosticándose 1.2 millones de casos y causando 900000 muertes cada año¹. En Cuba se ha evidenciado una alta incidencia de cáncer de pulmón y en la provincia Sancti Spíritus constituye la primera causa de muerte. (Según registros estadísticos Dirección Provincial de Salud). Solo el 15.6 % de los pacientes diagnosticado están vivos a los 5 años².

El cáncer de pulmón es un problema sanitario importante tanto por su alta frecuencia como por su agresividad³.

La OMS basada en su biología, tratamiento y pronóstico divide el cáncer de pulmón en 2 grandes grupos:

-El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), es más frecuente, se subdivide en tres tipos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinomas de células grandes.

-Cáncer de pulmón de células pequeñas, o cáncer microcítico⁴. Cada tipo de cáncer de pulmón crece, se disemina y se trata también de forma diferente⁵.

El CPCNP es el tipo de cáncer de pulmón más frecuente, y representa entre 80 % y 85 % de todos los diagnósticos de cáncer de pulmón⁶.

En la última década ha aumentado la mediana de supervivencia del CPCNP de 24-35 meses con estos tratamientos, según estudios de la Sociedad Americana de Oncología. La mayoría de ellos se encuentran aún en fase de ensayo clínico⁷.

El estado actual del tratamiento del cáncer es susceptible de mejoras; por otra parte, la investigación de cáncer se dirige no solo a mejorar la supervivencia sino las condiciones de vida de los pacientes afectados; otra característica particular de los tratamientos oncológicos ha sido y es, su toxicidad; por ello, la medición de calidad de vida es un elemento esencial en la valoración de nuevas terapias y en ese sentido el ensayo clínico representa la mejor forma disponible para demostrar la bondad relativa de un tratamiento frente a otro, o frente a la ausencia de tratamiento^{2,4}.

El ensayo clínico es un experimento en el que los sujetos de experimentación son seres humanos; por ello, se realiza en condiciones de cuidadoso control ético y científico, tutelado por agencias gubernamentales y comités éticos de investigación clínica y de acuerdo con normas de buenas prácticas en continua revisión⁸.

Entre los tratamientos biológicos, los anticuerpos monoclonales (Mab) de obtención biotecnológica clasifican en primeros lugares de ensayos clínicos relacionados con terapias contra el cáncer a nivel internacional⁹. Fueron descritos por primera vez en 1975, en 1994 se autorizó el primer anticuerpo monoclonal de uso clínico, por vía intravenosa o subcutánea. Comprende el 30 % de las investigaciones actuales, 50 de ellos están en fase de ensayo^{10,11}.

Los enfoques inmunológicos son especialmente interesantes debido al potencial de actividad sin las toxicidades características de la quimioterapia convencional¹². Varios de estos nuevos fármacos han sido aprobados para el tratamiento de una diversidad de patologías malignas como el nimotuzumab (hR3) (TheraCIM; CimaHer) - junio 2008 y el racotumomab (1E10) marzo 2013 por el Ministerio de Salud de Cuba¹³.

El concepto de patología crónica, de "alta complejidad", subraya la relevancia creciente de este tema y exige el endurecimiento de las pautas regulatorias para la evaluación y aprobación de genéricos de los anticuerpos monoclonales y otros agentes biológicos^{14,15}.

El Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), resuelven aprobar esa medicación bajo condiciones especiales. Lo que resulta en la necesidad de completar la información pertinente¹⁶.

¿Cómo evaluar el perfil de seguridad de racotumomab (1E10) o nimotuzumab (hR3) en pacientes diagnosticados de CPCNP en la provincial Sancti Spíritus?

Se considera que los productos 1E10 y hR3 son seguros porque no aparecerá evento adverso grave inesperado, a corto plazo, en los pacientes con CPCNP tratados con ellos, razón por la cual el objetivo del estudio es evaluar el perfil de seguridad de las vacunas racotumomab y nimotuzumab, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado después de la primera línea del tratamiento oncoespecífico de la provincia Sancti Spíritus.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal para evaluar el perfil de seguridad de las vacunas racotumomab y nimotuzumab, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado después de la primera línea del tratamiento oncoespecífico de la provincia de Sancti Spíritus entre junio 2014 a junio 2015.

Población: pacientes de ambos sexos, que acudieron a la consulta de Oncología del Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios IIIB/IV, luego de recibir la primera línea de tratamiento oncoespecífico, independientemente de la respuesta al mismo.

Muestra: 32 pacientes, seleccionados en las consultas multidisciplinarias de cáncer de pulmón según criterio de los especialistas en oncología y neumología y que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de selección: Se correspondieron con la sección criterios de selección en el formulario¹⁷.

- Criterio diagnóstico:

Pacientes con diagnóstico cito/histológico confirmado de carcinoma de pulmón avanzado de células no pequeñas en estadio IIIB/IV, definido según TNM 7.^{ma} edición.

- Criterios de inclusión:

1. Pacientes que cumplan el criterio diagnóstico.
2. Pacientes con edad mayor de 18 años.
3. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para la investigación.
4. Pacientes con estado clínico según ECOG de 0 a 2.
5. Pacientes que hayan recibido al menos dos ciclos de quimioterapia en primera línea y cuenten con evaluación de respuesta al término del tratamiento.
6. Pacientes en los que el tiempo entre el fin del tratamiento oncoespecífico y la inclusión en el estudio no sobrepase los dos meses para el estrato de no progresores y los seis meses para el estrato de progresores.
7. Pacientes con expectativa de vida de seis meses o más.
8. Pacientes con funciones hepáticas, renales y hematológicas normales definidas por:
 - Hemoglobina ≥ 90 g/L [los pacientes con niveles inferiores de hemoglobina (Hb) deben ser transfundidos previo a la inclusión]
 - Conteo total de leucocitos $\geq 3.0 \times 10^9/L$
 - Conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Conteo de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Bilirrubina hasta el límite superior normal.
 - TGP y TGO: hasta ≤ 1.5 veces el límite superior para el valor normal de la institución o < 5 veces el límite superior para el valor normal de la institución, si se conoce la existencia de metástasis hepática.
 - Fosfatasa alcalina ≥ 2.5 veces el límite superior normal.
 - Creatinina: Dentro de límites normales para cada institución o, aclaramiento de creatinina > 50 mL/min/1.73 m² para pacientes con niveles de creatinina por encima del valor normal de la institución.

- Criterios de exclusión:

1. Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con la vacuna antiidiotípica 1E10 o con el hR3.
2. Pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a los taxanos o a otras drogas formuladas con polisorbato 80.
3. Pacientes con enfermedades infecciosas agudas, crónicas, o inflamatorias descompensadas.
4. Pacientes en edad fértil que no acepten emplear métodos contraceptivos adecuados (dispositivos intrauterinos, métodos de barrera o ligadura de trompas, métodos hormonales).
5. Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
6. Pacientes con estados alérgicos agudos o historia de reacciones alérgicas severas.
7. Pacientes que no sean tributarios de recibir tratamiento oncoespecífico.
8. Pacientes con metástasis cerebrales.

Descripción de las variables:

Las variables de seguridad del estudio fueron: Tipo de evento adverso, resultado del evento adverso, intensidad del evento, gravedad, actitud del paciente respecto al fármaco, resultado del evento adverso.

El tipo de evento adverso se clasifica en una escala de cuatro categorías (leve, serios, graves, inesperados) y significa cualquier evento que acontezca al paciente posterior a la administración de un producto, independientemente del tipo o relación de causalidad que se establezca con el mismo.

En cambio, la escala de medición del resultado del evento adverso (recuperado, mejorado, persistente, secuelas) recoge la información relativa a las consecuencias de un evento adverso para un paciente.

La intensidad del evento definido como grado de severidad del evento ocurrido se graduó en leve, moderado, severo.

En cuanto al resultado del evento adverso concebido como consecuencias del evento adverso para el paciente; su escala quedó en recuperado, mejorado, persistente, con secuelas.

La gravedad del evento se definió como implicación del evento para la vida del paciente clasificados en la escala por grave/serio, no grave/no serio.

Todos ellos se expresaron en porcentaje.

Variables de control: Se estudió la edad como años cumplidos en el momento de la inclusión. El estadio tumoral dado por las características histológicas del tumor y la existencia o no de metástasis o ganglios metastásicos (dosificados según clasificación histopatológica). El estado clínico del paciente graduado desde el cero hasta el 5 y los hábitos tóxicos (alcohol y tabaco).

Instrumentos para la recolección de los datos: Durante la fase de preinclusión se solicitó el consentimiento de participación en el estudio a cada paciente, para obtener los datos necesarios con el propósito de evaluar el perfil de seguridad del producto (racotumomab y nimotuzumab), se entrevistó y realizó un examen físico a cada paciente, tanto durante la fase de preinclusión, como después de cada aplicación del producto.

Procedimientos para el procesamiento de datos: Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de cada una de las categorías de las variables, se mostraron resultados en tablas estadísticas de frecuencia y de contingencia. Se calculó el test de comparación de proporción para muestras independientes en evaluar la hipótesis en relación a las proporciones de eventos adversos presentados con los dos tratamientos, se calculó el test de Ji cuadrado para corroborar la asociación entre la intensidad de los eventos adversos y los resultados de los mismos con una confiabilidad de 95 %.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado, aleatorizados a dos grupos de tratamiento, 26 de ellos fueron tratados con 1 racotumomab (E10) y solo 6 tratados con nimotuzumab (hR3). Se observó un predominio del estadio tumoral IV (69 %). La mayoría de los pacientes presentó un buen estado clínico al momento del inicio del tratamiento (75 % con ECOG 0). La edad promedio fue de 64,92 años, similar a la obtenida en los grupos de estudio [E10 (65,59) vs hR3 (64,26)]. Ni uno de los 32 pacientes consumía alcohol, en tanto 25 fumaban tabaco. (Tabla 1)

Tabla 1. Variables generales de la muestra.

Variable	Escala	Racotumomab	Nimotuzumab	Total			
Estadio tumoral	IIIB	6	23	4	67	10	31
	IV	20	77	2	33	22	69
Estado clínico	0	19	73	5	83	24	75
	1	4	15	1	17	5	16
	2	2	8	0	0	2	6
	3	1	4	0	0	1	3
Total		26	100	6	100	32	100

El 66 % de los pacientes no presentó eventos adversos. Los efectos adversos (EA) que con mayor frecuencia se presentaron en caso del racotumomab fueron dolor en el sitio de inyección (presente en 15 ocasiones) y el dolor torácico que junto a la fiebre se presentó nueve veces. En caso de la aplicación del hR3 los efectos adversos se presentaron solo en una ocasión. (Tabla 2)

Tabla 2. Eventos adversos reportados según tipo.

Tipo de eventos adversos	Racotumomab		Nimotuzumab	
	n.º	%	n.º	%
Fiebre	9	17	0	0
Dolor en el sitio de punción	15	28	0	0
Disnea	3	6	0	0
Dolor torácico	9	17	0	0
Prurito	2	4	0	0
Tos	2	4	1	14
Expectoración con sangre	1	2	0	0
Disuria	1	2	0	0
Retención urinaria	1	2	0	0
Escalofríos	3	6	0	0
Desorientación	1	2	0	0
Trombosis en miembros inferiores	1	2	0	0
Derrame pleural	1	2	0	0
Vómitos	2	4	0	0
Disfonía	1	2	0	0
Neumonía	1	2	0	0
Cefalea	0	0	1	14
Hipertensión arterial	0	0	1	14
Hipotensión	0	0	1	14
Catarro común	0	0	1	14
Dolor en epigastrio	0	0	1	14
Total	53	100	7	100

En cuanto a la intensidad de los efectos adversos de un total de 60; 53 de ellos fueron relacionados con el 1E10, en la categoría de leve se observó un 84.91 %. El 100 % de los eventos adversos reportados fueron no serios/no graves. (Tabla 3)

Tabla 3. Intensidad de los eventos adversos.

Intensidad del evento adverso	Racotumomab		Nimotuzumab		Total	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%
Leve†	45	84.91	5	71.43	50	83.33
Moderada	8	15	2	29	10	16.67
Total de eventos adversos	53	100	7	100	60	100

$$\dagger \chi^2 = 0.3597 \quad p = 0.7191$$

Resultado del evento adverso

Se recuperó el 100 % relacionado con 1E10, y el 86 % relacionados con hR3, este último presentó 1 evento mejorado para el 14 %. No hubo evento persistente ni que dejara secuelas para alguno de los medicamentos. (Tabla 4)

Tabla 4. Pacientes según los resultados y la intensidad de los eventos adversos reportados.

Resultados del evento adverso†	Intensidad del evento adverso						Total	
	Leve		Moderado		Severa			
	n.º	%	n.º	%	n.º	%	n.º	%
Recuperado	5	45.4	2	18.2	0	0	7	63.6
Mejorado	1	9.1	3	27.3	0	0	4	36.4
Persistente	0	0	0	0	0	0	0	0
Secuelas	0	0	0	0	0	0	0	0
Total de eventos adversos	6	54.5	5	45.4	0	0	11	100.0

$$\dagger \chi^2 = 2.2131 \text{ p} = 0.1368$$

De los 11 pacientes que presentaron algún evento adverso, la mayoría de ellos (el 54.5 %) fueron leves y se recuperaron completamente.

DISCUSIÓN

Las características generales de la muestra expresan que como promedio la enfermedad se presenta en pacientes más viejos, a diferencia de los grupos etarios participantes en otros estudios en Cuba donde se ha aplicado el Rh3 en tumores gliales malignos la edad promedio es menor, pero similar clasificación se ha observado en estudios del racotumomab en pacientes con cáncer de colon^{18,19}.

Es importante señalar que Santi Spíritus está registrada como una de las provincias más envejecidas del país.

En cuanto a la práctica de hábitos tóxicos por la mayoría de los integrantes del estudio, evidencia la ya conocida relación de cáncer de pulmón con el hábito tabáquico, aunque estudios antes mencionados expresan que el CPCNP es el tipo de cáncer de pulmón que más aparece en personas no fumadoras.

Resulta baja la distribución de pacientes con presencia de eventos adversos, lo que habla a favor de la baja toxicidad del medicamento, que es generalmente bien asimilado por los pacientes. En otros estudios realizados en Cuba en astrocitomas se ha encontrado un 22.5 % de pacientes que sufrieron reacciones adversas²⁰.

Este perfil de seguridad, se puede explicar, sobre todo, porque nimotuzumab tiene una afinidad intermedia por el EGFR, lo cual favorece la unión del AcM con aquellas células de mayor densidad de receptores, como las células malignas, con respecto a las células normales de menor densidad. Por tales razones, tiene una afinidad optimizada por los tumores, precisamente donde logra una unión bivalente, efectora del bloqueo de la cascada de señalización de la proliferación celular y no provoca daño a las células normales epiteliales²¹.

En cuanto a la distribución de eventos adversos reportados según tipo, el estudio se puede comparar con ensayo clínico fase I, multicéntrico, abierto en pacientes canadienses con CPCNP avanzado, no elegibles para recibir quimioterapia y solo tributarios de radioterapia con intención paliativa. Los eventos adversos más frecuentes fueron la fatiga, la anorexia, los escalofríos, el dolor, clasificados como grado 1 o 2 en la mayoría de los casos. No se encontró toxicidad limitante de dosis para esta combinación terapéutica, tampoco apareció rash cutáneo severo o reacciones alérgicas asociadas. La baja toxicidad de este esquema y los resultados sugieren que podría ser una combinación atractiva para pacientes de CPCNP avanzado no elegibles para quimioterapia²².

No se reportaron eventos adversos severos, ni serios relacionados con el tratamiento en el actual estudio.

La intensidad de los eventos adversos no expresa diferencias significativas entre las proporciones de eventos adversos leves en ambos grupos de sujetos ni se reportan eventos adversos severos coincidiendo con los estudios de perfil de seguridad de los medicamentos, antes referidos²².

Los sujetos aceptan el tratamiento y mantienen una buena adherencia al mismo, a pesar de haber presentado múltiples eventos adversos, el 100 % de ellos no cambia la actitud respecto al fármaco.

En cuanto la distribución de pacientes según los resultados y la intensidad de los eventos adversos reportado no se comprueba asociación entre los resultados de los eventos y la intensidad de los mismos, esta relación si se presenta en otros estudios, lo que puede explicarse por el número de sujetos que presentaron eventos adversos en los datos observados por el investigador.

Es importante exponer que ninguno de los 60 efectos adversos consigue modificar la dosis, ni los esquemas de aplicación del tratamiento. Ningún paciente abandonó el tratamiento.

Es importante realizar estudios por periodos prologados de tiempo para vigilar la ocurrencia de eventos adversos a largo plazo; además realizar investigaciones que evalúen la eficacia de los productos y los resultados del uso de los mismos en la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

Se incluyeron pacientes con edad promedio de más de 64 años, en estadio tumoral mayoritariamente IV, pero con buen estado clínico al inicio del estudio, para los cuales se recogieron antecedentes de consumo de tabaco con elevada frecuencia. Los productos empleados en el tratamiento de los sujetos incluidos son seguros, expresado en la baja frecuencia de aparición de eventos adversos, se reportaron la fiebre y el dolor en el sitio de punción como los más comunes. Las generalidades de eventos adversos son leves y no graves/no serios, sin dejar alguna secuela en los pacientes o cambios de la actitud del sujeto respecto al fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 [cited 2017 Jan 18]; 60(5):277–300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>
2. Ries L, Eisner M, Kosary C. *Cancer Statistics Review, 1975-2002*. Bethesda Md: National Cancer Institut; 2005.
3. Pallis AG, Syrigos K. Targeted (and chemotherapeutic) agents as maintenance treatment in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: Current status and future challenges. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Jan 18];38(7):861-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737211002556?via%3Dihub>
4. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non–Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2017 Jan 18];22(2):330-53. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2004.09.053?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
5. Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, Ward E, Giannopoulos K, Murray PG. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol* [Internet]. 2000 [cited 2017 Jan 18]; 53(3): 111–117. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1186915/>
6. Cáncer-Net [Internet]. EE.UU: American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de pulmón-células no pequeñas: Estadísticas. [Actualizado: 10 Ago 2017; citado 09 Feb 2018]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>
7. Liou SN, Tsokos GC. Monoclonal antibodies and fusion proteins in medicine. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 [2017 Oct 29];116(4):721-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674905017045?via%3Dihub>
8. Huidobro G, Vázquez S, Lázaro M, Mel JR, Casal J, Castellanos J. Docetaxel (D) and cisplatin (C) induction chemotherapy followed by bi-weekly D with concurrent thoracic radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A Galician Lung Cancer Group study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2017 Jan 18];26(15 suppl). Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.7561
9. Köhler G, Howe SC, Milstein C. Fusion between immunoglobulin-secreting and nonsecreting myeloma cell lines. *Eur J Immunol* [Internet]. 1976 Apr [cited 2017 Jan 20];6(4):292–295. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/eji.1830060411>
10. Anmat [Internet]. Argentina: Anticuerpos monoclonales aprobados en Argentina. [actualizado: 29 Ago 2008; citado: 18 Ene 2017]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Medicamentos/anticuerpos_29-08-08.pdf
11. Terragno NA, Touloupas C, Bisang J, Politi P, Vassallo C, Limeres M. Evaluación del Subcomponente Medicamentos. Auditoría del INSSJP. Proyecto PNUD-015. Buenos Aires: Programa Naciones Unidas para el Desarrollo Banco Mundial;1997.

12. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2017 Jun 10];27(8):1227-34. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2007.14.5466?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
13. Giaccone G, Debruyne C, Felip E, Chapman PB, Grant SC, Millward M, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bac2/bacilleCalmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organization for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva study). *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 23(28):6854-64. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.17.186?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
14. Cuba. Minsap. Anuario estadístico de salud 2010 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2011. [citado 29 de Oct 2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
15. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. [Internet]. Washington: NIH; 2010. [cited: 2017 Oct 11]. Available from: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
16. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, et al: Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer* [Internet]. 2002 [cited 2017 Oct 11];101(6):567-75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.10647>
17. Cuba. RPCEC /CENCEC–MINSAP. Racotumomab, Nimotuzumab o Docetaxel para el tratamiento de cancer de pulmón de células no pequeñas avanzado. La Habana: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos; 2014, [citado: 17 Oct 2017]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000179-Sp>
18. Suarez Martínez G, Salva Camaño SN, Piedra Sierra P, Iglesias Castillo B, Toledo Jiménez C, Solomón Cardona MT, et al. Seguridad y efectividad del nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos. *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet]. 2015 [citado 11 Oct 2017]; 5(2):123-32. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/164/pdf>
19. Vázquez AM, Macías A, Alfonso S. Santiesteban E, Hernández AM, Rashida K, et al. Vaxira: vacuna antiidiotípica para el cáncer de pulmón de células no pequeña. *Rev An Acad Cienc Cuba* [Internet]. 2014 [citado 11 de Oct 2017];4(2). Disponible en: <https://docplayer.es/46318898-Vaxira-vacuna-anti-idiotipica-para-el-cancer-de-pulmon-de-celulas-no-pequenas.html>
20. Suárez-Martínez G, Bencomo-Yanes A. Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2014 Jun [citado 20 Ago 2017];31(2):159-167. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/bta/v31n2/bta07214.pdf>
21. Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, Yang E, Gracia E, Iznaga N, et al. Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: a contribution to explain antibody clinical profile. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2011 [citado 2017 Oct 11];11(4):373-82. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cbt.11.4.14097?needAccess=true>
22. Bebb G, Smith C, Rorke S, Boland W, Nicacio L, Sukhoo R, et al. Phase I clinical trial of the anti-EGFR monoclonal antibody nimotuzumab with concurrent external thoracic radiotherapy in Canadian patients diagnosed with stage IIb, III or IV non-small cell lung cancer unsuitable for radical therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2011 Apr [citado 2017 Oct 11];67(4):837-45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-010-1379-9>

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Recibido: 2017-11-02

Aprobado: 2018-07-16