

## Estado clínico-oncológico de pacientes incluidos en el ensayo clínico RANIDO tratados con Racotumomab o Nimotuzumab

### Clinical-oncological status of patients included in RANIDO clinical trial treated with Racotumomab or Nimotuzumab

César Adrián Blanco-Gómez<sup>1</sup>  , Ana Lázara Delgado-Reyes<sup>1</sup> , Laura Elena Valdés-Rocubert<sup>1</sup> , Rolando David Hernández-Godínez<sup>2</sup> , Martha Elena Gómez-Vázquez<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario “Carlos Manuel de Céspedes”. Granma, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario “Raúl Sánchez Rodríguez”. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 16 de febrero de 2020 | Aceptado: 25 de abril de 2020 | Publicado: 17 de mayo de 2020

Citar como: Blanco-Gómez CA, Delgado-Reyes AL, Valdés-Rocubert LE, Hernández-Godínez RD, Gómez-Vázquez ME. Estado clínico-oncológico de pacientes incluidos en el ensayo clínico RANIDO tratados con Racotumomab o Nimotuzumab. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado: Fecha de Acceso]; 16(3):e503. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/503>

## RESUMEN

**Introducción:** RANIDO es un ensayo clínico extendido hasta la atención primaria de salud con el objetivo de evaluar la eficacia de los productos biotecnológicos cubanos Racotumomab y Nimotuzumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

**Objetivo:** caracterizar clínico-oncológicamente a los pacientes incluidos en el ensayo clínico RANIDO tratados con Racotumomab y Nimotuzumab en Pinar del Río entre enero de 2013 y enero de 2018.

**Métodos:** estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en el Policlínico Universitario “Raúl Sánchez Rodríguez” entre 2013 y 2018. El universo lo constituyeron 33 pacientes, trabajándose con la totalidad. La información fue extraída de las historias clínicas. Se emplearon métodos de estadística descriptiva.

**Resultados:** el 63,6 % de los pacientes fueron del sexo masculino. Predominó el grupo etario de 60 a 69 años (57,6 %). El adenocarcinoma (54,5 %) fue el tipo histopatológico predominante. El estadio IIIB fue el más frecuente al diagnóstico (54,5 %); la enfermedad en progresión constituyó la respuesta al tratamiento oncoespecífico usual (48,5 %). La mayoría de los pacientes sobrevivieron entre 12 y 17 meses (42,4 %); la media de supervivencia global fue de 18,6 meses.

**Conclusiones:** Se encontró mayor número de adultos pasados la sexta década de vida y del sexo masculino; afectados en mayor porcentaje por el carcinoma epidermoide y detectados en estadios avanzados de la enfermedad. Con la inmunoterapia se obtuvieron resultados favorables en el tratamiento de los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, lo que se tradujo en un aumento de su supervivencia.

Palabras clave: Neoplasias Pulmonares; Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas; Ensayo Clínico.

## ABSTRACT

**Introduction:** RANIDO is a clinical trial extended to primary health care with the objective of assessing the efficiency of Cuban biotechnology products Racotumomab and Nimotuzumab for the treatment of non-small cell lung cancer.

**Objective:** to characterize the patients from the clinical and oncological assessments included in the RANIDO clinical trial treated with Racotumomab and Nimotuzumab in Pinar del Río between January 2013 and January 2018.

**Methods:** observational, descriptive and cross-sectional study carried out at Raúl Sánchez Rodríguez University Polyclinic between 2013 and 2018. The target group comprised 33 patients, working with the

totality of them. The information was collected from the clinical records. Descriptive statistical methods were applied.

**Results:** male patients prevailed (63,6 %). The age group from 60 to 69 years old predominated (57,6 %). Adenocarcinoma (54,5 %) was the predominant histopathological type. Stage IIIB was the most frequent at diagnosis (54,5 %); the disease in progression was the response to the standard oncological treatment (48,5 %). Most patients survived between 12-17 months (42,4%); the overall survival rate was 18,6 months.

**Conclusions:** a greater number of adults were found after the sixth decade of life and of the male sex; who were affected in greater percentage by epidermoid carcinoma and detected in advanced stages of the disease. With the immunotherapy, favorable results were obtained in the treatment of patients with advanced stages of the disease, which turned into an increase in their survival.

**Keywords:** Lung Neoplasms; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Clinical Trial.

## INTRODUCCIÓN

Existen diversos tipos de neoplasias relacionadas con el sistema respiratorio (traqueales, bronquiales, pulmonares, pleurales, mediastínicas y de la pared torácica), con mayor o menor malignidad. Entre ellas, por su mayor frecuencia (más del 90 %) y su morbilidad y mortalidad, se destaca el carcinoma broncogénico. Bajo este nombre se incluyen los tumores broncopulmonares malignos, de tipo escamoso y microcítico, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes y sus variantes, fundamentalmente; se denomina también, y de forma genérica, cáncer de pulmón<sup>(1)</sup>.

Existe una clasificación histopatológica de los tumores epiteliales malignos que los divide en dos grupos: cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico. Cada uno de estos grupos presenta con un comportamiento biológico y evolución distinta. La variedad no microcítica se divide en diferentes formas histológicas, resultando las más habituales en orden de frecuencia el adenocarcinoma (20-45 %), el carcinoma epidermoide (25-40 %), y el carcinoma de células grandes (15-20 %). Cada año se diagnostican a nivel mundial más de 1,3 millones de casos nuevos de cáncer de células no pequeñas, constituyen el 85 % de los tumores malignos de pulmón. Se espera para el 2025 un incremento de hasta 1,8 millones de casos<sup>(2)</sup>.

En Cuba en el año 2019 la enfermedad maligna de pulmón constituyó la neoplasia más letal entre todas las localizaciones para ambos sexos, siendo responsable de 3 406 y 2 220 muertes para una tasa de 61 y 39,4 por cada 100 000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente. Asimismo, el cáncer, en cualquiera de sus localizaciones, fue la segunda causa de muerte en Cuba con 25 035 defunciones, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En Pinar del Río, el comportamiento es similar, atribuyéndose al cáncer un total de 1 304 fallecimientos por esta causa<sup>(3)</sup>.

La elevada letalidad puede estar relacionada a que menos de un tercio de los pacientes se diagnostican en estadios precoces (I y II), donde es posible realizar la resección quirúrgica con una sobrevida a los cinco años, que oscila entre 50 y 80 %. En contraste, solamente del 10 al 20 %, de los enfermos que se presentan al diagnóstico en etapa III o IV sobreviven más de un año. La cirugía se ha mantenido como el único tratamiento que puede lograr sobrevida en etapas tempranas<sup>(4)</sup>.

A raíz de esta situación surgió la inmunoterapia cuyo beneficio principal en el tratamiento del cáncer, es la posibilidad de dirigir el ataque del sistema inmunitario hacia las células tumorales del propio individuo. Esta especificidad la hace más efectiva y probablemente menos tóxica que otros agentes terapéuticos empleados hasta el momento<sup>(5)</sup>.

Las investigaciones en este campo están sustentadas en el desarrollo de ensayos clínicos con nuevas sustancias, como anticuerpos y vacunas. Un papel preponderante en este aspecto ha jugado el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), creado en el año 1991, luego de la aprobación ese mismo año de la Resolución 178 del MINSAP que permitió el desarrollo de los ensayos clínicos en humanos. Dicha organización, especializada en el diseño y conducción de ensayos clínicos, marcó un hito en el desarrollo de las investigaciones clínicas en Cuba<sup>(6)</sup>.

Años más tarde, en el 2007, se crea el Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba, el cual constituye el primer registro primario de América Latina, el Caribe y el mundo, validado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En él deben registrarse todos los ensayos clínicos que se conduzcan en el territorio nacional. Desde su inicio y hasta noviembre del 2015, se han puesto en marcha oficialmente un total de 195 ensayos clínicos conducidos en el territorio nacional. De ellos, solo 13 (6,6 %) han contado con la participación de centros de la APS, lo que puede considerarse un porcentaje muy bajo. Esta situación es similar a lo que acontece en el ámbito internacional en relación con la limitada proporción de ensayos realizados en este contexto<sup>(6)</sup>.

Las investigaciones encaminadas a la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de tumores malignos, constituyen un área de investigación prioritaria. El primer ensayo que se registra en el campo oncológico en Cuba, desarrollado con la participación de instituciones de la APS, data del año 2009. Se trata de un ensayo Fase IV promovido por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), para la evaluación de la seguridad de la vacuna terapéutica con EGF humano recombinante (CIMAvax-EGF®) en pacientes con tumor de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados<sup>(6)</sup>.

Con este antecedente, hoy en día está en ejecución el ensayo clínico RANIDO. Su objetivo es evaluar la seguridad y tolerancia de los productos biotecnológicos cubanos Racotumomab y Nimotuzumab en comparación al Docetaxel, para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas luego de la primera línea de tratamiento oncoespecífico. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, estratificado, abierto y comparado que se desarrolla en toda Cuba; e incluso en otros países como Argentina, Brasil, Indonesia, Filipinas, Singapur, Tailandia y Uruguay. Actualmente se encuentra en fase III y constituye el mayor ensayo clínico en desarrollo en el país también extendido hasta la APS.

El Racotumomab (1E10/hidróxido de alúmina), desarrollado por el CIM, es una vacuna que contiene un anticuerpo anti-idiotipo monoclonal sensibiliza al sistema inmune contra antígenos expresados en melanomas y carcinomas de mama y pulmón, mostrando un efecto antitumoral, tanto en animales de experimentación como en los ensayos clínicos efectuados en diferentes localizaciones, incluida el cáncer de pulmón de células no pequeñas<sup>(7)</sup>.

El anticuerpo monoclonal Nimotuzumab es uno de los cuatro anticuerpos antagonistas del Factor de crecimiento epidérmico que se evalúan, a nivel mundial, en ensayos clínicos; es un anticuerpo humanizado bloqueador del receptor del factor de crecimiento epidérmico, producido en el CIM. Hasta la fecha se ha evaluado en ensayos clínicos terapéuticos para pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello, gliomas de alto grado de malignidad, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer cérvicouterino y cáncer de pulmón<sup>(8)</sup>.

La limitación en las posibilidades de tratamiento para el cáncer de pulmón en estadios avanzados obliga a un continuo esfuerzo de conocimiento e investigación para avanzar en la estrategia terapéutica; por lo que, en el contexto del desarrollo de los ensayos clínicos en Cuba, se impone la necesidad dar a conocer los resultados obtenidos por el equipo de investigación del Policlínico Universitario "Raúl Sánchez Rodríguez" durante la aplicación de los productos antes mencionados. Teniendo en cuenta lo antes planteado, los autores de la presente investigación se proponen como objetivo caracterizar clínico-oncológicamente a los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico RANIDO tratados con Racotumomab y Nimotuzumab en Pinar del Río entre enero de 2013 y enero de 2018.

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el Policlínico Universitario "Raúl Sánchez Rodríguez" de Pinar del Río en el período comprendido entre enero de 2013 y enero de 2018. El universo estuvo constituido por 33 pacientes, escogidos atendiendo a los criterios de selección establecidos, trabajándose con la totalidad.

Se incluyeron los pacientes que forman parte del ensayo clínico RANIDO y se encuentren recibiendo inmunoterapia con Racotumomab o Nimotuzumab. Además, se excluyeron aquellos que presentaron su

solicitud de abandonar el ensayo clínico y los casos en que hubo pérdida de su seguimiento y desconocimiento de su evolución durante dos o más meses.

Los datos fueron extraídos de las historias clínicas de cada paciente, los cuales permitieron dar salida a las siguientes variables estudiadas: edad, sexo, tipo histológico de tumor, estadio clínico al momento del diagnóstico y supervivencia global.

Para el análisis de la información se utilizaron métodos de la estadística descriptiva como el cálculo de frecuencias absolutas, porcentos como medida de resumen para datos cualitativos y cuantitativos, además del cálculo de la media como medida de tendencia central para datos cuantitativos. Se confeccionó y elaboró una base de datos para facilitar el procesamiento de la información.

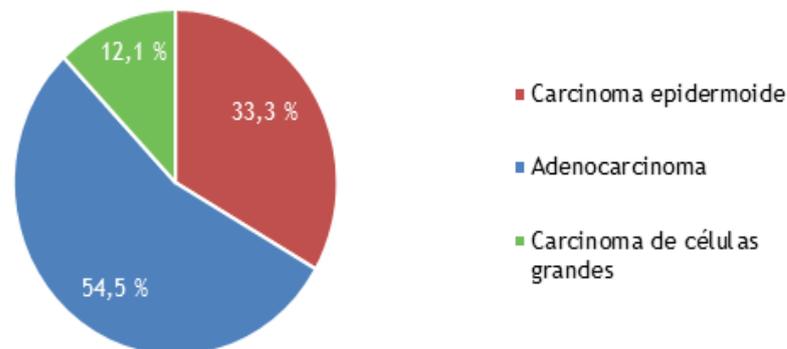
En la investigación realizada, los datos obtenidos se utilizarán con fines estrictamente científicos. En esta investigación se siguieron los principios y recomendaciones para los médicos en la investigación biomédica en seres humanos adoptados por la 18 Asamblea Médica Mundial de Helsinki en 1964 y por último ratificada en la 41 Asamblea Mundial celebrada en Hong Kong en 1991. Se obtuvo la autorización del comité de ética y consejo científico de la institución. Se siguieron los principios de la bioética.

## RESULTADOS

Se encontró predominio del sexo masculino (63,6 %) y de los pacientes comprendidos entre los 60-69 años de edad (57,6 %). Se obtuvo una edad promedio de  $63,7 \pm 7,38$  años.

En relación con el tipo histológico del tumor, predominó el adenocarcinoma con un 54,5 % de los pacientes; seguido del carcinoma epidermoide, 33,3 % y el carcinoma de células grandes fue el menos encontrado (12,1 %) (figura 1).

**Figura 1.** Distribución de pacientes tratados en el ensayo clínico RANIDO según tipo histológico del tumor. Pinar del Río, enero 2013 - enero 2018



Fuente: historia clínica individual

En cuanto al estadio, puede constatar que fueron más frecuentes los casos diagnosticados en etapa IIIB (54,5 %), aunque la diferencia no es amplia en relación con la cantidad de diagnósticos realizados en estadio IV (45,5 %).

Luego de la primea línea de tratamiento oncoespecífico (radio y/o quimioterapia) el 48,5 % de los pacientes presentaron su enfermedad en progresión. Cabe destacar que el 3 % logró alcanzar una respuesta completa con esta variante terapéutica (tabla 1).

En cuanto a la casuística (figura 2) se observó que solo uno de los pacientes no logró superar los 6 meses de vida luego de comenzar el tratamiento. El año de supervivencia fue alcanzado por 25 pacientes en total (75,8 %) y

a partir de aquí comenzó un descenso evidente en la supervivencia de los pacientes, más marcado para el grupo tratado con Nimotuzumab.

Tabla 1. Distribución de pacientes según respuesta radiológica objetiva al tratamiento oncoespecífico

Evolución radiológica	No.	%
Respuesta parcial	6	18,2
Respuesta completa	1	3
Enfermedad estable	10	30,3
Enfermedad en progresión	16	48,5

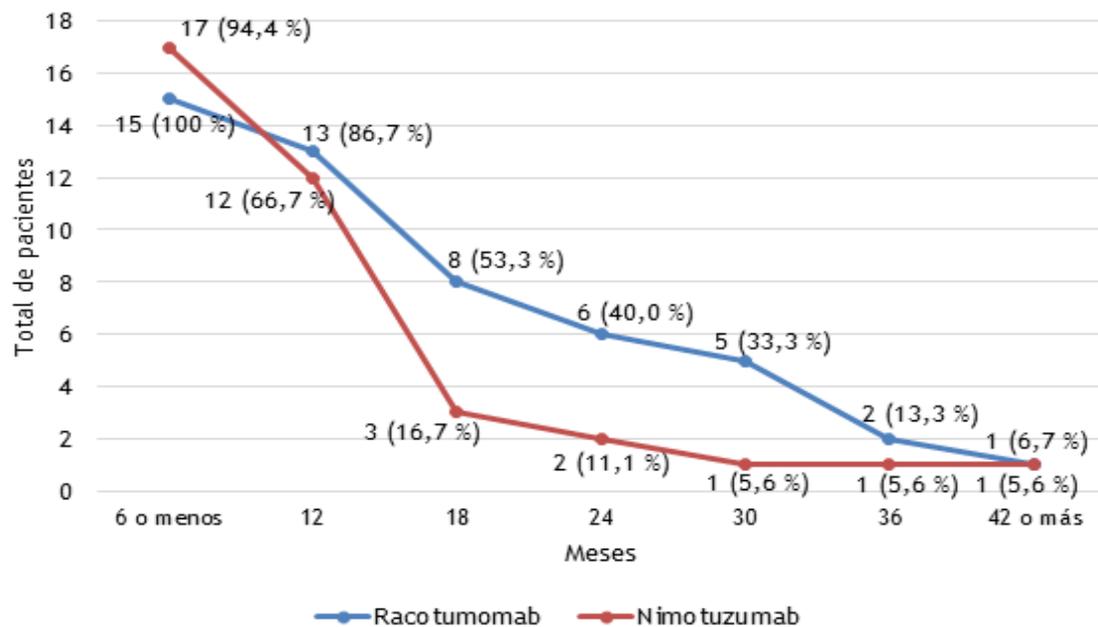
Fuente: historia clínica individual

Tabla 2. Supervivencia global según producto administrado

Supervivencia global (meses)	Racotumomab		Nimotuzumab		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 6	0	0	1	5,6	1	3,0
6 - 11	2	13,3	5	27,8	7	21,2
12 - 17	5	33,3	9	50	14	42,4
18 - 23	2	13,3	1	5,6	3	9,1
24 - 29	1	6,7	1	5,6	2	6,1
30 - 35	3	20,0	0	0	3	9,1
36 - 41	1	6,7	0	0	1	3,0
≥ 42	1	6,7	1	5,6	2	6,1
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>54,5</b>	<b>18</b>	<b>45,5</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Fuente: historia clínica individual

Figura 2. Curva de supervivencia global según producto administrado



## DISCUSIÓN

Resultados similares a los del presente estudio alcanzaron Lima Guerra y col.<sup>(9)</sup> donde de un total de 57 pacientes, el 26,3 % fueron féminas y el 73,7 % hombres; con edades comprendidas entre 34 y 83 años, para una edad promedio de 62,2 años y predominio del grupo de edades entre 60 y 69 años.

Díaz Garrido y col.<sup>(10)</sup> desarrollaron un estudio en el que, del total de 61 individuos incluidos, el 70,5 % eran del sexo masculino. Respecto a la distribución de los sujetos según grupos de edad, predominaron aquéllos con edad entre 60 y 69 años, lo que coincide con lo obtenido en esta investigación.

A medida que aumenta la edad se incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Esto puede deberse a la pérdida de las capacidades regenerativas celulares, que dan paso al crecimiento anómalo de células, y de ahí al cáncer. De igual medida, la exposición a sustancias químicas carcinógenas como las que emite el tabaco, la aparición de enfermedades pulmonares crónicas que conllevan a la aparición de fibrosis pulmonar con la consecuente metaplasia escamosa. Todo esto además, se asocia a las características genéticas y susceptibilidad del huésped<sup>(11)</sup>.

Existen tres variedades de cáncer de pulmón de células no pequeñas: el carcinoma escamoso, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma. El adenocarcinoma es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre las mujeres y otras personas que no fuman; debido a que tienen menos relación con el tabaco en comparación a los carcinomas epidermoides (75 % Vs 98 % son fumadores)<sup>(12)</sup>.

Respecto a esto, los resultados del presente estudio coincidieron con los de la investigación realizada por Hernández Celorio<sup>(13)</sup> en el Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado” de la provincia Pinar del Río en la cual predominó el adenocarcinoma, seguido del carcinoma epidermoide.

Sin embargo, Abreu Rivera y col.<sup>(14)</sup> mostraron en su estudio que el tipo de tumor más frecuentemente detectado fue el carcinoma epidermoide, seguido del carcinoma de células grandes y por último el adenocarcinoma. Lo anterior expuesto difiere de lo obtenido en esta serie.

Según la clasificación TMN, la mayor parte de los pacientes estudiados se encontraron en estadio IIIB. Este resultado no concuerda con el obtenido por Díaz Toledo y col.<sup>(15)</sup> cuya investigación mostró que el 55,5 % de sus pacientes presentaban el tumor en estadio IV. Resultados similares exhibió el estudio de Cáceres Lavernia y col.<sup>(16)</sup> en el cual predominó el estadio IV (65,4 %) y IIIB (18,3 %).

Para poder ser incluidos en RAINDO, una condición es presentar la enfermedad en estadio (IIIB o IV) avanzado al momento del diagnóstico. Sin embargo, cabe destacar que todos estos ensayos tienen en común que la inmensa mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad.

Atendiendo a la evolución radiológica luego del tratamiento oncoespecífico (quimiorradiación) se coincidió con lo reportado por Romero Moratalla y col.<sup>(17)</sup> ; quienes obtuvieron que el 44,11 % de sus pacientes presentaban enfermedad en progresión posterior a la radioterapia y quimioterapia.

Por otra parte, la investigación desarrollada por Díaz Toledo y col.<sup>(15)</sup> mostró que la mayoría de los pacientes (33,3 % y 43,3 % de los pacientes con estadio del tumor de IIIB y IV respectivamente) presentaron signos radiológicos de enfermedad estable al concluir la primera línea de tratamiento oncoespecífico.

La expectativa de vida de los pacientes con cáncer de pulmón es pobre. Se estima que cuando la enfermedad es reseccable (estadio I) el 80 % de los pacientes alcanzan una supervivencia de 5 años<sup>(13)</sup>.

De forma muy diferente se comporta la media de supervivencia cuando el diagnóstico se realiza en estadios avanzados (III y IV), la cual es de aproximadamente 11 meses después del diagnóstico; aún en aquellos pacientes que reciben todas las líneas de terapia oncoespecíficas convencionales disponibles.

Algunos estudios estiman que la supervivencia global a los 5 años en Estados Unidos es 14 % y en Europa del 8 %<sup>(1)</sup>.

En una investigación desarrollada por Lima Guerra y col.<sup>(9)</sup> en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas aptos para tratamiento quirúrgico obtuvo una supervivencia a los 3 años del 69,4 % y a los 5 años de un 57,1 %, con una media de 47,8 meses. En este mismo estudio, se comportó de forma muy diferente la supervivencia en los pacientes no operados donde no hubo sobrevivientes al culminar los 5 años, a pesar de que el 75 % se encontraba en estadio clínico IB.

Romero Moratalla y col.<sup>(17)</sup> realizaron una investigación en la que 29 pacientes (de un total de 36) diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico en etapas avanzadas presentaron una media de supervivencia que no llegó al año (240,83 días) luego de recibir tratamiento con quimioterapia.

Estos datos son superados considerablemente por los obtenidos en la presente serie, lo que prueba la eficacia del tratamiento inmunoterapéutico para el aumento del tiempo de sobrevida de los pacientes tratados y de igual forma resalta el impacto positivo de beneficio social que tienen los productos biotecnológicos cubanos Racotumomab y Nimotuzumab.

## CONCLUSIONES

Se encontró incluido en el estudio RANIDO mayor número de adultos pasados la sexta década de vida y del sexo masculino; afectados en mayor porcentaje por el carcinoma epidermoide y detectados en estadios avanzados de la enfermedad. Con la inmunoterapia se obtuvieron resultados favorables en el tratamiento de los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, lo que se tradujo en un aumento de su supervivencia.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

CABG y ALDR participaron en la concepción y diseño de la investigación. CABG, ALDR y LEVR participaron en la recolección, análisis e interpretación de los datos. RDHG y MEGV participaron en la búsqueda y descarga de la bibliografía. CABG y MEGV participaron en la redacción del manuscrito. Todos los autores participaron en la revisión y aprobación del artículo y su versión final.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

## MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/rt/suppFiles/503>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Guerra LE, Rodríguez Flores O, Morales Morales Y, Amores Ramos A, Jaime Valdés LM, Perez Rodríguez A. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico "Marta Abreu". Estudio de cinco años. Acta Med Cent [Internet]. 2017 [citado 30/01/2020];11(3):49-56. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002015000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000200004&lng=es)
2. Fernández García S, Díaz Garrido D, Díaz Toledo M. Evolución clínica e imagenológica de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa IIIB tratados con poli-quimioterapia. Rev Cubana

Tecnol Salud [Internet]. 2019 [citado 20/01/2020];10(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/1552>

3. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. [Internet]. 2020 [citado 20/05/2020]. . Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

4. García Rodríguez ME, Armas Pérez BA, Koelig Padrón R, Flagela Camacho A. La linfadenectomía mediastinal en la cirugía del cáncer pulmonar de células no pequeñas. AMC [Internet]. 2015 Dic [citado 30/01/2020]; 19(6):665-675. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000600013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000600013&lng=es)

5. Cobián Caballero CO, Acosta Brooks SC, Martínez Feria F, Romero García LI. Survival in patients with non-small cell lung cancer vaccinated with CIMAvax-EGF. MEDISAN [Internet]. 2016 [citado 30/01/2020]; 20(3):320-328. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300007&lng=es)

6. Lorenzo Monteagudo G, Bermúdez Del Sol A, Torres Gemeil O. Ensayos clínicos con medicamentos para el tratamiento del cáncer en la atención primaria de salud. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2016 Dic [citado 30/01/2020]; 50 (4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/57>

7. Pérez L, Estévez D, Gastón Y, Macías A, Viada CE. Seguridad del Racotumomab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Vaccimonitor [Internet]. 2013 Abr [citado 30/01/2020]; 22(1):10-14. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-028X2013000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2013000100003&lng=es)

8. Saborido Martín L, Soriano García JL, Álvarez Guerra S, González Hernández Z, Riquelme Abreu I. Evaluación del efecto antitumoral del nimotuzumab combinado con radioquimioterapia en tumores de esófago. Rev Cubana Farm [Internet]. 2015 Jun [citado 30/01/2020]; 49(2):254-270. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152015000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200007&lng=es)

9. Acosta Reynoso IM, Remón Rodríguez L, Segura Peña R, Ramírez Ramírez G, Carralero Rivas A. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. ccm [Internet]. 2016 Mar [citado 2020 Ene 30]; 20(1): 42-55. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812016000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100005&lng=es)

10. Lima Guerra A, Gassiot Nuño C, Ramos Quevedo A, Rodríguez Vázquez JC, Cabanes Varona L, Morales Sánchez L, et al. Diagnostic behavior and prognosis in patients presenting with non-small pulmonary cells carcinoma in surgical stages. Rev cubana med [Internet]. 2012 [citado 2020 Ene 30]; 51(1): 15-24. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232012000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100003&lng=es)

11. Díaz Garrido D, León Valdivies YJ, Fernández García S, Díaz Toledo M, Sánchez de la Osa R, Osés Herrera L. Respuesta al tratamiento oncoespecífico en carcinomas no microcíticos etapa IIIA no quirúrgica. Acta méd. Grupo Ángeles [Internet]. 2017 [citado 30/01/2020]; 15(1): 20-24. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-7203201700100020&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-7203201700100020&lng=es)

12. Pérez Escobar MM, García Rodríguez ME, Armas Moredo K, Álvarez Montané I, Oliva Díaz JA, Pérez Escobar E. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: presentación de caso. AMC [Internet]. 2017 [citado 30/01/2020]; 21(2):258-263. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552017000200010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000200010&lng=es)

13. Hernández Celorio O. Asociación citohistológica del cáncer de pulmón en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2016 [citado 30/01/2020]; 20(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2479>

14. Abreu Rivera, P; Labrada Betancourt, Y; Sánchez Escalona, JL; Alvares Zaldívar, J. Evaluación de supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón tratados con la vacuna de factor de crecimiento epidérmico. Cor. Cien. méd. [Internet]. 2011 [citado 30/01/2020]; 15(1):8-16. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no151/no151ori08>
15. Díaz Toledo M, Cayón Escobar I, Crespo Díaz TT, Fernández Norma L, Valladares CR. Quimioterapia en cáncer de pulmón avanzado en pacientes mayores de 60 años de edad del Hospital Benéfico-Jurídico (2008-2011). Rev haban cienc méd [Internet]. 2014 [citado 30/01/2020]; 13(2):227-237. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2014000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000200008&lng=es)
16. Cáceres Lavernia HH, Nenínger Vinageras E. Comportamiento del cáncer de pulmón células pequeñas en el hospital “Hermanos Ameijeiras”. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2016 [citado 30/01/2020]; 41(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/630>
17. Romero Moratalla GN, Romero Moratalla A, Moratalla Sosa ME, Hidalgo Aparicio Y. Supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioterapia. Multimed [Internet]. 2016 [citado 30/01/2020]; 20(4):797-809. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2016/mul164j.pdf>