

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Características del CIMAvax-EGF como tratamiento efectivo contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas

### Characteristics of CIMAvax-EGF as an effective treatment against non-small cell lung cancer

Abel Ernesto Luna López<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Segundo Año de la Carrera de Medicina. Alumno Ayudante en Oncología. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus.

Correspondencia\*: abeluna05@nauta.cu

#### RESUMEN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el tipo de cáncer más común que afecta a estos órganos, el hallar en nuestro país una vacuna para su tratamiento, constituye uno de los hitos de la biotecnología cubana y ha sido reconocido en todo el mundo por su efectividad. Se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de describir la vacuna CIMAvax-EGF como inmunoterapia antitumoral contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Para ello se describió el sistema de factor de crecimiento epidérmico y el receptor del factor de crecimiento epidérmico y los mecanismos de acción de la vacuna. Se consultaron un total de 16 referencias bibliográficas. El CIMAvax-EGF logra reducir por los mecanismos inmunológicos del propio organismo las concentraciones del factor de crecimiento epidérmico en sangre, factor indispensable para el desarrollo de tumores de origen epitelial.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón de células no pequeñas, CIMAvax-EGF, inmunoterapia antitumoral, factor de crecimiento epidérmico

#### ABSTRACT

Non-small cell lung cancer is the most common type of cancer that affects these organs, finding a vaccine for its treatment in our country is one of the milestones of Cuban biotechnology and has been recognized worldwide by its effectiveness. A review of the literature was carried out in order to characterize CIMAvax-EGF as anti-tumor immunotherapy against non-small cell lung cancer. To this end, the system of epidermal growth factor and the epidermal growth factor receptor and the mechanisms of action of said vaccine were described. A total of 16 bibliographical references were consulted. The CIMAvax-EGF manages to reduce the concentrations of the epidermal growth factor in blood through the immunological mechanisms of the body, an essential factor for the development of tumors of epithelial origin.

**Key words:** non-small cell lung cancer, CIMAvax-EGF, antitumor, immunotherapy epidermal growth factor

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa la neoplasia maligna más frecuente en hombres a nivel mundial, y la cuarta causa de cáncer en mujeres, con más de 1 millón y medio de casos estimados por año respectivamente. En Estados Unidos durante el año 2015 se estimó la aparición de 221 200 nuevos casos (115,610 en hombres y 105,590 en mujeres) y 158 040 muertes (86,380 en hombres y 71,660 en mujeres). Esto constituye la principal causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres. A pesar de muchos años de investigación, la mayoría de estos pacientes poseen un pronóstico muy grave, con un 14% de la supervivencia en cinco años. A pesar que este tipo de cáncer en estadios tempranos puede ser tratado con gran efectividad, el 70% de los casos se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>(1)</sup>

El cáncer de pulmón se divide principalmente en 2 grupos según el tipo histológico: carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) o cáncer de pulmón de células no pequeñas, que constituye aproximadamente el 85% de todas las neoplasias pulmonares; y el carcinoma microcítico de pulmón (CMP) o cáncer de pulmón de células pequeñas.<sup>(2)</sup>

Las quimioterapias como tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas son un tratamiento indispensable para la reducción de la carga tumoral, y ligeramente han aumentado la supervivencia del paciente. Sin embargo, la mortalidad de esta patología aún se encuentra muy alta, y todavía se mantienen elevadas probabilidades de desarrollar una enfermedad metastásica en menos de 2 años. La alta eficacia de los productos inmunoterapéuticos contra esta enfermedad permite a los pacientes oncológicos una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida.<sup>(3)</sup>

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) fue aislado por primera vez en 1962 por Stanley Cohen y en 1975 demostró que este factor se unía a una molécula de membrana: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El sistema EGF/EGFR ha sido estudiado a profundidad, y son dianas fundamentales de las vacunas inmunoterapéuticas contra distintos tipos

de cáncer, ya que la unión de estos logra una serie de procesos celulares que regulan el crecimiento de las células. Teniendo en cuenta que las células tumorales no dependen de grandes cantidades de factores de crecimiento, una sobreexpresión del EGFR en la membrana o un aumento del EGF hacen que sean factores predisponentes hacia el padecimiento de algún tipo de cáncer.<sup>(4)</sup>

El CIMAvax-EGF® constituye la primera vacuna inmunoterapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios IIIB o IV, producida por el Centro de Inmunología Molecular (CIM) en La Habana. En Cuba la aplicación de este producto se encuentra ya en la Atención Primaria de Salud con alentadores efectos, al aumentar la supervivencia de los pacientes y brindarles una mejor calidad de vida.<sup>(5)</sup>

Por la alta prevalencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el mundo, por ser la primera causa de muerte por tumores malignos en Cuba con un total de 11 264 defunciones entre el año 2016 y 2017<sup>(6)</sup>, además de que en la provincia de Sancti Spíritus hay un total de 228 en el 2014<sup>(7)</sup>, se realizó la presente revisión bibliográfica con el objetivo de describir la vacuna CIMAvax-EGF como inmunoterapia antitumoral contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas y sus mecanismos.

## DESARROLLO

A diferencia de las células normales, las células tumorales no necesitan de grandes cantidades de factores de crecimiento para proliferar, es por ello que estos mecanismos son dianas para algunos tipos de tratamientos inmulógicos. Se conocen alrededor de 7 tipos de factores de crecimientos: factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), las interleucinas (IL) y los estimulantes de colonia (CSF), todos estos son de vital importancia para formar, mantener o reparar tejidos dañados, pero un desequilibrio de estos o una sobreexpresión de sus receptores pueden causar varias enfermedades, entre ellas cáncer.<sup>(8)</sup>

### **Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF):**

El EGF estimula el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular mediante la unión con su receptor de membrana (EGFR, del inglés Epidermal Growth Factor Receptor). El EGF, es un polipéptido con 53 aminoácidos y 6 residuos de cisteína que confieren 3 puentes (disulfuro intramoleculares [«dominio EGF»]) a su estructura tridimensional, fundamentales para la afinidad con el receptor.<sup>(8)</sup>

El EGF tiene afinidad por el EGFR de la membrana celular; la unión del EGF con su receptor activa la propiedad tirosina kinasa de este, iniciando una cascada de procesos moleculares en la célula: estimulando al aumento del calcio intracelular, la glucólisis, la síntesis de proteínas y la expresión de algunos genes (como el gen del EGFR), llevando a la síntesis de ADN, al crecimiento y por tanto a la proliferación celular.<sup>(8)</sup>

### **El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR):**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico es una familia de proteínas transmembranales que forman parte de los receptores tirosina-kinasa, es decir que su dominio intracelular al ser activado posee la capacidad de fosforilar proteínas. En este grupo se conocen 4 integrantes de EGFR: ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4). La activación del EGRF por el EGF, TGF $\alpha$ , HB-EGF, betacelulina y epirregulina produce un cambio conformacional en esta proteína que induce a la autofosforilación de su porción intercelular. Y a su vez tiene un efecto amplificador en vías tales como Ras/MAPK (estimulación de proliferación y migración) y PI3K/Akt (estimulación de crecimiento celular, proliferación y migración).<sup>(4,9,10)</sup>

Estos receptores todos están asociados a procesos oncogénicos ya que su sobreexpresión puede generar un fenotipo oncológico, específicamente aumentando la proliferación, migración, invasión, angiogénesis y evadiendo la apoptosis.<sup>(11,12)</sup>

Esta constituye la diana terapéutica más estudiada en cáncer de pulmón de células no pequeñas. La presencia de mutaciones sensibilizadoras en el gen de EGFR, como las deleciones en el exón 19 o

la mutación L858R en el exón 21, se ha asociado a respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa (ITK) de EGFR. En el mundo la frecuencia de mutaciones somáticas activadoras en el gen de EGFR en el cáncer de pulmón de células no pequeñas es del 15-35%, siendo más frecuente en mujeres, no fumadores, con histología de adenocarcinoma y raza asiática.<sup>(13)</sup>

### **Mecanismo de acción y estructura del CIMAvax-EGF:**

La inducción de una deficiencia de factor de crecimiento epidérmico con el uso de una inmunoterapia activa, ha sido el concepto que científicos cubanos del Centro de Inmunología Molecular se plantearon en la década del 90. Su mecanismo de acción consiste en la creación de anticuerpos específicos contra el factor de crecimiento epidérmico propio a punto de partida de dicha inmunización, rompiendo la tolerancia inmunológica contra dicha proteína.<sup>(12)</sup>

La vacuna se basa en un conjugado químico de la recombinación entre EGF y la proteína P64k de *Neisseria meningitidis* (conjugado EGF-P64k) y un adyuvante que potencia la respuesta inmunológica del anticuerpo el Montanide ISA 51.<sup>(5,12)</sup> Se administra por vía intramuscular y recibe en total 2,4 mg del preparado vacunal. La vacuna se administra en 4 sitios de inoculación por vía intramuscular (las 2 regiones deltoideas y ambos glúteos). En cada uno de los 4 sitios de inoculación la cantidad de EGF será equivalente a 0,6 mg.<sup>(14)</sup>

Una depresión del EGF circulante en la sangre debilita significativamente la probabilidad de que este se una a su receptor de membrana (EGFR) en la célula tumoral, así se impide que se autofosfore el dominio intercelular del EGFR por lo que queda incapacitado para desencadenar la cascada de señalización dentro de la célula. Al estar desactivada estas señales, se impide la iniciación de los mecanismos de proliferación, y se debilitan los mecanismos de angiogénesis y metástasis, promoviendo la apoptosis de la célula tumoral.

Fueron 13 años de estudios clínicos desde 1995 hasta 2008. Fue el año que se logró registrar por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. En estos años se

han realizado 5 ensayos clínicos fase I/II en Cuba, 2 ensayos clínicos fase II (uno en Cuba y otro en Canadá e Inglaterra), 1 fase III y 1 fase IV (ambos en Cuba), este último en la Atención Primaria de Salud, y forma parte del cuadro básico de medicamentos cubano desde el año 2014. Desde el 2015 es comercializada para ser usada como parte de la terapéutica oncoespecífica de segunda línea para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados.<sup>(5)</sup>

En un estudio realizado en 97 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en la provincia de Santiago de Cuba tratados con CIMAvax-EGF durante el periodo 2006-2013, determinó la supervivencia libre de progresión de dicha enfermedad. Para el estudio se agruparon en 2 grupos los que se encontraban en estadio IIIB y los que estaban en estadio IV, y se obtuvieron como resultados que el 35% de los pacientes en estadio IIIB y el 22,1% del estadio IV sobrevivieron en el primer año y que solo un 18,6% del estadio IIIB sobrevivieron a 3 años; de los pacientes de estadio IV no llegaron a sobrevivir los 2 años.<sup>(15)</sup>

Desde julio del 2006 hasta enero del 2012 se realizó un ensayo clínico fase III en 19 centros de investigaciones clínicas cubanas. Participaron un total de 405 pacientes positivos de histología a cáncer de pulmón de células no pequeñas donde se establecieron 2 grupos; uno de 240 que se les administró la vacuna y un grupo control de 135 pacientes. La vacunación por largo tiempo fue muy segura. La mayoría de reacciones adversas frecuentes fueron grado 1 o 2, dolor en el sitio de la inyección, fiebre, vómito, y el dolor de cabeza. La vacunación indujo anticuerpos anti-EGF y disminuyó concentración sérica EGF. Los pacientes vacunados tuvieron mayor tiempo de supervivencia que el grupo de control.<sup>(16)</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón de células no pequeñas constituye el cáncer de pulmón más común en la población. El CIMAvax-EGF contiene al factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, acoplado a la proteína transportadora P64k de *Neisseria meningitidis* y al adyuvante Montanide ISA 51. Esta vacuna terapéutica es inmunogénica

hacia el EGF, por lo que reduce sus concentraciones en sangre, inhibe la fosforilación del EGFR, detiene el ciclo celular de las células tumorales que lo sobreexpresan, ocurre la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis, que provocan la destrucción del tumor o simplemente, la detención de su crecimiento.

## Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al; National comprehensive cancer network. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015 May;13(5):515-24. PubMed PMID: 25964637.
2. Ettinger DS. Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares. Goldman L, Schafer AI. Cecil y Goldman: Tratado de Medicina Interna. T. 1. 24th ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1267-1275.
3. Socola F, Scherfenberg N, Raez LE. Therapeutic vaccines in non-small cell lung cancer. Immunotargets Ther. 2013 Sep 18;2:115-24. doi: 10.2147/ITT.S30813. eCollection 2013. Review. PubMed PMID: 27471692; PubMed Central PMCID: PMC4928356.
4. Zerecero O, Valle Mendiola A, Weiss Steider B, Soto Cruz I. El receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su relación con el cáncer. VERTIENTES Revista Especializada en Ciencias de la Salud [Internet]. 2012 [citado 12 Ene 2019];15(1): [aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2012/vre121b.pdf>
5. Fernández Ruiz DR, Cuevas Pérez OL. CIMAvax-EGF®: vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Rev Finlay [Internet]. 2017 Mar [citado 10 Ene 2019];7(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342017000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000100002&lng=es)

6. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de la Salud, 2017. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud; 2018.
7. Ministerio de Salud Pública. Dirección Provincial de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de la Salud; 2014. Sancti Spíritus: Dirección Provincial de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud; 2015.
8. Esquirol Causa J, Herrero Vila E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. Med Clin [Internet]. 2015 [citado 17 Ene 2019];145(7): [aprox. 16 p.]. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775314007350.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775314007350.pdf?locale=es_ES)
9. Cortez P, Torrente M. Interferencia del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y su utilidad como adyuvante en el tratamiento del cáncer avanzado de cabeza y cuello. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. [Internet]. 2014 [citado 18 Ene 2019]; 74(3):[aprox. 23 p.]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162014000300011&lng=en&nrm=i&tlng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162014000300011&lng=en&nrm=i&tlng=es)
10. Achell Nava L, Hierro Orozco S, Maya Talamastes EI. Manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2016 [citado 19 Ene 2019];15(1): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920115001406>.
11. Esteban Benjamín E. Dianas moleculares en cáncer de pulmón: estudio de la evolución de biomarcadores (EGFR y PI3K) asociada a tratamiento con inhibidores tirosina kinasa. [Tesis]. A Coruña: Universidad A Coruña; 2018 [citado 19 Ene 2019]. Disponible en: [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/20345/EstebanBenjamin\\_Esmeralda\\_TFM\\_2018.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/20345/EstebanBenjamin_Esmeralda_TFM_2018.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
12. Saavedra D, Crombet T. CIMAvax-EGF: A New Therapeutic Vaccine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Front Immunol. 2017 Mar 13;8:269. doi: 10.3389/fimmu.2017.00269. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28348561; PubMed Central PMCID: PMC5346887.
13. Taus Á. Toxicidad asociada a la inhibición de EGFR: revisión y aspectos clave del manejo de afatinib. Med Clin. 2016;146(1):30-5.
14. Clapé Laffita O, Landazuli Llagó S, Griñán Semaná DY. Aplicación de productos inmunoterapéuticos en ensayos clínicos oncológicos en Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 19 Ene 2019];21(3): [aprox. 20 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300010)
15. Martínez Fera F, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar de células no pequeñas en pacientes vacunados con CIMAvax-EGF. MEDISAN. [Internet] 2015 [citado 19 Ene 2019];19(12): [aprox. 21 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016000300007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300007)
16. Rodriguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2016 Aug 1;22(15):3782-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0855. Epub 2016 Feb 29. PubMed PMID: 26927662.

**Cita del artículo:**

Luna López AE. Características del CIMAvax-EGF como tratamiento efectivo contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas. INMEDSUR [Internet]. Mar-Jun 2019;2(1): 36-40