

Inmunoterapia pasiva en carcinoma de pulmón no microcítico:
Presentación de un caso
Passive immunotherapy in non-small lung carcinoma:
Presentation of a case

Lizeet López Díaz^{1*} y María Isabel Aldama Rodríguez²

¹Hospital General Docente Leopoldito Martínez. Mayabequé. Cuba.

²Hospital Clínico–Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

*lizeet18@nauta.cu

Caso clínico

Recibido: 12-12-2017

Aceptado: 20-04-2018

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, fumadora inveterada hasta la fecha de diagnóstico de la enfermedad. En noviembre del 2013, se presenta por haber tenido un cuadro de tos persistente, expectoración hemoptoica, dolor en hemitórax izquierdo y pérdida de peso de 8 kg. Fue valorada por servicio de Medicina Interna realizándose los estudios de una masa tumoral pulmonar; se diagnosticó un carcinoma de pulmón no células pequeñas, situado hacia lóbulo superior izquierdo con extensión a mediastino posterior que englobaba las estructuras vasculares y estaba asociado con engrosamiento pleural. La lesión invadía tercio inferior de la tráquea, carina y provocaba disminución de la movilidad de hemilaringe izquierda. Se valoró en consulta de oncología y se indicó tratamiento combinado de régimen quimio-radioterapia. Los estudios imagenológicos evolutivos evidenciaron respuesta objetiva al culminar el tratamiento, por lo que se inició inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal humanizado Nimotuzumab como tratamiento que se mantiene hasta la fecha de este reporte. Se destaca de forma positiva la mínima toxicidad presentada, la consolidación de la respuesta objetiva alcanzada después de la primera línea de tratamiento y la supervivencia libre de progresión hasta la actualidad, con óptima calidad de vida, manteniéndose asintomática, y conforme a la escala Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG.

Palabras clave: Cáncer de Pulmón de células no pequeñas, Nimotuzumab, Oncología, inmunoterapia, escala Eastern Cooperative Oncology Group.

Abstract

This case is the report of a 67-year-old female patient with a history of arterial hypertension, diabetes mellitus Type II, an inveterate smoker until the date of diagnosis of the disease. In November 2013 presented a persistent cough, expectoration of the hemoptysis, pain in left hemithorax and weight loss of 8 kg, she was assessed by the Internal Medicine department, performing studies of a pulmonary tumor mass; a non-small cell lung carcinoma located towards the left upper lobe was diagnosed with extension to the posterior mediastinum that encompassed the vascular structures associated with pleural thickening. The lesion invaded the lower third of the trachea, carina and caused a decrease in the mobility of the left hemilarynx. It was assessed in oncology consultation and combined treatment with chemo-radiotherapy regimen was indicated. Evolutionary

imaging studies showed an objective response at the end of the treatment, so immunotherapy was initiated with the humanized monoclonal antibody Nimotuzumab as a treatment that is maintained until the date of this report. The minimal toxicity presented was positively highlighted, the objective response reached after the first line of treatment and the progression-free survival to the present, with optimal quality of life, remained asymptomatic, Eastern Cooperative Oncology Group ECOG.

Key words: Lung Cancer, Non-Small-Cell, Nimotuzumab, Oncology, inumotherapy, Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Introducción

El cáncer de pulmón es la enfermedad maligna más común en el humano y es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo. Aproximadamente el 85 % de los pacientes de cáncer de pulmón se presentan con una histología de células no pequeñas. Debido a lo tardío del diagnóstico clínico, las dos terceras partes de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, siendo esta la principal razón por la que existe una tasa elevada de mortalidad por esta enfermedad; de ahí la necesidad de encontrar tratamientos más efectivos y menos tóxicos para esta afección que constituye un flagelo para la humanidad¹.

Aproximadamente 1,6 millones de nuevos casos por año se estiman en todo el mundo, falleciendo anualmente por esta enfermedad una mayor proporción de pacientes que de cáncer de mama, colorrectal y próstata juntos². En Cuba, desde 1958, el cáncer se encuentra entre las primeras tres causas de muerte; durante el 2013, con una tasa de 233 por cada 100.000 habitantes, Igualmente constituyó la primera causa de mortalidad, de ahí que en el país se trabaje intensamente en la prevención y control de las enfermedades malignas³.

De acuerdo al Anuario de Salud Pública 2014, en el año 2013, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes, por localizaciones de cáncer en las vías respiratorias (tráquea, bronquios y pulmón) en ambos sexos (masculino: 59,2 y femenino: 34,3) ocupó el primer lugar, seguida por la laringe, el esófago y las vías urinarias. La tasa de mortalidad por cáncer en tráquea, bronquios y pulmón, se incrementa con la edad presentando una tasa de 0,7 en el rango de edades de 29 a 39 años, 32,3 en el de 40 y 59 años, y continúa incrementándose a 253,6 de 60 a 79 años, llegando a ser de 473,5 en los casos con más de 80 años de edad, existiendo una relación demostrada con la exposición al humo de tabaco⁴.

Durante los últimos 30 años se ha incrementado el conocimiento acerca del rol del receptor factor del crecimiento epidérmico (EGFR) en el desarrollo de tumores malignos. Se encuentra sobre-expresado en la mayoría de los carcinomas: 80-100 % en carcinomas escamosos de cabeza y cuello; en 70-90 % de cáncer colorrectal, 40-60 % de carcinomas de pulmón de células no pequeñas, en el ha sido ampliamente estudiado como blanco para la terapia antitumoral⁵.

La desregulación provocada por la sobreexpresión de este receptor contribuye a numerosos procesos tumorigénicos tales como proliferación de la célula tumoral, resistencia a la apoptosis, angiogénesis, invasión y metástasis. En la clínica la sobreexpresión del EGFR está asociada a un mal pronóstico para aquellos pacientes cuyo tumor la expresa, así como resistencia a radio/quimioterapia. Debido al beneficio

potencial derivado de la inhibición de este receptor se han investigado y desarrollado numerosos fármacos que de forma específica bloquean a este receptor⁵.

El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (AcM HR3) obtenido, mediante técnicas de ingeniería genética que reconoce al EGFR con alta afinidad. Se demostró que el HR3 posee una potente actividad antitumoral, antiangiogénica y proapoptótica⁶.

El Nimotuzumab es capaz de mejorar los tratamientos actuales de pacientes con tumores de origen epitelial que tienen una alta expresión de receptor de EGF, entre los que se encuentran las principales localizaciones tumorales como el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de próstata, el cáncer cérvico-uterino, los tumores de cabeza y cuello, el cáncer de mama, así como otras localizaciones tumorales como los gliomas y los carcinomas renal, pancreático y de vejiga, entre otros⁶.

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada en fase de enfermedad localmente avanzada la cual presenta una supervivencia inesperada después de la primera línea de tratamiento al incorporar el Nimotuzumab como terapia de mantenimiento. El objetivo de este caso fue evaluar repuesta terapéutica y supervivencia en una paciente portadora de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Presentación del caso

Paciente femenina de 67 años de edad, fumadora inveterada con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus grado II controlada. Estudiado en noviembre de 2013 en el servicio de Medicina interna del Hospital AFC por presentar cuadro respiratorio caracterizado por tos persistente, expectoración hemoptoica, dolor en hemitórax izquierdo y pérdida de peso de 8 kg aproximadamente. Al examen físico, solo se constata en sistema respiratorio el murmullo vesicular disminuido en hemitórax izquierdo en el tercio superior, roncos diseminados en ambos campos pulmonares, con este cuadro clínico se decide su ingreso para estudio de un nódulo pulmonar.

Estudios de laboratorio

Hemograma y hemoquímica: dentro de parámetros normales.

Estudios imagenológicos

-Rx de Tórax PA:

Aumento de la densidad radiológica en el mediastino el cual en vista lateral ocupa un plano medio entreabriendo la carina principal, aorta alongada.

-Ultrasonido abdomen y pelvis:

A nivel del bazo se observa imagen nodular, bien definida baja ecogenicidad que mide 1,2x1,3cm, no adenopatías retroperitoneales, ni periaórticas, resto del abdomen sin alteraciones.

-TAC de Tórax simple y endovenoso

Se aprecia masa polilobulada en mediastino posterior que engloba las estructuras vasculares y bronquiales de 56x47x68mm en segmento ápico posterior de pulmón izquierdo con engrosamiento pleural.

-Broncoscopía:

Laringe: disminución de la movilidad de cuerda vocal izquierda.

Tráquea: infiltrada.

Árbol bronquial derecho: normal.

Árbol bronquial izquierdo: infiltración tumoral de todo el bronquio principal con trastorno de su arquitectura.

Cepillado bronquial (2013C-1140): Carcinoma no de células pequeñas con extensa necrosis.

Es remitida a Consulta Central de Pulmón del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR); se estadía como un T4N0M0 Etapa IIIB. Se decide tratamiento con quimioterapia esquema: Cisplatino: 100 mg/m²sc/d1 + Paclitaxel: 175mg/m²sc/d1 cada 21 días cumpliendo 4 ciclos más la radioterapia sobre el pulmón 60Gy.

Al culminar tratamiento oncoespecífico, en estudios evolutivos se evidencia respuesta parcial de la enfermedad motivo por el cual se discute el caso en colectivo y se decide el 07/03/2014 iniciar tratamiento con inmunoterapia con anticuerpo monoclonal Nimotuzumab, 200 mg EV, 6 dosis semanales, 6 dosis quincenales y posteriormente mensuales como terapia de mantenimiento hasta la actualidad. La paciente ha tenido una buena tolerancia al tratamiento con el anticuerpo monoclonal, dentro de los eventos adversos tenemos que presentó cuadros pseudo-gripales de aproximadamente dos días de duración que mejoran con medidas generales de tratamiento.

En julio 2014, presentó infección por Herpes Zóster por lo cual recibió tratamiento antiviral; la inmunoterapia fue diferida solamente una semana en espera de la recuperación, continuando con posterioridad con igual esquema. Se ha mantenido estable en su evolución clínica, pero con un aumento ligero del índice de masa corporal en relación al inicio del tratamiento. En septiembre de 2015 presentó trombocitopenia con valores de plaquetas en $112 \times 10^9/l$ y leucopenia 2.5×10^9 (toxicidad grado I) que motivó seguimiento por Hematología especial, se consideró relacionado con la administración del anticuerpo monoclonal. Estado actual (12 febrero de 2018) peso 92kg, asintomática al interrogatorio, Hemoglobina 106g/l, leucocitos 3.6×10^9 , plaquetas 150×10^9 .

Durante la administración del tratamiento se realizaron evaluaciones por estudios de imagen que demuestran una respuesta favorable.

Exámenes imagenológicos evolutivos de relevancia:

TAC Tórax EV (11/02/2014): imagen nodular de contornos irregulares en LSI, próxima a la pared costal que mide 41 x 26 mm, asociado a bulas. Hay engrosamiento pleuro-apical e imagen con tendencia nodular en el vértice derecho.

TAC Tórax EV (13/01/2015): Nódulo tumoral en la parte posterior del LSI que mide 32x21 mm con bulas de enfisema vecinas e imágenes de neumonitis radiógena más evidente en el LSI.

Ultrasonido de abdomen (21/03/2016): ambos riñones irregulares con parénquima afinado con discreto cambio en su ecogenicidad, resto sin alteraciones.

TAC tórax EV (24/03/2016): se aprecia atelectasia en LSI con engrosamiento pleural vecino, pequeñas adenopatías paratraqueales del mismo lado.

Rx. tórax AP y lateral izquierda (01/06/2017): radiopacidad homogénea que ocupa el vértice izquierdo.

Rx. tórax AP y lateral izquierda (actualidad): se observa un ensanchamiento del mediastino superior, no alteraciones pulmonares.

Exámenes complementarios de laboratorio

Solo se constataron cifras elevadas de creatinina como secuela de la nefrotoxicidad generada por la quimioterapia recibida. Resto dentro de parámetros aceptables.

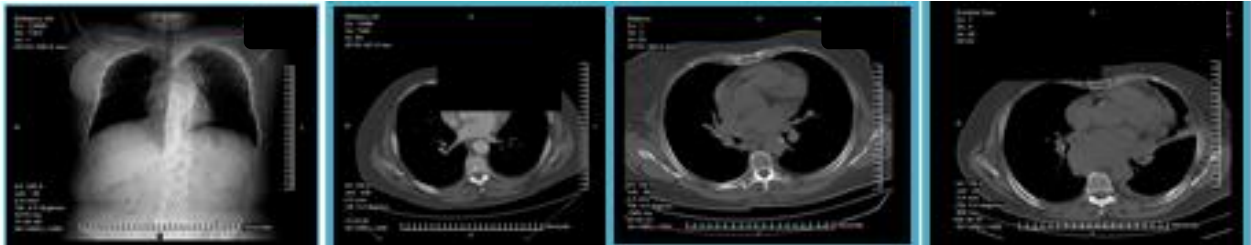


Figura 1. Imágenes de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de la evolución del caso.

Discusión

A pesar de los avances en la terapia antitumoral, los tumores de origen epitelial siguen siendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial por lo cual es necesario continuar realizando estudios para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento del CPNCP.

El HR3 humanizado como nueva droga anti-tumoral demuestra mejorar la calidad y esperanza de vida de pacientes con tumores de origen epitelial. Sólo existe 1 anticuerpo neutralizante del EGFR que se encuentra en fases avanzadas de ensayos clínicos. El C225, desarrollado por *Imclone Systems Inc., NY*, es un anticuerpo quimérico con afinidad similar al HR3, sin embargo resulta más tóxico y más inmunogénico que el HR3. El AcM C225 ha mostrado una severa toxicidad en piel en los ensayos clínicos realizados, lo que no ha ocurrido con el HR3, ni en Cuba ni en Canadá, lo que confiere ventajas farmacológicas^{7,8}.

Las mejores respuestas se obtienen en las metástasis del carcinoma de células pequeñas del pulmón (21 % a 76 %), el carcinoma de células no pequeñas de pulmón (27 % a 50 %) y el cáncer de mama (35 % a 60 %)⁹. Además, muestra un alto perfil de seguridad en el tratamiento de los pacientes, siendo muy bien tolerado en comparación con otras terapias oncoespecíficas y en comparación con las otras drogas que tienen como blanco al EGFR⁹.

El caso presentado y la evidencia revisada ponen de manifiesto la importancia del papel de los nuevos agentes dirigidos contra dianas moleculares, destacando la supervivencia libre de progresión, teniendo en cuenta que el pronóstico de supervivencia media en esta paciente es de 4,2 meses y que actualmente se encuentra con respuesta favorable, manteniéndose controlada su patología por aproximadamente 4 años.

Varios autores describen el desafío para el oncólogo clínico al enfrentar el tratamiento de una paciente con un caso semejante al mostrado en este estudio, con CPCNP, cuyo pronóstico es severo al diagnóstico. En las circunstancias descritas con este caso, la utilización de un agente con mínima toxicidad, que ha producido consolidación de la

respuesta a la terapia convencional, con supervivencia inesperada y calidad de vida, constituye una novedad en la terapéutica de esta entidad.

Conclusiones

El anticuerpo monoclonal Nimotuzumab como terapia de mantenimiento, después del tratamiento convencional fue una terapéutica segura y demostró un incremento de la respuesta. De igual manera, ha demostrado en otros casos ser una terapia útil para la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Así mismo, es importante el diagnóstico temprano y la búsqueda de nuevas alternativas menos invasivas.

Agradecimientos y conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés y agradecen al Hospital Hermanos Ameijeiras y al paciente por la colaboración para el reporte de este caso.

Referencias bibliográficas

1. Ramalingam S, Owonikoko TF, Khuri FR. Lung cancer: New Biological Insights and Recent Therapeutic Advances. *Ca Cancer J Clin* 2011;61:91-112.
2. Goldman L, Schafer, Al. *Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares*. 2013. Editorial Elsevier, Inc. España.
3. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. *Cáncer, prevención y control desde la atención primaria de salud*. Bibliomed. 2015 Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2014/12/bibliomed-enero-2015.pdf>
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. *Anuario Estadístico de Salud 2013*. La Habana 2014. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>
5. William Kell Boland, Beeb Gwyn. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. *Expert Opin. Biol. Ther*. 10.1517/14712590903220709©2009 informa UK Ltd 1471-2598
6. Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 23 (14): 3235-3242.
7. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2011; 13(6):506-13.
8. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 7(5):1204-12
9. Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 23 (14): 3235-3242.