

CONTROL DEL CÁNCER AVANZADO: LA RUTA HACIA LA CRONICIDAD

Agustín Lage Dávila y Tania Crombet Ramos

Resumen

En los últimos años se ha anunciado una tendencia hacia una disminución discreta en la mortalidad por cáncer ajustada por edad en algunos países. No obstante, las tasas de mortalidad cruda continúan aumentando, debido al cambio demográfico hacia una población envejecida. Las moléculas pequeñas de blanco celular específico y los productos biológicos recientemente incorporados al arsenal terapéutico, no son solamente nuevos medicamentos, sino también son las herramientas de una transición más fundamental: la transformación del cáncer, de una enfermedad rápidamente fatal en una condición crónica. Los anticuerpos y vacunas terapéuticas pueden usarse durante mucho tiempo, incluso más allá de la progresión de la enfermedad, y en los pacientes viejos, normalmente no susceptibles de recibir los tratamientos convencionales más agresivos. Sin embargo, esta transición a la cronicidad requerirá de nuevas guías para el desarrollo adecuado de este tipo de drogas, para las cuales la dosis óptima no es la dosis máxima tolerada, la farmacocinética no define el esquema de tratamiento y la reducción del tumor no se correlaciona bien con la supervivencia. El programa de inmunoterapia de cáncer del Centro de Inmunología Molecular (incluyendo varios anticuerpos monoclonales y vacunas terapéuticas) puede ilustrar los problemas a resolver, a nivel biológico y social, a lo largo de la ruta para transformar el cáncer avanzado en una enfermedad crónica, no transmisible, compatible con años de calidad de vida.

Palabras clave: Cáncer avanzado, tratamiento crónico, moléculas pequeñas, biotecnología.

Abstract

In the last years, a tendency has been announced toward a discreet decrease in the mortality for cancer adjusted by age in some countries. Nevertheless, the rates of raw mortality continue increasing, due to the demographic change toward an aged population. The small molecules of white cellular specific and the recently incorporate biological products to the therapeutic arsenal are not solely new medications, but they are also the tools of a more fundamental transition: the transformation of the cancer, of a quickly fatal illness in a chronic condition. The antibodies and therapeutic vaccines can be used during a lot of time, even beyond the progression of the illness, and in the old patients, usually not susceptible of receiving the most aggressive conventional treatments. However, this transition to the chronic will require of new guides for the appropriate development of this type of drugs, for which the good dose is not the tolerated maximum dose, the pharmaceutical kinetics it doesn't define the treatment outline and the reduction of the tumor is not correlated well with the

survival. The program of immune-therapy of cancer of the Center of Molecular Immunology (including several antibodies monoclonales and therapeutic vaccines) it can illustrate the problems to solve, at biological and social level, along the route to transform the cancer advanced in a chronic illness, not transferable, compatible with years of quality of life.

Keywords: Advanced cancer, chronic treatment, small molecules, biotechnology

Introducción: La carga creciente de cáncer avanzado

El control del cáncer es un objetivo que ilustra como pocos el papel de la ciencia en la sociedad. El avance hacia ese objetivo demanda tres características esenciales de la ciencia moderna: La primera es *la intensidad* de la creación científica, pues los mecanismos biológicos básicos de las neoplasias malignas son todavía poco conocidos. La segunda es *la capacidad de transitar* rápidamente del hallazgo científico a su transformación en tecnologías aplicables en la sociedad. La tercera es *la interdisciplinaridad* pues la intervención humana exitosa en el control del cáncer requerirá al mismo tiempo de hallazgos biológicos básicos, de desarrollos industriales para la producción de medicamentos, y de investigaciones sociales sobre la inserción de las nuevas tecnologías en las políticas de salud.

Durante décadas, la comunidad científica ha estado obsesionada con encontrar una cura para el cáncer. Las tecnologías terapéuticas modernas ciertamente han producido curaciones, sobre todo en los tumores diagnosticados en estadios tempranos y el porcentaje de tumores que puede diagnosticarse en etapas tempranas ha aumentado, tras la mejoría en las técnicas de diagnóstico.

Estos adelantos tecnológicos, junto con la disminución simultánea del hábito de fumar, se han empezado a traducir en los últimos 20 años, en una reducción ligera en las tasas de mortalidad ajustadas por edad en algunos países. Aunque el cuadro epidemiológico varía entre los diferentes países, las tendencias básicas se observan mejor donde están disponibles estadísticas en centenares de millones de habitantes. En los Estados Unidos de América (EUA) la mortalidad por todos los cánceres alcanzó un máximo en 1990 para los hombres y en 1991, para las mujeres, mostrando luego una tendencia decreciente de 1,3%/año para los hombres y 0,5%/año en las mujeres (1). En Europa, la tasa de mortalidad está decreciendo en algunos países, pero aumentando en otros (2).

Estas tendencias hacia la reducción de mortalidad por cáncer han emergido solamente en algunas naciones industrializadas. De los 7,9 millones de muertes por cáncer que ocurrieron a nivel mundial en 2007, 70% ocurrieron en países en vías de desarrollo, donde la mortalidad continúa aumentando, el cáncer se diagnostica tarde, y la tasa de supervivencia de cáncer es muy baja. No obstante, el hecho que la tasa de mortalidad de cáncer ajustada por edad para todos los tumores, y particularmente para algunos de ellos, esté disminuyendo en algunos países, muestra que esta meta es por lo menos técnicamente alcanzable.

Aunque estos logros han recibido gran publicidad y el optimismo es justificado, no debe olvidarse que lo que se ha logrado reducir es la tasa de mortalidad ajustada por edad y no la tasa de mortalidad cruda. La disminución ligera de la tasa de mortalidad por cáncer dentro de cada grupo de edad, se contrarresta por la tendencia demográfica a un aumento en el porcentaje de población en los grupos etarios más viejos. A nivel mundial, el número de muertes por cáncer continúa aumentando por año, después de haberse duplicado en los

últimos 30 años, y se espera que alcance los 17 millones en el 2030 (3). Cada año, mueren más personas de cáncer que de SIDA, tuberculosis y malaria, combinados.

El aumento en la esperanza de vida humana tiene un segundo efecto, menos notado, en la mortalidad por cáncer para el grupo de pacientes ya diagnosticados y aparentemente curados. Este efecto proviene del hecho de que la transición entre intervalo libre de enfermedad (después del tratamiento primario) y la enfermedad en progresión activa, tiene una cinética probabilística de primer grado (4). Con la reducción de mortalidad por otras causas, los pacientes tratados con éxito vivirán más tiempo, con una probabilidad constante de recaída.

Además de la mayor incidencia de cáncer avanzado, la tendencia hacia una supervivencia mayor después que la enfermedad se ha convertido en avanzada, causará un aumento en la prevalencia (la incidencia x la supervivencia) de los pacientes que viven con cáncer avanzado.

La conclusión global es que, a pesar de lo que podríamos mejorar, y debemos mejorar, en la prevención primaria y el diagnóstico temprano, debemos esperar una carga creciente de cáncer avanzado en el futuro cercano, que debe ser manejada por los sistemas de salud pública. Para estimar la magnitud de este desafío, las estadísticas importantes son la prevalencia y la tasa de mortalidad cruda, no la tasa ajustada por edad.

Otra dimensión del desafío es la prevalencia de co-morbilidades. La edad promedio del diagnóstico de cáncer está aumentando y se ha estimado que el 70% de todas las neoplasias ocurrirán en individuos de 65 años y más, en el 2030 (5). Dentro de este grupo etario, existe más de un 40% de probabilidad de que los pacientes tengan hipertensión arterial y otras enfermedades del corazón (6). Aproximadamente el 25% de los pacientes entre 65-69 años y el 50% de los pacientes entre 80-84 años, está afectado por dos o más condiciones crónicas de salud simultáneamente (6). Muchos de estos pacientes no serán elegibles para los tratamientos agresivos actuales considerados "estado del arte" en la oncología (7).

La evidencia emergente de una transición a la cronicidad

El uso de cifras globales de incidencia y mortalidad usualmente no permite apreciar la particular epidemiología de la enfermedad avanzada. La mejoría en la tasa de supervivencia global de los pacientes de cáncer refleja los efectos combinados del diagnóstico más temprano, de la mejor tecnología terapéutica para la enfermedad loco-regional y finalmente, del mejor resultado del tratamiento de la enfermedad avanzada. Las tendencias en las tasas de mortalidad por cáncer también mezclan el efecto de los cambios en la incidencia primaria, debido al cambio de prevalencia de algunos factores de riesgo como el hábito de fumar.

Hay escasos datos poblacionales sobre la supervivencia y la mortalidad, una vez que la enfermedad se ha convertido en sistémica. No obstante, aunque hay

un estancamiento terapéutico en algunos tumores, para otros, la supervivencia está aumentando dentro de este estadio del curso clínico.

Los datos recientes del Instituto Nacional de Cáncer de EUA (1) indican que para los cánceres ya diagnosticados con diseminación metastásica, la supervivencia a cinco años, es del 27% para el cáncer de mama, 28% para los tumores de cavidad oral y faringe, de 31% para el cáncer de ovario y del 32% para las neoplasias de próstata. Datos análogos en Cuba muestran supervivencias a cinco años del cáncer avanzado, de 30% para el cáncer de mama, de 32% para el cáncer de cuerpo uterino, de 24% para los tumores de cavidad oral y de 20% para el cáncer de colon (8-10). Un cuadro similar emerge para los tumores recurrentes de la mama. Un estudio de cinco cohortes sucesivas de pacientes que recurrieron en 1974, 1980, 1985, 1990 y 1995 muestra una tendencia continua al incremento de supervivencia (11,12).

Estas tendencias en el incremento de la supervivencia del cáncer avanzado, no contienen los efectos de los avances en la prevención primaria, el diagnóstico temprano o el tratamiento de la enfermedad loco-regional. Ellos deben interpretarse como mejoras en el tratamiento sistémico de la enfermedad diseminada. Por otra parte, el aumento de la supervivencia global de pacientes con leucemia, linfoma, cáncer testicular y cáncer de mama en estadio II-III, no es atribuible al diagnóstico más temprano sino a las tecnologías terapéuticas (incluyendo las técnicas de estratificación según factores pronósticos).

Con las terapias modernas, muchos pacientes tienen más probabilidad de morir con cáncer, que de morir de cáncer.

La transición de una enfermedad rápidamente fatal a una condición crónica, compatible con muchos años de calidad de vida, no es nueva en la historia de la medicina. Es exactamente lo que sucedió con la Diabetes Mellitus, después del descubrimiento de insulina en 1921. Descrita inicialmente como una forma de muerte, más que como una enfermedad crónica, el tratamiento con insulina permitió hacia la mitad del siglo XX, la extensión de la supervivencia. Un grupo de avances tecnológicos (la insulina lenta, las drogas orales, los glucómetros portátiles, y los sensibilizadores de insulina) repercutió en que en 1993, el informe del ensayo "Control de la diabetes y sus complicaciones" demostrara que la terapia mantenida retarda el inicio y la progresión de las complicaciones a largo plazo en los individuos con Diabetes tipo 1 (13).

Podrían describirse historias análogas para las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia renal, las enfermedades respiratorias crónicas y otras condiciones, que al igual que el cáncer avanzado, no pueden curarse, pero pueden controlarse durante muchos años. El blanco principal de la intervención humana inteligente en las enfermedades crónicas no transmisibles, no es la curación, sino el control, entendido como enlentecimiento de la progresión y la prevención o retraso de complicaciones.

Construyendo las herramientas: El papel de los biológicos y las moléculas pequeñas

¿Cuáles podrían ser las herramientas de esa intervención? La quimioterapia citotóxica representó un adelanto mayor en el tratamiento de cáncer. Introducida hacia la mitad del siglo XX, a través de los agentes alquilantes y anti-metabolitos de primera generación, la quimioterapia, se ha enriquecido a lo largo de seis décadas con un arsenal creciente de nuevas drogas antitumorales, de combinaciones de drogas y de tratamientos de apoyo para paliar las toxicidades. La quimioterapia hizo una contribución mayor a la tasa de curación de las neoplasias hematológicas, del cáncer del testicular y algunos otros, y contribuyó al aumento de supervivencia en muchos otros tumores. Pero para que este incremento en supervivencia se pueda traducir en reducción de la tasa de mortalidad, la mejoría debe ser lo suficientemente grande como para permitir la intervención de otras causas de muerte. Más aún, este efecto prolongado, requeriría de tratamientos crónicos que no pueden hacerse con la quimioterapia citotóxica.

Con la excepción de los tratamientos hormonales para el cáncer de mama y de próstata, al arsenal terapéutico de la oncología médica le han faltado, hasta hace muy poco, drogas de baja toxicidad para el uso prolongado.

Este panorama está cambiando tras dos adquisiciones mayores: las moléculas pequeñas de blanco específico, y los productos biológicos. Ambos, los inhibidores pequeños específicos y los biológicos han mostrado actividad en combinación con la quimioterapia y la radioterapia pero también como monoterapia. La adicción de las células neoplásicas a algunos oncogenes es a veces tan fuerte, que la inactivación corta de un solo oncogen puede causar una respuesta dramática y sostenida. El gran desafío consiste en identificar la población de pacientes que puede ser susceptible a cada tratamiento, con una prueba diagnóstica simple.

Aunque existe una gran superposición entre las moléculas pequeñas y los biológicos, aquí los discutiremos de forma separada, en aras de lograr mayor claridad.

La primera ola de mejoras terapéuticas vino de la introducción de pequeñas moléculas, cuyos blancos son receptores intracelulares específicos. Estas pequeñas moléculas han tenido un impacto considerable en el tratamiento de algunas neoplasias tales como los tumores del estroma gastrointestinal, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma renal. Para la leucemia mieloide crónica o el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), el imatinib (Gleevec), un inhibidor tirosina-kinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, KIT y de la oncoproteína BCR-ABL (14,15), es muy eficaz en el control a largo plazo de la enfermedad. Sunitinib (Sutent) y sorafenib (Nexavar) son inhibidores pequeños del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas, de C-Kit y otros. La actividad antitumoral se ha demostrado en el carcinoma renal para el sunitinib como el tratamiento de primera línea y para el sorafenib, como terapia de segunda línea. Además, el sunitinib es usado como terapia de

segunda línea para los pacientes con GIST que muestren resistencia al imatinib. El sorafenib ha producido además una prolongación significativa de supervivencia en los pacientes con carcinoma hepatocelular (16). Aún más, otros dos agentes se han aceptado como tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas: erlotinib (Tarceva) y gefitinib (Iressa), y pueden producir una respuesta dramática en aquellos pacientes con mutaciones activadoras del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (17,18).

La segunda ola de mejoras terapéuticas proviene de lo que se llamó la Revolución de la Biotecnología. El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, la fermentación moderna a gran escala y las técnicas de purificación, nos han permitido obtener y producir moléculas biológicas con la misma pureza, escalabilidad y reproducibilidad de los fármacos de la química sintética. La diversidad potencial de moléculas biológicas es sorprendente. Sólo en los anticuerpos, un ser humano puede tener más de mil millones de moléculas diferentes, y la introducción de mutaciones puntuales a voluntad, podría aumentar esa cifra incluso en varios órdenes de magnitud. Las aplicaciones farmacéuticas potenciales son muy diversas, pero hasta hora, el blanco principal de biotecnología ha sido el tratamiento de cáncer.

Empezando con el Interferón alfa, registrado en 1995 para el melanoma maligno, 16 productos biológicos han entrado hasta ahora en el mercado para el tratamiento de cáncer, incluyendo 10 anticuerpos monoclonales (19), y la primera vacuna terapéutica para el cáncer de próstata en 2010 (20).

El último estudio publicado por la Asociación Norteamericana de Fabricantes Farmacéuticos, muestra que existen 633 productos biológicos terapéuticos en desarrollo. De éstos, 254 fármacos están en desarrollo para el tratamiento del cáncer, incluyendo 109 anticuerpos monoclonales y 63 vacunas (21).

Asumiendo que simplemente un tercio de estas drogas entre en el mercado, podríamos esperar más de 80 nuevos biológicos registrados para el tratamiento del cáncer en el futuro cercano. (21)

Actualmente los anticuerpos monoclonales que reconocen como blanco a la molécula CD20 (rituximab), el receptor de factor de crecimiento epidérmico (cetuximab), el receptor Her-2 (trastuzumab), y el factor crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab), ya están entre las 10 drogas más vendidas. (22)

La contribución de los anticuerpos monoclonales al tratamiento de cáncer no consiste sólo en que incrementan el arsenal terapéutico. Ellos son también un tipo diferente de droga. Sus toxicidades (aunque no inexistentes) son mucho menores que las de los citostáticos clásicos, y hay evidencia de beneficio de su uso prolongado, incluso más allá de la progresión de la enfermedad (23,24).

Los anticuerpos también pueden usarse en pacientes ancianos o frágiles que son incapaces de tolerar la quimioterapia. Éstas precisamente son las propiedades requeridas para que una herramienta terapéutica pueda

instrumentar la transición del cáncer avanzado hacia una enfermedad crónica. Más aún, existe un gran potencial para combinar anticuerpos monoclonales y vacunas con la quimioterapia convencional y con regímenes de radioterapia.

Al principio se consideraba que la quimioterapia y la inmunoterapia eran incompatibles, debido al efecto inmunosupresor de las drogas citotóxicas. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que la quimioterapia puede estimular la inmunidad antitumoral a través de mecanismos diversos tales como la inducción de apoptosis inmunogénica, la apertura del espacio homeostático (linfopenia) para la expansión de los clones de linfocitos antitumorales, y la inhibición de los lazos de regulación del sistema inmunológico (células T reguladoras y células mieloides supresoras) (25-27). Las combinaciones de productos biológicos con algunas quimioterapias a dosis bajas, también podrían evaluarse como regímenes terapéuticos para uso crónico (28,29).

Usando las herramientas: El cambio de paradigma en la investigación clínica

El viejo paradigma, ampliamente aceptado, para el desarrollo de las drogas en oncología, se basaba en la experiencia de los agentes citotóxicos clásicos. Los conceptos actualmente aceptados en la quimioterapia se construyeron en los años setenta, basados en experimentos con tumores trasplantables en ratones y en las experiencias tempranas de los ensayos clínicos exitosos, principalmente en las neoplasias hematológicas. Estos conceptos se extendieron después a los tumores sólidos, pero sin el mismo éxito. La mayoría de los farmacólogos de cáncer aceptarían que la actividad antitumoral se relaciona con la toxicidad y por consiguiente, que los tratamientos deben escalarse hasta la dosis máxima tolerable (que se define en los ensayos clínicos Fase I); que la farmacocinética es importante para decidir el esquema óptimo; que una droga activa debe producir una reducción rápida del tumor; que la tasa de respuesta es un predictor de supervivencia; y que la progresión del tumor indica el fracaso del tratamiento. Sin embargo, las características únicas de las moléculas pequeñas de blanco específico y los productos biológicos desafían estos dogmas y demandan de nuevas pautas para el desarrollo clínico. Para estas nuevas drogas, la dosis óptima biológica puede ser muy inferior a la dosis máxima tolerable, los mecanismos de acción pueden ser indirectos y por consiguiente no directamente relacionados con la farmacocinética, el efecto en la supervivencia puede verse sin la reducción del tumor, ser diferido en el tiempo y continuar más allá de la progresión. En consonancia, un nuevo paradigma está surgiendo después de la introducción de estas nuevas moléculas en la clínica (30-33). El paradigma emergente establece la búsqueda de la dosis óptima biológica en ensayos de prueba de principio de acuerdo a "endpoints" biológicos o biomarcadores predefinidos; seguidos por la evaluación de eficacia en un ensayo aleatorizado con tratamiento prolongado y supervivencia como objetivo principal. Los ensayos de eficacia podrían evaluar directamente combinaciones de drogas y el plan de análisis estadístico debe prever la posibilidad de una separación diferida de las curvas de supervivencia.

El desarrollo de fármacos según el paradigma precedente de los citostáticos, tiene otras limitaciones. Según las estadísticas, solo entre el 2% y 3% de los pacientes de cáncer se incluyen en los ensayos clínicos (34). Esta inclusión no es representativa de la población general, porque los ensayos clínicos imponen criterios de la inclusión muy restringidos. Los pacientes más viejos están pobremente representados en los ensayos. Por ejemplo, aproximadamente dos tercios de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas son mayores de 65 años, y casi 50% son mayores de 70 años. En un metanálisis de los pacientes reclutados en los ensayos clínicos, sólo 17% tenían más de 70 años (35).

Como consecuencia, los resultados de los ensayos clínicos podrían no ser reproducibles en la población real de pacientes de cáncer (36,37). Los ensayos clínicos aleatorizados contienen un criterio de validación interna, pero si el balance de riesgo/beneficio puede extrapolarse a la población general, es algo que aún se desconoce. Los ensayos poblacionales bien diseñados proporcionarán las únicas evidencias con relación a la generalización y los beneficios sociales del tratamiento, en el mundo real. Considerado su perfil único de toxicidad, sería factible conducir ensayos poblacionales con pequeños inhibidores o productos biológicos.

Estudio del caso: el programa de inmunoterapia del CIM

No existen muchas instituciones que realicen investigación básica de inmunología, ensayos clínicos y que fabriquen productos biotecnológicos al mismo tiempo. No existen muchas instituciones que posean simultáneamente anticuerpos monoclonales y vacunas terapéuticas propietarias. El Centro de Inmunología Molecular (CIM) es una de ellas. Es una organización de 1 000 trabajadores situada en el polo científico del oeste de la Habana (38). La amplitud del programa del CIM, sus vínculos estrechos con el Programa Nacional de Cáncer, y la prioridad simultánea dada en Cuba al desarrollo de la atención primaria de salud y a la industria biotecnológica (38), crean una perspectiva favorable para evaluar cómo la biotecnología pudiera ser un instrumento en la transformación del cáncer avanzado en una enfermedad crónica, y permiten apreciar el balance actual de oportunidades y problemas.

En sus 15 años de funcionamiento, el CIM ha construido una carpeta de 24 proyectos, incluyendo moléculas biosimilares como la eritropoyetina recombinante, el factor estimulante de colonias granulocíticas, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y anti-HER2, junto con anticuerpos monoclonales propietarios y vacunas de cáncer.

La nueva carpeta de productos en desarrollo, aunque diversa, se concentra alrededor de tres blancos principales: el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los gangliósidos de la membrana celular y los lazos de regulación del sistema inmunológico.

Dos de los productos propietarios ya han transitado a través de los ensayos clínicos y han recibido registro en varios países: el anticuerpo monoclonal humanizado anti-EGFR Nimotuzumab (39-41) y la vacuna terapéutica basada

en EGF recombinante: CimaVax-EGF (42,43). Dos anticuerpos monoclonales propietarios, el 14F7, un anticuerpo anti-gangliósido (44) para el cáncer de mama y el anticuerpo anti-CD6 (itolizumab) para las enfermedades autoinmunes (45), junto a dos nuevas vacunas terapéuticas, la vacuna de N-Glicolil GM3 para el cáncer de mama (46) y el anticuerpo anti-idiotípico racotumumab para el cáncer de pulmón, están actualmente en ensayo clínico (47).

El desarrollo de estos productos ha seguido el paradigma clásico de farmacología pre-clínica, los ensayos clínicos Fase I-II-III y la autorización regulatoria. Sin embargo, la experiencia clínica con estos productos ilustra tres conceptos fundamentales que son clave para la transición de cáncer avanzado en una enfermedad crónica: el uso prolongado, las combinaciones, y el uso en el sistema de atención primaria de salud.

El anticuerpo monoclonal humanizado Nimotuzumab ha mostrado actividad antitumoral (en combinación con radioterapia o quimioradioterapia) en tumores de cabeza y cuello (40, 41,48), de cerebro (49,50) y en cáncer de esófago (resultados no publicados). Actualmente se evalúa en 25 ensayos clínicos en otras localizaciones tumorales, en 12 países. Tiene muy buen perfil de seguridad, básicamente desprovisto de la toxicidad cutánea que constituye la toxicidad limitante para otros agentes anti-EGFR (51,52). Esta propiedad ha permitido el uso prolongado del Nimotuzumab, incluso en la población pediátrica. Más de 450 pacientes han recibido el tratamiento quincenal durante un año o más, y 135, por más de dos años. Se ha encontrado la misma frecuencia de eventos adversos relacionados (toxicidad grado 1 o 2, en 15-20% de los pacientes) tras las primeras dosis del monoclonal que después de un año de tratamiento, lo que indica ausencia de toxicidad acumulativa.

La vacuna terapéutica CimaVax-EGF ha mostrado ventaja de supervivencia en los tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas. El efecto en la supervivencia se correlaciona con la respuesta inmune anti-EGF, y con la disminución de la concentración sérica del EGF circulante (43). La inmunogenicidad se incrementa con el tratamiento combinado, antes y después de la quimioterapia (53).

Una vez más, la vacunación prolongada fue muy bien tolerada. Más de 50 pacientes de cáncer de pulmón avanzado han recibido inmunizaciones mensuales por más de 1 año, sin evidencias de toxicidad acumulativa. Más aún, la vacunación crónica aumenta la probabilidad de obtener altos títulos de anticuerpos anti-EGF, respuesta que se correlaciona con la supervivencia (54).

El uso prolongado de anticuerpos y vacunas es compatible con la administración en la atención primaria de salud. Recientemente se inició un programa de cuidados continuos en policlínicos seleccionados, para el tratamiento del cáncer de pulmón después del fin o el fracaso de la quimioterapia de primera línea. Este programa integra la inmunoterapia, el apoyo nutricional y el manejo del dolor.

Los obstáculos a lo largo de la ruta

La ruta para convertir el cáncer avanzado en una enfermedad crónica compatible con años de calidad de vida, usando las herramientas de la biotecnología, enfrentará obstáculos a tres niveles. Dos de ellos son operacionales. El tercero tiene raíces en la biología básica de la interacción entre el sistema inmune y el tumor.

El primer problema operacional es cómo preparar al Sistema de Salud para manejar eficazmente un número creciente de pacientes con cáncer avanzado, que requerirán asistencia compleja y prolongada, pero cuyo tratamiento será ambulatorio y donde el paciente estará socialmente integrado. La mayoría de los sistemas modernos de salud pública surgieron en el momento donde los desafíos a enfrentar eran el control de las enfermedades infecciosas y el cuidado materno-infantil. No están bien preparados para el manejo de las enfermedades crónicas (55,56). En el control de las enfermedades infecciosas y la reducción de mortalidad infantil, hay un grupo reducido de intervenciones protagónicas que producen un impacto mayor a nivel poblacional (las vacunaciones preventivas, los antibióticos, el parto institucional, la lactancia materna, la seguridad del agua, la disponibilidad de tratamientos de rehidratación). El control de las enfermedades crónicas no transmisibles por otro lado, requiere de intervenciones largas y complejas, que incluyen componentes diversos, ninguno de los cuales por separado produce gran impacto (57). En el caso particular del cáncer avanzado, deben integrarse las drogas antitumorales con los cuidados paliativos que incluyen el apoyo nutricional y el manejo de dolor (58). Aproximadamente 60% de los pacientes con cáncer avanzado experimentan algún tipo de disfunción así como dolor, de moderado a severo, que requiere el uso de opiáceos. Si las nuevas drogas antitumorales retardan la progresión de la enfermedad y prolongan la supervivencia, entonces, la mejoría en la calidad de vida, se vuelve la meta más importante.

Se necesitará un nuevo tipo de investigación médica, que va más allá de la metodología del ensayo clínico convencional, que permita evaluar el impacto en la supervivencia y calidad de vida, de varias intervenciones simultáneas, en forma de “paquete”, en poblaciones de pacientes no seleccionadas.

El segundo problema operacional radica en la fabricación y el costo. El uso crónico de biológicos en muchos pacientes en el nivel de atención primaria es imposible con los costos actuales, que se contrastan con la preocupación mundial en la escalada de los gastos de salud (59,60). Un componente mayor de este problema, que va más allá del alcance de este artículo, es la economía de la salud, y el debate actual sobre “quién” paga por “que”. Otro componente es la capacidad industrial. Los anticuerpos monoclonales (y también algunas vacunas) se producen a través de la fermentación en células de mamífero, una tecnología que exige de grandes inversiones. Solamente para los anticuerpos más usados en la actualidad (anticuerpos anti-CD20, anti-EGFR, anti-HER2 y anti-VEGF) a las dosis y esquemas de hoy, y teniendo en cuenta la prevalencia de sus indicaciones, puede calcularse una demanda de al menos 2 kg por millón de habitantes. Esto se traduce en una demanda mundial de más de

10 000 kg de anticuerpos monoclonales, sólo para el tratamiento de cáncer (no incluyendo otros usos como las enfermedades autoinmunes). La capacidad industrial instalada en los pocos países que usan esta tecnología es actualmente de menos de 3 000 kg. Se requerirán inversiones industriales grandes o incrementos mayores en la eficiencia del proceso productivo, o ambas.

Más allá de estos obstáculos operacionales, hay también varios problemas de la biología básica, que deben ser abordados. Tres de ellos serán mencionados aquí: el primero es el tamaño y la duración de la respuesta inmune. El sistema inmunológico ha sido seleccionado por la evolución para una respuesta rápida pero de corta duración frente al patógeno invasor. Está dotado de mecanismos diversos para la contracción programada de la respuesta inmune. Las vacunas terapéuticas de cáncer demandarán la persistencia prolongada de células efectoras inmunológicas. Probablemente, también se necesitará la presencia prolongada de células efectoras de la respuesta inmune, para el tratamiento con anticuerpos monoclonales, cuya actividad antitumoral puede depender parcialmente de la movilización de la inmunidad celular (61). La inmunoterapia crónica necesitará la combinación de los anticuerpos monoclonales y las vacunas terapéuticas con drogas que actúen en los lazos reguladores redundantes del sistema inmunológico. Varios ensayos clínicos de este tipo de combinación ya están disponibles en la literatura (62,63).

El segundo problema es la senescencia. La especie del Homo-sapiens evolucionó durante 150 000 años en un ambiente de alta mortalidad. La esperanza de vida actual mayor de 70 años es un rasgo de los últimos 200 años de nuestra existencia. De hecho, la esperanza de vida humana ha estado por debajo de 30 años para más del 99% del tiempo que nuestra especie ha vivido en este planeta (64). Esto significa, que la selección natural, basada en desempeño reproductor, no ha fijado rasgos genéticos que aseguren la salud después de la vida reproductiva, precisamente durante el período de mayor incidencia de cáncer. Es más, la evolución podría fijar genes que protegen la vida temprana pero que resultan deletéreos después, como aquéllos que condicionan la inflamación sistémica en el sistema inmunológico senescente (64). La inmunoterapia crónica para los pacientes ancianos con cáncer avanzado debe incluir intervenciones terapéuticas sobre el proceso de inmunosenescencia. Varias alternativas están emergiendo de la investigación en animales de laboratorio (65), pero ninguna ha transitado a la clínica aún.

El tercer problema es la complejidad. El sistema inmunológico es una red de miles de moléculas y células diferentes, interactuando entre ellas. Complejidad significa que no se puede predecir el comportamiento del sistema, a partir del comportamiento de cualquiera de sus componentes por separado. Éste es un desafío mayor para el desarrollo de combinaciones terapéuticas. Disponer de docenas de anticuerpos y vacunas de cáncer (como seguramente ocurrirá), representa la posibilidad de realizar centenares de combinaciones y esquemas diferentes que son simplemente imposibles de evaluar empíricamente, uno por uno, en los ensayos clínicos. Adicionalmente, las moléculas biológicas podrían tener roles duales, siendo inmunoestimulantes en algunos contextos e inmunosupresores en otros, como ya se ha demostrado para la interleukina-2 y

el factor estimulante de colonias granulocíticas (66,67). Se necesitará un marco teórico que guíe el diseño de combinaciones terapéuticas, teoría que aún no está disponible.

Conclusiones: De la “prueba de concepto” al impacto en la salud pública

La supervivencia de los pacientes con cáncer en todos los estadios está mejorando a nivel poblacional. Se estima que en EUA, la tasa de supervivencia a 5, 10 y de 20-años para todos los tipos de cáncer es de 63%, 57% y 51%, respectivamente (1). En Europa, un estudio en tres millones de pacientes de cáncer diagnosticados en el período 1995-99, mostró una tasa relativa de supervivencia a 5-años de 46% para los hombres y 58% para las mujeres (68).

En Cuba, la tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de mama, colon y próstata, se ha estimado en 84%, 60% y 69%, respectivamente (8,9). Más aún, para algunos tumores, la supervivencia de los pacientes con cáncer recurrente o diseminado también está mejorando. En los ensayos clínicos, las moléculas pequeñas de blanco específico y los productos biológicos han producido ventaja de supervivencia en varios tumores, y la toxicidad baja de estos tratamientos permite su uso por períodos prolongados, incluso más allá de la progresión de la enfermedad. Están ahora disponibles tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio y control de los síntomas.

Estos datos proporcionan la evidencia preliminar de que el cáncer avanzado puede transformarse en una enfermedad crónica, susceptible de ser controlada.

Las moléculas pequeñas y los biológicos pueden convertirse en las herramientas nuevas y valiosas para reforzar la transición del cáncer avanzado a la cronicidad. Para implementar esta potencialidad, es necesario vincular las nuevas herramientas con los nuevos conceptos. En términos prácticos, esta vinculación demandará de un marco regulador permisivo para la evaluación directa de las combinaciones terapéuticas y para la evaluación de los efectos diferidos en la supervivencia; la re-evaluación sistemática de los nuevos tratamientos en estudios poblacionales (raramente patrocinados por la industria), enriquecidos en los subgrupos de los pacientes ancianos y frágiles (raramente incluidos en los ensayos), que sean más representativos de la población real de pacientes.

Hay un largo camino a recorrer entre la prueba de concepto y el impacto en la salud de la población. Los pasos siguientes, como se ha discutido en esta revisión, dependerán de:

- La aceptación de un nuevo paradigma de la investigación clínica (con sus implicaciones regulatorias), para acelerar el registro de nuevas drogas, particularmente para la inmunoterapia de cáncer.
- La mejora en los procesos industriales de los productos biológicos para garantizar su disponibilidad y costos más bajos.
- El entrenamiento de las instituciones de atención primaria de salud, para usar los productos biológicos y las moléculas inhibidoras pequeñas por

tiempo prolongado, y para evaluar su impacto en el contexto de intervenciones sanitarias complejas, incluyendo el apoyo nutricional y las intervenciones en calidad de vida.

- La evaluación clínica de combinaciones de drogas, sabiamente diseñadas en base a los mecanismos de acción diversos de las nuevas moléculas.
- Los resultados de la investigación básica, que proporcionen las herramientas para intervenir en los circuitos reguladores redundantes del sistema inmunológico.
- La identificación de un grupo simple de pruebas diagnósticas para personalizar el uso de las moléculas pequeñas o los productos biológicos en los pacientes individuales.
- La evaluación de la calidad del manejo del cáncer avanzado, a nivel poblacional, estrechando las diferencias entre lo que debe hacerse y lo que realmente se hace.

En el cáncer avanzado, el camino a la cronicidad será largo aún, pero ya existe bastante conocimiento acumulado para dibujar el mapa de la ruta.

Referencias

- (1) Jemal, A.; Siegel, R.; Xu, J.; Ward, E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010, 60, 277-300.
- (2) Ferlay, J.; Parkin, D.M.; Steliarova-Foucher, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur. J. Cancer* 2010, 46, 765-781.
- (3) Breakaway: The Global Burden of Cancer: Challenges and Opportunities; Economist Intelligence Unit: London, UK, 2009; pp. 1-73.
- (4) Lage, A.; Pascual, M.R.; Pérez, R. Estudios sobre el pronóstico del cáncer mamario. Análisis de las curvas de mortalidad y recaída en el cáncer de mama. *Rev. Cub. Oncol.* 1986, 2, 21-29.
- (5) Balducci, L.; Ershler, W.B. Cancer and ageing: A nexus at several levels. *Nat. Rev. Cancer* 2005, 5, 655-662.
- (6) The World Health Report 2008: Primary Health Care Now More Than Ever; World Health Organization: Geneva, Switerland, 2008; pp. 1-119.
- (7) Ramsey, S.D.; Howlader, N.; Etzioni, R.D.; Donato, B. Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: Evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 4971-4878.
- (8) Fernández L; Graupera M.; Galan Y.; Lezcano M.; Martin A.; Camacho R. Cancer survival in Cuba. *IARC Sci. Publ.* 1998, 145, 51-59.
- (9) Graupera, M.C.; Jiménez P.J.; Martín A.A.; Galán, Y; Fernández, L.M.; Sankaranarayanan, R. Trends in survival rates of cancer in Cuba. *Eur. J. Epidemiol.* 1999, 15, 521-528.
- (10) Alonso, E.D.; Jo, A.H.; Galán, Y. The burden of disease from cancer in Cuba, 1990–2002. *Rev. Panam. Salud. Publica.* 2009, 26, 412-418.
- (11) Brenner, H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: A period analysis. *Lancet* 2002, 360, 1131-1135.
- (12) Giordano, S.H.; Buzdar, A.U.; Smith, T.L.; Kau, S.W.; Yang, Y.; Hortobagyi, G.N. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004, 100, 44-52.
- (13) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 977-986.
- (14) Marin, D. Current status of imatinib as frontline therapy for chronic myeloid leukemia. *Semin. Hematol.* 2010, 47, 312-318.
- (15) Cirocchi, R.; Farinella, E.; La Mura, F.; Cavaliere, D.; Avenia, N.; Verdecchia, G et al. Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced

gastrointestinal stromal tumor: A systematic review. *Tumori* 2010, 96, 392-399.

- (16) Sulkes, A. Novel multitargeted anticancer oral therapies: Sunitinib and sorafenib as a paradigm. *Isr. Med. Assoc. J.* 2010, 12, 628-632.
- (17) Caponi, S.; Vasile, E.; Ginocchi, L.; Tibaldi, C.; Borghi, F.; D'Incecco, A.; et al. A. Second-line treatment for non-small-cell lung cancer: One size does not fit all. *Clin. Lung. Cancer* 2010, 11, 320-327.
- (18) Laack, E.; Sauter, G.; Bokemeyer, C. Lessons learnt from gefitinib and erlotinib: Key insights into small-molecule EGFR-targeted kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, 69, 259-264.
- (19) Weiner, L.M.; Surana, R.; Wang, S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2010, 10, 317-327.
- (20) Kantoff, P.W.; Higano, C.S.; Shore, N.D.; Berger, E.R.; Small, E.J.; Penson, D.F.; et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 411-422.
- (21) 2008 Report: Medicines in Development. Biotechnology; Pharmaceutical research and Manufacturers of America: Washington, DC, USA, 2004; pp. 1-60.
- (22) Monoclonal Antibodies: 2009 Update; Datamonitor: London, UK, 2009; pp. 1-243; Product code DMHC2579.
- (23) Mannocci, A.; De Feo, E.; de Waure, C.; Specchia, M.L.; Gualano, M.R.; Barone, C.; Ricciardi, W. et al Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: A systematic review of published studies. *Tumori* 2010, 96, 385-391.
- (24) Kozloff, M.F.; Berlin, J.; Flynn, P.J.; Kabbinavar, F.; Ashby, M.; Dong, W. et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: Results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology* 2010, 78, 329-339.
- (25) Moschella, F.; Proietti, E.; Capone, I.; Belardelli, F. Combination strategies for enhancing the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2010, 1194, 169-178.
- (26) Richards, L. Chemotherapy. Conventional chemotherapy boosts the effect of cancer vaccines. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010, 7, 297.
- (27) Emens, L.A. Chemoimmunotherapy. *Cancer J.* 2010, 16, 295-303.
- (28) Chen, C.A.; Ho, C.M.; Chang, M.C.; Sun, W.Z.; Chen, Y.L.; Chiang, Y.C.; et al. Metronomic chemotherapy enhances antitumor effects of cancer vaccine by depleting regulatory T lymphocytes and inhibiting tumor angiogenesis. *Mol. Ther.* 2010, 18, 1233-1243.

- (29) Ghiringhelli, F.; Menard, C.; Puig, P.E.; Ladoire, S.; Roux, S.; Martin, F et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007, 56, 641-648.
- (30) Hoos, A.; Parmiani, G.; Hege, K.; Sznol, M.; Loibner, H.; Eggermont, A et al; Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J. Immunother.* 2007, 30, 1-15.
- (31) Finke, L.H.; Wentworth, K.; Blumenstein, B.; Rudolph, N.S.; Levitsky, H.; Hoos, A. Lessons from randomized phase III studies with active cancer immunotherapies—outcomes from the 2006 meeting of the Cancer Vaccine Consortium (CVC). *Vaccine* 2007, 25 Suppl 2, B97-B109.
- (32) Wolchok, J.D.; Hoos, A.; O'Day, S. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 7412-7420.
- (33) Hoos, A.; Eggermont, A.M.; Janetzki, S.; Hodi, F.S.; Ibrahim, R.; Anderson, A. et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, 102, 1388-1397.
- (34) Lee, J.J.; Feng, L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: Current status and future directions. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 4450-4457.
- (35) Provencio, M.; Camps, C.; Alberola, V.; Massutti, B.; Viñolas, N.; Isla, D.; et al. Lung cancer and treatment in elderly patients: The Achilles Study. *Lung Cancer* 2009, 66, 103-106.
- (36) Elting, L.S.; Cooksley, C.; Bekele, B.N.; Frumovitz, M.; Avritscher, E.B.; Sun, C et al. Generalizability of cancer clinical trial results: Prognostic differences between participants and nonparticipants. *Cancer* 2006, 106, 2452-2458.
- (37) Weiss, N.S. Generalizability of cancer clinical trial results. *Cancer* 2007, 109, 341; author reply 342.
- (38) Lage, A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. *Nat. Immunol.* 2008, 9, 109-112.
- (39) Talavera, A.; Friemann, R.; Gómez-Puerta, S.; Martínez-Fleites, C.; Garrido, G.; Rabasa, A et al. Nimotuzumab, an antitumor antibody that targets the epidermal growth factor receptor, blocks ligand binding while permitting the active receptor conformation. *Cancer Res.* 2009, 69, 5851-5859.
- (40) Rodríguez, M.O.; Rivero, T.C.; del Castillo Bahi, R.; Muchuli, C.R.; Bilbao, M.A.; Vinageras, E et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biol. Ther.* 2010, 9, 343-349.
- (41) Ramakrishnan, M.S; Eswaraiah, A.; Crombet, T.; Piedra, P.; Saurez, G.; Lyer, H et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *MAbs* 2009, 1, 41-48.

- (42) Rodríguez, P.C.; Rodríguez, G.; González, G.; Lage, A. Clinical development and perspectives of CIMAvax EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *MEDICC Rev.* 2010, 12, 17-23.
- (43) Neningen E.; de la Torre, A.; Osorio, M.; Catalá, M.; Bravo, I.; Mendoza M et al. A Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 1452-1458.
- (44) Roque-Navarro, L.; Chakrabandhu, K.; de León, J.; Rodríguez, S.; Toledo, C.; Carr, A et al. Anti-ganglioside antibody-induced tumor cell death by loss of membrane integrity. *Mol. Cancer Ther.* 2008, 7, 2033-2041.
- (45) Montero, E.; Falcon, L.; Morera, Y.; Delgado, J.; Amador, J.F.; Perez, R. CD6 molecule may be important in the pathological mechanisms of lymphocytes adhesion to human skin in psoriasis and ior t1 MAb a possible new approach to treat this disease. *Autoimmunity* 1999, 29, 155-156.
- (46) Mulens, V.; de la Torre, A.; Marinello, P.; Rodríguez, R.; Cardoso, J.; Díaz, R.; O'Farrill, M et al. Immunogenicity and safety of a NeuGcGM3 based cancer vaccine: Results from a controlled study in metastatic breast cancer patients. *Hum. Vaccin.* 2010, 6, 736-744.
- (47) Hernández, A.M.; Toledo, D.; Martínez, D.; Griñán, T.; Brito, V.; Macías, A et al. Characterization of the antibody response against NeuGcGM3 ganglioside elicited in non-small cell lung cancer patients immunized with an anti-idiotypic antibody. *J. Immunol.* 2008, 181, 6625-6634.
- (48) Basavaraj, C.; Sierra, P.; Shivu, J.; Melarkode, R.; Montero, E.; Nair, P. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol. Ther.* 2010, 10, 673-681.
- (49) Ramos, T.C.; Figueredo, J.; Catala, M.; González, S.; Selva, J.C.; Cruz, T.M et al. Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3: Report from a phase I/II trial. *Cancer Biol. Ther.* 2006, 5, 375-379.
- (50) Casacó, A.; López, G.; García, I.; Rodríguez, J.A.; Fernández, R.; Figueredo, J et al. Phase I single-dose study of intracavitary-administered Nimotuzumab labeled with 188 Re in adult recurrent high-grade glioma. *Cancer Biol. Ther.* 2008, 7, 333-339.
- (51) Allan, D.G. Nimotuzumab: Evidence of clinical benefit without rash. *Oncologist* 2005, 10, 760-761.
- (52) Boland, W.K.; Bebb, G. Nimotuzumab: A novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009, 9, 1199-1206.
- (53) Neningen, E.; Verdecia, B.G.; Crombet, T.; Viada, C.; Pereda, S.; Leonard, I et al. Combining an EGF-based cancer vaccine with chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *J. Immunother.* 2009, 32, 92-99.

- (54) González, G.; Crombet, T.; Lage, A. Chronic Vaccination with a Therapeutic EGF-Based Cancer Vaccine: A Review of Patients Receiving Long Lasting Treatment. *Curr. Cancer Drug Targets* 2010, 11, 103-110.
- (55) Shepperd, S.; Lewin, S.; Straus, S.; Clarke, M.; Eccles, M.P.; Fitzpatrick, R et al. Can we systematically review studies that evaluate complex interventions? *PLoS Med.* 2009, 6, e1000086.
- (56) Craig, P.; Dieppe, P.; Macintyre, S.; Michie, S.; Nazareth, I.; Petticrew, M. Medical Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: The new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008, 337, a1655.
- (57) Murray, E.; Treweek, S.; Pope, C.; MacFarlane, A.; Ballini, L.; Dowrick, C et al. Normalisation process theory: A framework for developing, evaluating and implementing complex interventions. *BMC Med.* 2010, 8, 63.
- (58) Rowland, K.; Schumann, S.A. Palliative care: Earlier is better. *J. Fam. Pract.* 2010, 59, 695-698.
- (59) Malik, N.N. Controlling the cost of innovative cancer therapeutics. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009, 4, 550-552.
- (60) Scolnik, P.A. mAbs: a business perspective. *MAbs* 2009, 1, 179-184.
- (61) Ferris, R.L.; Jaffee, E.M.; Ferrone, S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: Clinical response, cellular immunity, and immunoescape. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 4390-4399.
- (62) Peggs, K.S.; Quezada, S.A. Ipilimumab: Attenuation of an inhibitory immune checkpoint improves survival in metastatic melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010, 10, 1697-1701.
- (63) Jacobs, J.F.; Punt, C.J.; Lesterhuis, W.J.; Suttmuller, R.P.; Brouwer, H.M.; Scharenborg, N.M et al. Dendritic cell vaccination in combination with anti-CD25 monoclonal antibody treatment: A phase I/II study in metastatic melanoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2010, 16, 5067-5078.
- (64) Hayflick, L. The future of ageing. *Nature* 2000, 408, 267-269.
- (65) Aw, D.; Silva, A.B.; Palmer, D.B. Immunosenescence: Emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007, 120, 435-446.
- (66) Shrikant, P.; Mescher, M.F. Opposing effects of IL-2 in tumor immunotherapy: promoting CD8 T cell growth and inducing apoptosis. *J. Immunol.* 2002, 169, 1753-1759.
- (67) de Visser, K.E.; Eichten, A.; Coussens, L.M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 24-37.

- (68) Coleman, M.P.; Gatta, G.; Verdecchia, A.; Estève, J.; Sant, M.; Storm, H et al. EUROCCARE Working Group. EUROCCARE-3 summary: Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann. Oncol. 2003, 14 (Suppl 5), v 128-v149.

Autores:

DrC. Agustín Lage Dávila

Académico de Mérito. Academia de Ciencias de Cuba
Doctor en Ciencias Médicas
Investigador Titular
Profesor Titular Adjunto
Director General del Centro de Inmunología Molecular
Correo: lage@cim.sld.cu

DraC. Tania Crombet Ramos

Directora de Investigaciones Clínicas
Centro de Inmunología Molecular
Correo: taniac@cim.sld.cu

Presentado: 4 de abril de 2011

Aprobado para publicación: 10 de mayo de 2011