

La supervivencia de pacientes con cáncer con anticuerpos monoclonales frente al tratamiento convencional en la Unidad Oncológica Surcolombiana 2010-2015*

Survival of cancer patients treated with monoclonal antibodies versus conventional procedure at the Unidad Oncológica Surcolombiana 2010-2015

 **Álvaro Torres Rodríguez**¹,  **Ana Rosa Rincón**²,  **Fabiola Medina Barajas**³

1. MSc. en Ciencias de la Farmacología, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, MX. <https://orcid.org/0009-0004-4316-3886>

2. Doctora en Ciencias de la Farmacología. Profesor titular en Universidad de Guadalajara Centro Universitario de Ciencias de la Salud: Guadalajara, MX. <https://orcid.org/0000-0002-6834-7129>

3. Doctora en Ciencias de la Farmacología. Profesor titular en Universidad de Guadalajara Centro Universitario de Ciencias de la Salud: Guadalajara, MX. <https://orcid.org/0000-0001-9268-5657>

Información del artículo

Recibido: 29 de mayo de 2020

Evaluado: 14 de junio de 2020

Aceptado: 01 de julio de 2020

Cómo citar: Torres-Rodríguez A, Rincón AR, Medina-Barajas F. La supervivencia de pacientes con cáncer con anticuerpos monoclonales frente al tratamiento convencional en la Unidad Oncológica Surcolombiana 2010-2015. Rev. Navar. Medica. 2020; 6(1): 25 – 40. <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v6n1a3>

Resumen

Introducción: El aumento en casos de cáncer ha generado un alto impacto social que ha llevado al desarrollo de diferentes tratamientos. **Objetivo:** conocer la supervivencia de pacientes con cáncer con anticuerpos monoclonales frente al tratamiento convencional en la Unidad Oncológica Surcolombiana, desde enero de 2010 a diciembre de 2015. **Método:** estudio analítico retrospectivo de casos y controles. Para la investigación, fue útil la función de supervivencia de Kaplan Meier con una muestra total de 2.098 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** la población de mujeres registró más cáncer; el de mama tuvo predominancia. Se halló aumento de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata en 5 años. Al mes número 72, el 65% de los pacientes con anticuerpos monoclonales se mantenía con vida respecto a un 50% sin este tratamiento. En cáncer de pulmón, la supervivencia a 24 meses con terapia monoclonal indicó un 62%, en relación con el 11% sin este tratamiento. En cáncer de estómago, se evidenció un incremento de supervivencia en un 80% a los 40 meses de tratamiento. En general, durante el periodo monitoreado, fallecieron 92 de los 258 pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, mientras que fallecieron 547 de los 1.840 pacientes con terapia diferente. **Conclusiones:** frente a un grupo de control, el estudio permitió reconocer las ventajas de la terapia con anticuerpos monoclonales para la supervivencia de pacientes con cáncer respecto a otros tratamientos convencionales.

Palabras clave

Anticuerpos monoclonales, supervivencia, hibridoma, carcinoma in situ.

* Este artículo es el resultado de la investigación de maestría titulada: La supervivencia de pacientes con cáncer con anticuerpos monoclonales frente al tratamiento convencional en la Unidad Oncológica Surcolombiana 2010-2015.

Abstract

The increase in cancer cases has generated a high social impact that has led to the development of different treatments. **Objective:** this study aims to understand the survival of cancer patients with monoclonal antibodies versus conventional treatment in the Unidad Oncológica Surcolombiana, from January 2010 to December 2015. **Method:** the study type is a retrospective analytical study of cases and controls. The Kaplan Meier survival function was used for the investigation with a total sample of 2098 participants who fulfilled the inclusion criteria. **Results:** the female population was the largest cancer registry, with breast cancer being the most predominant. Increased survival was found in patients with prostate cancer in 5 years. At the 72nd month, 65% of the patients with monoclonal antibodies were alive compared to 50% without this treatment. In lung cancer, survival at 24 months with monoclonal therapy indicated 62%, compared to 11% with therapies without MAB. For stomach cancer, there was evidence of an 80% increase in survival at 40 months of treatment. Overall, during the monitored period, 92 of the 258 patients treated with monoclonal antibodies died, while 547 of the 1840 patients who were given a different therapy died. **Conclusions:** with respect to the control group, the study made it possible to recognize the advantages of monoclonal antibody therapy for the survival of cancer patients with respect to other conventional treatments.

Autor para correspondencia:

Álvaro Torres Rodríguez. Correo: alvaroto10@hotmail.com

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Keywords

Monoclonal antibodies, survival, hybridoma, carcinoma in situ.



Introducción

De modo histórico, el cáncer, junto con el SIDA, ha figurado como una de las enfermedades que ha alterado psicológicamente a los pacientes frente a su diagnóstico. En 2018, a nivel global, se presentaron 18,1 millones de casos nuevos y 9,5 millones de defunciones a causa del cáncer, con una probabilidad acumulada de incidencia de uno de cada ocho hombres y una de cada diez mujeres desarrollarán cáncer en cierta etapa de su existencia (1).

En Colombia, los tumores malignos de estómago y pulmón se hallan en el marco de las 10 primeras causales de fallecimiento, según los registros publicados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) sobre estadísticas vitales para el año 2014-2015. Se suman el cáncer de mama y cérvix en mujeres, próstata en hombres y leucemia en niños, los cuales señalan encumbradas tasas de incidencia y mortalidad. Por otra parte, la considerable carga que conlleva dicha enfermedad en términos económicos y sociales, el seguimiento, control y medición de los resultados alrededor del cáncer ha suscitado atención desde los diferentes roles al interior de los sistemas de salud. Se han creado novedosos medicamentos y tecnologías para el tratamiento y diagnóstico en oncología, a raíz del aumento en los costos de la atención en cáncer (2).

Según datos de la Secretaría de Salud del Huila, las tasas de mortalidad en el departamento fueron de 13,7 por 100 mil habitantes en cáncer de estómago, con una prevalencia mayor en hombres y por encima de la media nacional (9,76 por 100 mil habitantes). El cáncer de mama se posiciona en el segundo puesto con una tasa de mortalidad de 10,6 por 100 mil habitantes, por debajo de la media nacional (10,29 por 100 mil habitantes). Seguidamente, el cáncer de útero, con una tasa de 6,95, y el de próstata, con una tasa de 9,8 por 100 mil habitantes (3).

Ahora bien, a lo largo de los últimos años, se han originado múltiples terapias para el control del cáncer con la intención de retrasar su crecimiento e invasión, y mejorar la expectativa de vida de los pacientes (4-7). Entre los tipos de terapias para este grupo de patologías están: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y hormonal y hasta el trasplante de tejidos como células madre o médula ósea (4).

Muchos anticuerpos monoclonales (mAb) sirven para tratar el cáncer. Éstos son proteínas del sistema inmunitario que se producen desde un laboratorio y están a disposición para identificar y neutralizar objetos extraños. Desde el aval de su uso, los mAB han servido al ámbito clínico y biotecnológico en el diagnóstico de diferentes patologías y en el uso terapéutico de diferentes enfermedades como las autoinmunes, pulmonares, cáncer, entre otras (8). La tecnología actual de su fabricación ofrece novedosos diseños para aplicar a otras necesidades

médicas (9). Los mecanismos que contribuyen a la diversidad de los mAB son, en gran medida, complejos; ha sido tema de investigación a lo largo de las últimas décadas (10).

Estas macromoléculas son de suma relevancia en el reconocimiento de antígenos (9). Son piezas clave en la farmacología, puesto que otrora eran únicamente elementos o enlace de elementos que configuraban moléculas de bajo peso molecular. La actual generación de medicamentos es aplicada en la terapéutica y en el diagnóstico, lo cual abre nuevas alternativas de tratamiento.

A parte de lo intrincado de este tipo de medicamentos, se asocian otros elementos como la presencia de manifestaciones clínicas particulares, efectos adversos, complicaciones, interacciones, entre otros (11), que, en el marco de la farmacovigilancia, provoca abortar un tratamiento con la pérdida de recursos determinados. El objetivo del presente estudio es hallar el alcance de la supervivencia de un grupo concreto de pacientes que padecen cáncer, tratados con mAB, comparado con otro grupo con terapia convencional en el periodo de 2010 a 2015.

Materiales y métodos

Inicialmente, se tuvieron en cuenta 5.850 registros pertenecientes a los pacientes diagnosticados con los diversos tipos de cáncer que se tratan en la Unidad Oncológica Surcolombiana (USO) de la ciudad Neiva (Huila, Colombia), en los periodos de enero de 2010 a diciembre de 2015. Se reconocieron los pacientes por medio de los registros de la institución mencionada y sus bases de datos. Se escogieron, finalmente, 2.098 registros que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los datos se sustrajeron de fuentes como: historial médico, egresos, cifras de morbilidad, informes médicos especiales, relación de sistemas de vigilancia epidemiológica, certificados de defunción o equivalentes. Una vez revisada dicha información, los investigadores la registraron en un documento trazado para el estudio. Subsecuentemente, la información se digitó en una base de datos de Excel para el posterior uso con fines de análisis bajo el apoyo del paquete estadístico XLSTAT de Addinsoft Copyright © de Excel. Se consideraron variables de tipo sociodemográficas. Luego, se analizaron las variables relacionadas a la supervivencia.

Se consideró el tratamiento con mAB o con terapia convencional como uno de los criterios de inclusión. A su vez, como uno de los criterios de exclusión se determinó la mortalidad por causas violentas como accidentes de tránsito, otro tipo de accidentes, homicidio, suicidios u otros motivos no vinculados con el cáncer. Los resultados se adquirieron y detallaron mediante la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. Las estimaciones de supervivencia se realizaron con la ayuda del modelo de Kaplan-Meier. Sus funciones se contrastaron mediante la prueba Log-Rank.

La investigación se sustenta en un estudio analítico de casos y controles, que son:

Estudios epidemiológicos de tipo observacional, dado que no se realiza una intervención sino se “observa” la ocurrencia de eventos, y analíticos puesto que permiten formular una hipótesis en relación con evaluar la asociación entre dos o más variables, teniendo además un grupo contraste denominado en este caso control. (12)

El tipo de estudio es retrospectivo con pacientes que usaron mAB frente a una población con tratamiento convencional entre enero de 2010 a diciembre de 2015. El área objeto de estudio fue la UOS, institución prestadora de servicios de salud de mediana y alta complejidad creada para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer en la región (13).

Tabla 1. Diseño metodológico

Diseño metodológico	Descripción
Tipo de estudio	Casos y controles retrospectivo de pacientes que usaron mAB en una población con tratamiento convencional entre los años 2010 a 2015 en la UOS.

Periodo objeto de estudio	Pacientes que recibieron atención en la UOS desde 2010 a 2015.
Población	5.850 pacientes
Muestra	2.098 pacientes
Intervalo de confianza	95%
Margen de error	5%
Casos	Pacientes tratados con mAB
Controles	Terapias distintas a los mAB
Técnicas y procedimientos de recolección de datos	-Historial médico -Egresos -Cifras de morbilidad -Registros médicos especiales -Registros de sistemas de vigilancia epidemiológica -Certificados de defunción
Instrumento	XLSTAT Función de supervivencia de Kaplan-Meier

En la institución objeto de estudio se atendieron 5.850 personas entre 2010 y 2015. De ellos, 2.098 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, pues contaban con tratamiento de mAB o con terapia convencional. Se excluyeron del estudio 3.752 pacientes posteriormente a la revisión del historial, por no contar con la información requerida respecto a la tipología de la terapia empleada.

Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Los datos se obtuvieron a través de la observación y análisis de documentos tales como: historial médico, documentos de egreso, cifras de morbilidad, registros médicos especiales, registros de sistemas de vigilancia epidemiológica, certificados de defunción o el que haga sus veces.

Instrumento para la recolección de la información

La recopilación de la información se hizo por medio de una base de datos elaborada por el investigador en el paquete estadístico XLSTAT de Addinsoft Copyright ©. Con respecto al análisis de supervivencia se usaron herramientas como: estimación de la función de supervivencia (método de Kaplan-Meier). En el análisis se consideró la operacionalización de las variables. Se incluyeron cálculos de frecuencias y porcentajes para cada una de ellas, los cálculos de la media, desviación estándar, mediana y rangos.

Resultados

Después de la prueba del instrumento, se ajusta lo necesario para dar paso a la recopilación de las fuentes secundarias al interior de la entidad. También se consultaron fuentes secundarias externas como las bases de datos de PUBMED, COCHRANE y Google Scholar. A continuación, se presentan los siguientes resultados.

Aspectos sociodemográficos

Desde enero de 2010 a diciembre de 2015, la UOS atendió a 5.850 usuarios oncológicos. De estos, el 68% (3.978) pertenece al género femenino y el 32% (1.872) al masculino. El cáncer de mama se posiciona en el primer puesto de la enfermedad, con un 15% (una razón de 0,02 hombres por cada mujer). En relación con la procedencia de los usuarios, se observó que el 50% de ellos venían del municipio de Neiva (capital del departamento del Huila), seguido del municipio de Pitalito. Teniendo en cuenta los límites geográficos del departamento con otros como Caquetá, el 6% de los pacientes que recibieron atención registraron su procedencia de la ciudad de Florencia (capital de Caquetá).

Tras la consulta de la información, se halló que el 59,07% de los usuarios atendidos (3.456) vivían en áreas urbanas, en contraste con el 40,93% (2.394) provenientes de zonas rurales. Con respecto al estado civil, el 44,58% (2.608 personas) registró estar casado; el 21,94%, soltero (1.284); el 13,14%, en unión libre (769); el 10%, viudo; el 4%, separado; 4%, otro; 4%, menor de edad; el 2%, no definido. Por otro lado, cabe resaltar que la mayor cantidad de casos eran pacientes con más de 30 años de edad.

Frente al régimen de afiliación, el 82,22% (4.810) se incluyeron dentro del subsidiado; es decir, en el que la población que no cuenta con los recursos para pagar por los servicios de salud recibe acceso por medio de un subsidio del Estado. Por otra parte, el 15,29% (895) de la población pertenecía al régimen contributivo. Finalmente, el 2,47% (145) tomaron el servicio de forma particular.

Mortalidad

La información de la mortalidad se extrajo del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), Estadísticas de acuerdo con el Registro Único de Afiliados (RUIAF) de la Secretaría de Salud Departamental del Huila y registros de la USO. Del total de los 5.850 usuarios que se trataron en la entidad, el 27% (1.563) fallecieron. Sin embargo, 3 registros se apartaron por relacionarse con muertes violentas. Además, existe una diferencia de 86 registros entre SISPRO y la USO en términos de mortalidad.

En cuanto a la tasa de letalidad, aquellos con las siguientes novedades alcanzaron el 100%: carcinoma in situ de otros órganos digestivos y de los no especificados, del sistema respiratorio, del oído medio, de la cavidad bucal, del esófago, del estómago, de la vagina, tumor maligno de la pelvis renal, del lóbulo temporal, enfermedad por VIH, resultante en otros tipos de linfoma no Hogkin resultante en sarcoma de Kaposi, hepatoblastoma, leucemia linfocítica crónica, melanoma in situ, tumor de comportamiento incierto de los órganos genitales masculinos, tumor maligno de la ampolla de váter, de la cabeza del páncreas, de la curvatura menor del estómago, sin otra especificación, de las meninges cerebrales, de los huesos de la pelvis, sacro y cóccix, de otros órganos genitales femeninos y los no especificados, del colon, parte no especificada, del miometrio, del tejido conjuntivo y blando del tórax, de otros órganos urinarios y de los no especificados.

Cáncer según la edad

Según lo observado, en general, se determinó una media de 57,4 años, una mediana de 59, una moda de 58. La edad mínima correspondió a una menor de un año y el máximo con una edad de 102 años.

Tabla 2. Medidas de tendencia central en años

Unidad de medida	Edad años
N	5.850 registros
Media	57,48 años
Mediana	59 años
Moda	{58} años
Desviación estándar	19,059
Mínimo	0
Máximo	102

En detalle, se describe la media, mediana, moda, desviación estándar, edad mínima y máxima en la Tabla 3.

Tabla 3. Medidas de tendencia central por tipologías de cáncer en años

Tipo de cáncer	N	Media (años)	Mediana (años)	Moda Años)	Desviación estándar	Mínimo (Años)	Máximo (Años)
Tumor maligno de la mama	896	60,5	60	{57}	13,0	20	101
Tumor maligno del estómago	433	65,2	66	{76}	13,5	26	99
Tumor maligno del cuello del útero	408	53,7	53	{46}	14,3	9	101
Tumor maligno de la próstata	360	74,5	75	{83}	10,0	26	102
Tumor maligno de la glándula tiroides	280	52,4	53	{61}	16,5	2	89
Carcinoma in situ del cuello del útero	199	47,0	46	{41 & 59}	14,1	21	83
Tumor maligno del ovario	192	53,2	54	{50}	14,2	6	89
Leucemia linfoide	155	31,3	19	{8}	25,7	1	90
Tumor maligno de otros sitios y de sitios mal definidos	149	64,8	68	{78}	17,7	8	98
Tumor maligno del colon	141	61,7	63	{56 & 78}	17,2	13	95
Linfoma no Hodgkin difuso	138	51,5	55	{56 & 74}	22,8	5	91
Tumor maligno del recto	134	64,8	66	{60 & 73}	14,2	27	91
Otros tumores malignos de la piel	131	70,1	75	{75}	17,5	2	100
Tumor de comportamiento incierto de los órganos genitales femeninos	116	46,9	46	{50}	17,2	12	87
Tumor maligno de los bronquios y del pulmón	116	66,6	68	{67 & 69 & 78}	14,1	5	99
Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama	96	57,9	58	{42 & 60 & 67 & 73}	17,6	1	91
Tumor maligno del cuerpo del útero	86	62,5	61	{54}	11,2	29	91
Tumor maligno del encéfalo	77	46,325	47	{72}	20,14	5	94
Melanoma maligno de la piel	60	67,05	66	{63}	15,426	29	96
Tumor maligno de exocervix	56	54,304	51,5	{34 & 43 & 46 & 48}	19,03	6	92
Tumor maligno del testículo	56	35,25	34	{34}	12,71	17	73
Enfermedad de Hodgkin	54	36,907	31	{26}	21,424	6	90
Leucemia mieloide	54	43,685	42	{17}	18,675	7	87

Tipo de cáncer	N	Media (años)	Mediana (años)	Moda Años)	Desviación estándar	Mínimo (Años)	Máximo (Años)
Tumor maligno otros tejidos conjuntivos y de tejidos blandos	53	54,906	58	{65}	18,585	13	94
Tumor maligno del riñón excepto de la pelvis renal	42	40,857	50,5	{67}	28,515	1	86
Mielomas múltiples y tumores malignos de células plasmáticas	40	63,45	65,5	{55 & 67}	11,129	42	85
Tumor maligno de la vejiga urinaria	40	71,35	73	{61}	12,636	45	93
Tumor de comportamiento incierto o desconocido de otros sitios y de los no especificados	39	45,513	48	{15 & 54 & 61}	16,02	15	85
Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	37	57,216	59	{79}	20,833	4	85
Carcinoma in situ del exocérvix	35	55,657	50	{44}	19,074	24	87
Linfoma no Hodgkin folicular [nodular]	34	64,529	66,5	{70 & 83}	15,034	33	93
Tumor maligno del esófago	34	72,618	71,5	{70}	10,266	50	91
Tumor maligno de la laringe	32	67,469	66,5	{61}	14,055	28	90
Tumor maligno de la piel de otras partes y de las no especificadas de la cara	32	58,862	64	{42}	18,404	22	86
Tumor maligno del pene	27	64,556	65	{68}	13,033	31	92
Tumor maligno de la porción central de la mama	25	65,008	60	{45 & 59 & 60 & 79}	14,249	42	93
Tumor maligno de otras partes y de las no especificadas de las vías biliares	25	60,96	61	{50 & 53 & 64 & 70 & 75}	14,932	34	87
Tumor maligno del endocérvix	25	54,4	56	{50 & 70}	14,543	30	86
Tumor maligno de la cabeza, cara y cuello	24	60,417	58	{32 & 60 & 82}	17,985	32	96
Tumor maligno de la mama, parte no especificada	24	59,042	58	{34 & 50 & 58 & 62 & 83}	16,846	30	88
Tumor maligno de la vesícula biliar	24	64,708	68	{46 & 47 & 62 & 68 & 71 & 77 & 81}	11,819	46	81
Hemangioma y linfangioma de cualquier sitio	23	14	6	{4 & 5}	16,079	1	58
Tumor maligno del páncreas	23	64,87	67	{58 & 70 & 78}	17,726	20	87

Tipo de cáncer	N	Media (años)	Mediana (años)	Moda Años	Desviación estándar	Mínimo (Años)	Máximo (Años)
Tumor maligno del peritoneo y retroperitoneo	23	59,261	62	{70}	17,297	24	81
Tumor de comportamiento incierto o desconocido del ovario	22	51,045	51	{45 & 51 & 66}	14,611	16	75
Tumor maligno del ojo y sus anexos	21	25,714	12	{5 & 7 & 8 & 9 & 12 & 57}	24,35	5	88
Carcinoma in situ de la mama	20	62,05	62	{46 & 62 & 63}	11,161	46	85
Carcinoma in situ de otros órganos genitales y de los no especificados	20	64,95	67	{59 & 67 & 76 & 79 & 83}	19,316	26	95
Tumor maligno de otras partes y de las no especificadas de la lengua	19	67,579	66	{84}	13,765	44	88
Otros tumores de comportamiento incierto o desconocido del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines	17	66,706	71	{61 & 75 & 80}	14,413	24	84

Resultados análisis de supervivencia

Se estudió la supervivencia a través del paquete estadístico XLSTAT de Addinsoft Copyright © de Excel. Se revisaron 2.098 registros y se descartaron 3.752 para este análisis por no contar con la información correspondiente, especialmente con el tipo de terapia suministrada. Las variables que sirvieron para este tipo de análisis se relacionan así:

1. Tipo de terapia que abarcaba dos métodos: la primera, nombrada *otras terapias diferentes a mAB*; y la segunda terapia, sin mAB.
2. Supervivencia en meses, cuyo cálculo se da desde la fecha de iniciación del tratamiento hasta el análisis.
3. Hecho relacionado con la muerte se identifica con el número 1, mientras que los perdidos en el seguimiento o que viven a la fecha se identificaron con el número 0.

Aquellos con otro tipo de terapia distinta a mAB alcanzaron una supervivencia de 52,29 meses, teniendo en cuenta un 95% de confiabilidad (ver Tabla 4). Por su parte, con el mismo nivel de confianza, los pacientes con tratamiento de mAB lograron una supervivencia de 50,323 meses.

Tabla 4. Meses de supervivencia con otra tipología de terapia frente a mAB

Tiempo de supervivencia medio	Desviación típica	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
52,297	0,812	50,706	53,889

Por otra parte, el 25% de la población que empleó la terapia monoclonal tiene una supervivencia igual o menor a 23 meses. En la Figura 1, se presenta el contraste entre las poblaciones que incluyeron mAB y las que no.

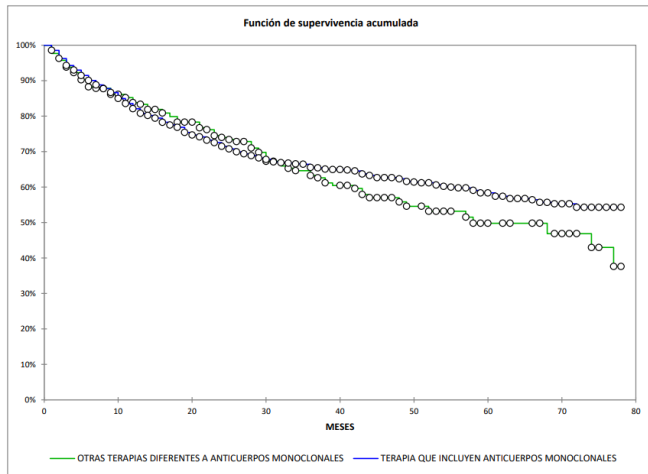


Figura 1. Función de supervivencia acumulada

En el primer año de tratamiento, en ambas poblaciones, la supervivencia no tiene mayores diferencias; alcanza un aproximado de 82%. A los 24 meses, se evidencia una leve diferencia, pues la población con otras terapias alcanzó un ligero desempeño superior; pero ambas poblaciones alcanzaron una supervivencia del 71% en promedio. A los 36 meses, la terapia monoclonal se diferencia de la población con otras terapias en el porcentaje de supervivencia con 2 puntos porcentuales más. Al cuarto año, la terapia monoclonal presenta porcentaje mayor de supervivencia, con una diferencia del 5% respecto a las otras terapias. Finalmente, a los 60 meses, la población tratada con mAB alcanza el 58,3% de supervivencia, en contraste con el 50% de los otros tratamientos.

Resultados del análisis de supervivencia por tipo de cáncer

Cáncer de próstata. Para esta tipología de cáncer, se observó que la clase de tratamiento son protocolos adaptados de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata (7). En la Figura 2 se muestra la supervivencia en meses de cáncer de próstata en la entidad de salud en el periodo anteriormente mencionado.

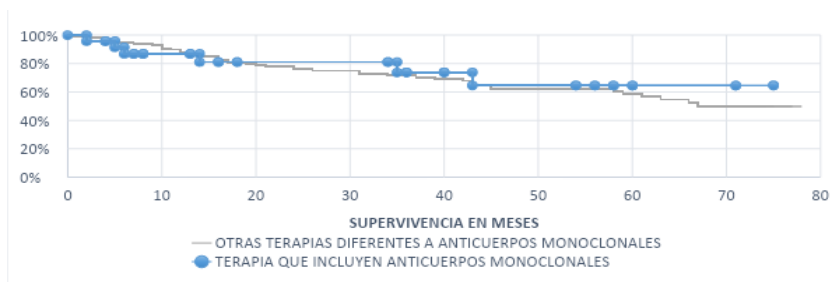


Figura 2. Función de supervivencia acumulada en cáncer de próstata en la UOS (2010-2015)

El uso de mAB demostró un incremento en la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata en 5 años. Al finalizar este estudio (mes 72), el 65% de la población con mAB se mantenía vivo con relación al 50% sin mAB.

Cáncer de mama. Se revisó la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. El uso de mAb no logró probar un crecimiento en la supervivencia en pacientes con cáncer de mama en la entidad de salud. No obstante, al finalizar este estudio el 64% de pacientes sin mAb continuaba con vida frente a un 33% con mAb (ver Figura 3).

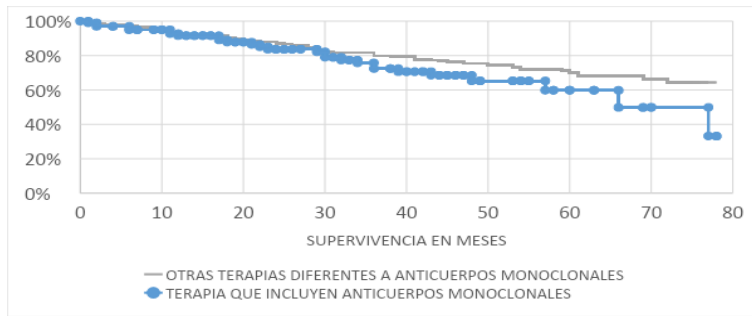


Figura 3. Función de supervivencia acumulada en cáncer de mama en la UOS (2010-2015)

Cáncer de estómago. En este sentido, de acuerdo con la información, se observó un aumento en la supervivencia en la población con cáncer de estómago en la entidad de salud. Empero, el 80% obtuvo una supervivencia a los 40 meses de tratamiento (ver Figura 4). Por su lado, la supervivencia en terapias diferentes a mAb alcanzó el 40%.

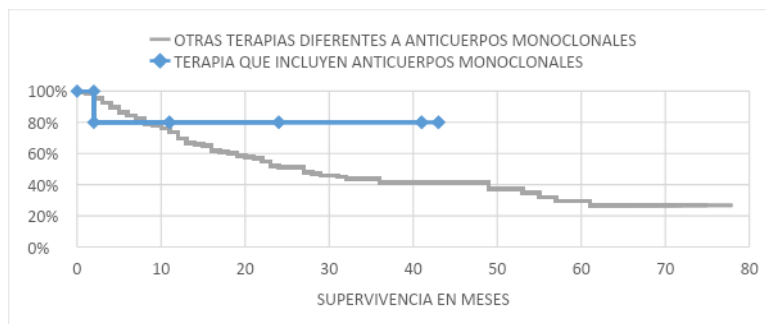


Figura 4. Función de supervivencia acumulada en cáncer de estómago en la UOS (2010-2015)

Linfomas. En el primer año, las terapias con mAb develaron una sobrevida mayor al 15% en contraste con las otras terapias. Durante el segundo año, esta discrepancia se iguala y continúa hasta el mes 44 (cerca a los 4 años). A los 4 años, los mAb lograron el 52% de supervivencia. En la Figura 4, se muestra la supervivencia en meses.

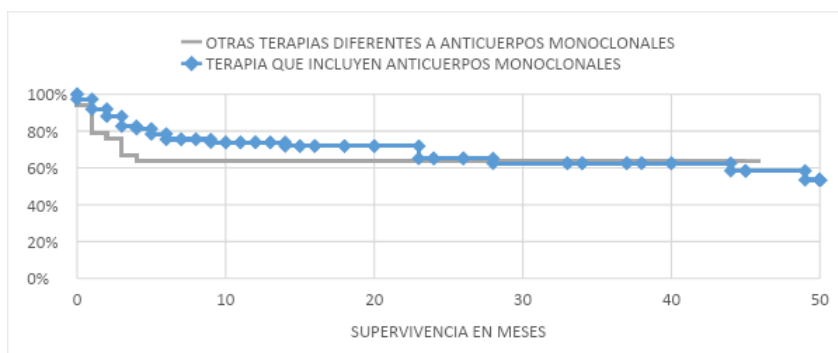


Figura 5. Función de supervivencia acumulada en linfomas en la USO (2010-2015)

Leucemia linfóide crónica (LLC). Las terapias con mAB presentaron una mejor supervivencia, con un 65%, 5 puntos porcentuales por encima de la terapia de control al año de vigilancia. Se mantiene así hasta los dos años, cuando la terapia de control ha alcanzado una supervivencia de 45% (ver Figura 6).

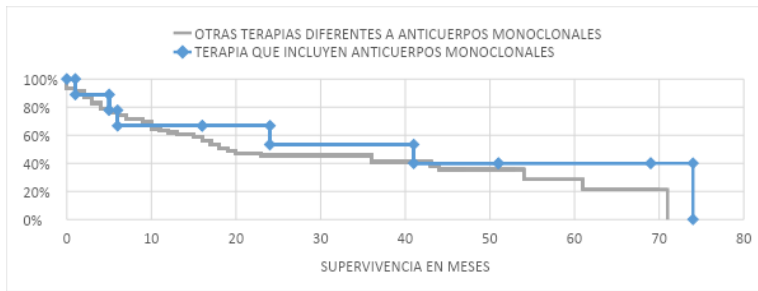


Figura 6. Función de supervivencia acumulada en LLC en la UOS (periodo 2010-2015)

Cáncer de útero. En cuanto a cáncer de útero, la supervivencia a los 60 meses en los tres casos con mAB monitoreados se mantuvo estable, mientras que, al mismo periodo de tiempo, las otras terapias alcanzaron el 55%.

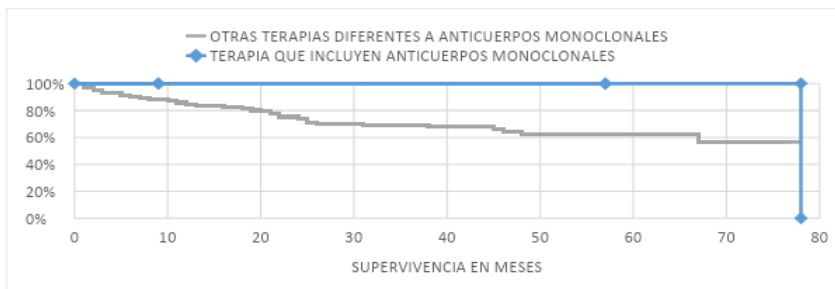


Figura 7. Función de supervivencia acumulada del cáncer de útero (en la UOS de 2010 a 2015)

Cáncer de pulmón. La supervivencia a los 24 meses con mAB arrojó el 62% con relación al 11% de las otras terapias. Entre los 30 y los 70 meses, la supervivencia con mAB se mantuvo en el 30%, en contraste con el 11% de las otras terapias (ver Figura 8).

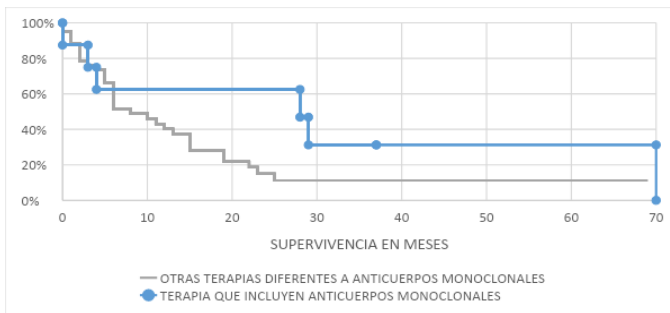


Figura 8. Función de supervivencia acumulada del cáncer de pulmón (en la UOS 2010-2015)

Cáncer de ovario. Inicialmente, el comportamiento farmacológico que incluyó mAB se mantuvo en el 85%, muy similar a la terapia de control. Al segundo año y hasta el cuarto, no se diferenciaban significativamente. A los 60 meses, ambas terapias han alcanzado el 45% de supervivencia.

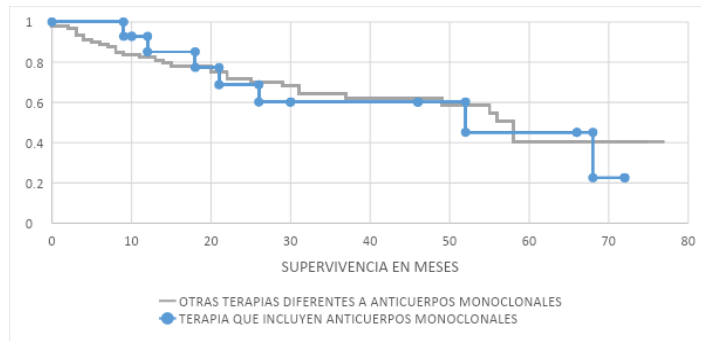


Figura 9. Función de supervivencia acumulada en cáncer de ovario (en la UOS 2010-2015)

Discusión

El padecimiento de cáncer, indistintamente de su tipología, predominó en la población del género femenino en el Huila, periodo 2010-2015, con una razón de 2,07 mujeres por cada hombre. En el contexto nacional, la situación es cercana, pues “la razón de ocurrencia (mujer: hombre) es de 1,66:1” (2).

Por otro lado, siguiendo los hallazgos en la USO, la tipología con mayor incidencia es la del cáncer de mama; el documento “Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud Huila 2017” (14) lo confirma. Comparado a nivel nacional, es precisamente uno de los tipos de cánceres priorizados por su alta prevalencia en Colombia (2). Según la investigación en el departamento del Huila, esta tipología ocupó el primer puesto con un registro del 23%, seguidamente del cáncer de cérvix uterino con el 10%, y cáncer de tiroides con el 10% en Colombia y el 8% en el Huila. En los hombres, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar tanto a nivel departamental como nacional; en Colombia alcanza el 27% y en el Huila, el 19%.

Por medio de la función de supervivencia de Kaplan-Meier, se observó que, en algunos tipos de cáncer, las terapias con mAB (adicional a otras terapias como cirugía limitante, radioterapia, quimioterapia y/o terapias hormonales) abonaron considerablemente al tiempo de supervivencia. Tras el primer análisis de supervivencia entre las dos poblaciones de estudio, por un lapso de 72 meses, no observamos diferencias significativas. Esto no concuerda con la hipótesis, ya que esperábamos encontrar diferencias entre los tratamientos por el alto grado de especificidad de cada mAB. Por lo tanto, decidimos hacer una nueva evaluación, pero ahora mostraríamos la diferencia en los tratamientos a partir del análisis individualizado en cada tipo de cáncer.

Cáncer de pulmón

Teniendo en cuenta los resultados, se concluyó que la supervivencia a los 24 meses con mAB fue de 62% frente al 11% de las otras terapias. Entre los 30 y los 70 meses, la supervivencia con mAB se mantuvo en el 30% frente al 11% de las otras terapias. En el estudio de REVEL (15), se determinó que el 31,8% de pacientes con terapia ramucirumab seguían con vida al mes 10,5, mientras que alcanzó el 27% con las terapias con docetaxel más placebo. Al mes 24, las terapias tratadas con mAB ofrecieron el 26% de supervivencia en tanto que las otras terapias obtuvieron el 18% de supervivencia (16,17).

Cáncer de mama

En este trabajo no se pudieron establecer diferencias entre las poblaciones objeto de estudio. Es posible que el estudio se haya afectado debido a que no se diferenciaron las pacientes con receptor HER2 positivos, pues no se tenían los resultados de pruebas moleculares. Sin embargo, en la revisión de literatura, en el caso del cáncer de mama, se ha visto que el gen HER2 se encuentra amplificado y sobreexpresado en un 25-30% de las pacientes, lo cual incrementa agresividad del tumor. En aquellas mujeres con la proteína HER2 sobreexpresada, el trastuzumab, que es un mAB frente a tal proteína, se puede utilizar como tratamiento adicional a la quimioterapia, con lo cual se reduce la agresividad del cáncer de mama (12). El estudio CLEOPATRA (evaluación clínica del pertuzumab y el trastuzumab) indicó que las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 tratadas con una combinación de Perjeta, Herceptin y Taxotere vivieron 6

meses más sin que el cáncer avanzara (supervivencia sin progresión), en comparación con las mujeres tratadas solamente con Herceptin y Taxotere (18).

Cáncer de próstata

Este estudio demostró un aumento en la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata tratados con mAB en la entidad objeto de estudio durante los 5 años. Al finalizar este estudio, el 65% de la población con mAB continuaba con vida frente a un 50% sin este tratamiento. De acuerdo con American Cancer Society (19), conforme los datos más recientes, cuando se incluyen todas las etapas de cáncer de próstata, la tasa relativa de supervivencia a 5 años es casi de 100%; a 10 años, de 98%; y a 15 años, de 95%. Las tasas de supervivencia a 5 años se basan en hombres diagnosticados y tratados hace más de 5 años; las tasas de supervivencia a 10 años se basan en hombres diagnosticados hace más de 10 años; y las tasas de supervivencia a 15 años se basan en hombres diagnosticados al menos hace 15 años.

Linfoma no Hodgkin

Este estudio demostró que, durante el primer año, las terapias con mAB mostraron una sobrevida superior al 15% frente a la otra terapia. Durante el segundo año, esta diferencia se iguala y se mantiene hasta el mes 44 (cerca de los 4 años). A los 4 años, los mAB alcanzaron el 52% de supervivencia. De acuerdo con el estudio de prueba decisiva GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), que incluyó pacientes de 60 a 80 años con DLBCL, el rituximab mejoró las tasas de remisión completa y supervivencia general a los dos años en alrededor de 10% a 15% en los subgrupos tanto de alto como de bajo riesgo (20).

El estudio de GELA puso de manifiesto que los pacientes tratados con MabThera más CHOP tienen una supervivencia libre de incidencias del 53%, frente al 35% de los pacientes que reciben solo CHOP. Además, el 62% de los tratados con MabThera más CHOP seguían con vida al cabo de 3 años de finalizado el tratamiento, en comparación con el 51% de los que recibieron quimioterapia únicamente. Y lo que es también importante, con MabThera no aumentó la toxicidad en relación con la quimioterapia sola (14).

Cáncer de estómago

Este estudio demostró un aumento en la supervivencia en la UOS. El 80% de los pacientes logró una supervivencia a los 40 meses de tratamiento con mAB. En cuanto a las terapias diferentes, alcanzó el 40% de pacientes vivos al cuarto año.

El principal estudio TOGA, que ha establecido la utilidad de la adición de trastuzumab a la quimioterapia en primera línea en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica HER2 positivos, ha sido el de fase III. En el brazo con trastuzumab se observó un aumento estadísticamente significativo en el objetivo principal del estudio, que era la supervivencia (mediana 13,8 m vs. 11,1 m, HR 0.74, p = 0.0048), y también en las respuestas (47,3% vs. 34,5%, p = 0.0017). A partir de estos resultados, se puede considerar que trastuzumab añadido a cisplatino más fluoropirimidina puede ser considerado como un tratamiento de referencia en los pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica avanzados (21). Otros estudios como el de RAINBOW y REGARD (22) demostraron que la administración de ramucirumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel aumenta la supervivencia cuando se compara con placebo o con la quimioterapia sola en esta 2ª línea.

Cáncer de útero

Este estudio demostró una supervivencia a los 60 meses en el 100% los casos monitoreados con mAB. Mientras que, al mismo periodo de tiempo, la otra terapia llegó a un 55%. De acuerdo con Tewari (23), la añadidura de bevacizumab a quimioterapia combinada en pacientes con enfermedad recurrente, persistente o metastásico se asoció con una mejoría de 3,7 meses en la supervivencia global mediana.

Conforme a las declaraciones de Tewari (23) y de Maseda (24), las mujeres a las que se les administró Avastin más quimioterapia vivieron una mediana de 3,7 meses más que las de solo quimioterapia. La mediana de supervivencia global fue de 17 meses con Avastin más quimioterapia frente a 13,3 meses con solo quimioterapia. No se observaron nuevos signos de toxicidad relacionada con Avastin, y la seguridad global concordaba con la registrada en estudios fundamentales previos de Avastin en diferentes tipos de cáncer.

Leucemia linfóide crónica (LLC)

Este estudio encontró que las terapias con mAB presentaron una mejor supervivencia, con un 65%, 5 puntos porcentuales por encima de la terapia de control al año de vigilancia, que se mantiene hasta los dos años que ha alcanzado una supervivencia de 45%. Según el análisis provisional del ensayo, las tasas de respuesta general de los pacientes recientemente diagnosticados con LLC fueron del 95%, en tanto que para el grupo con LLC recurrente o refractaria fue del 75%. La tasa de supervivencia a 1 año fue de aproximadamente el 80% con Inotuzumab (16). Del mismo modo, los pacientes con LLC que se caracterizan por deleciones de p13 son portadores de una forma particularmente resistente de la enfermedad que quizá se deba a alteraciones de p53. El alemtuzumab es de particular eficacia en esta población de pacientes al punto de ser usado después de un tratamiento más convencional para erradicar cualquier resistencia celular que pueda persistir. Los resultados de tales estudios están listos para ser publicados.

Cáncer de ovario

Inicialmente, la supervivencia en la terapia con mAB se mantuvo en el 85%, muy similar a la terapia de control. Al segundo año y hasta el cuarto, no se presentan diferencias significativas entre las dos terapias. A los 60 meses, ambas terapias han alcanzado el 45% de supervivencia. En los análisis actualizados, la supervivencia libre de progresión (media restringida) a los 42 meses fue de 22,4 meses sin bevacizumab frente a 24,1 meses con bevacizumab ($P = 0,04$ por Log-rank test). En pacientes con alto riesgo de progresión, el beneficio fue mayor con bevacizumab que sin ella, con supervivencia libre de progresión (restricción media) a los 42 meses de 14,5 meses con solo terapia estándar y 18,1 meses con bevacizumab añadido, con mediana global respectiva de supervivencia de 28,8 y 36,6 meses (25).

Conclusiones

De acuerdo con los datos obtenidos en la entidad objeto de estudio, el cáncer se presenta mayoritariamente en el género femenino; el cáncer de mama es uno de los más registrados. Esto se asemeja al perfil epidemiológico de Colombia. Por otra parte, se identificó que no hay vínculo entre fallecer y emplear terapias monoclonales odds ratio (OR) 0,764 con un intervalo de confianza del 95%. Ahora bien, sólo en algunas tipologías de cáncer tratadas con otras terapias incrementaron en meses la supervivencia al integrar terapias con mAb como: cáncer de pulmón, 11% más que la terapia de control; cáncer de útero a los 72 meses con el 100% de pacientes vivos; en leucemia linfóide crónica, el 10% superior en 12, 24, 36, 48 meses; al mes 72, el 40% se encontraban vivos; en el primer y segundo año con el linfoma no Hodgking, los datos de supervivencia fueron superiores en 11% (mAB 76%); en cáncer de estómago, el 80% obtuvo una supervivencia a los 40 meses de tratamiento, frente al 40% en la terapia de control; y en cáncer de próstata, el 65% con mAb permanecía con vida en contraste a un 50% sin mAb. En conclusión, el estudio permitió reconocer las ventajas en cuanto a la supervivencia de pacientes con cáncer que usan terapia con anticuerpos monoclonales en contraste con otras terapias teniendo en cuenta un grupo de control.

Aspectos éticos

En todos los casos, se garantizó la confidencialidad en la revisión y registro de la información. El manejo del instrumento incluyó datos de identificación de los individuos estudiados. Los registros grabados en la base de datos fueron destruidos una vez se concluyó el estudio, ya que es un compromiso ético salvaguardar el material de estudio por su carácter privado y legal. Este estudio cuenta con la correspondiente autorización del comité de Ética de la IPS Unidad Oncológica Surcolombiana como se demuestra en la certificación de la Dirección según ACTA del comité de Ética USO-01-2016.

Conflictos de interés

Los autores investigadores declaran que en esta investigación no se tienen conflictos de intereses.

Fuentes de financiación

Los recursos requeridos para esta investigación fueron asumidos por los autores.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2018 [Internet]. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2019 [citado el 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2019/10/Libro_Situacion_Cancer_2018_compressed-1.pdf
3. Secretaría de Salud del Huila. Análisis de situación en salud con el modelo de determinantes sociales de salud Huila 2012. Gobernación del Huila. 2014.
4. Instituto Nacional del Cáncer. Tipos de tratamiento [Internet]. Sitio web del Instituto Nacional del Cáncer. [citado el 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
5. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodríguez Mora K, Ysmael-Acle Sánchez B, Mora Román JJ. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica.* 2019;13(1):19. <http://dx.doi.org/10.15517/rmucr.v13i1.37573>
6. Pérez-Cabeza De Vaca R, Cárdenas-Cárdenas E, Mondragón-Terán P, Argentina A, Solís EV. Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* [Internet]. 2017 [citado el 10 de agosto de 2019];22(4):171–81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79146>
7. Bernat Peguera A. Mecanismos moleculares que regulan el crecimiento, la metástasis y la resistencia a terapias del carcinoma escamoso de piel [Tesis de doctorado] [Internet]. Universitat de Barcelona; 2019 [citado el 9 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/141918>
8. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos Informe de Vigilancia Tecnológica [Internet]. Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid. 2019 [citado el 17 de marzo de 2020]. Disponible en: http://cosmolinux.no-ip.org/recursos_aula/BIO2nBAT/Inmunologia/Anticuerpos_monoclonales_terapeuticos.pdf
9. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología.* 2011;26(5):301–6. [doi:10.1016/j.nrl.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.005)
10. Abbas AK. *Inmunología celular y molecular.* Madrid: Elsevier; 2012.
11. American Cancer Society. Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios [Internet]. American Cancer Society web site. 2019 [citado el 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>
12. Soto A, Cvetkovic-Vega A. Estudios de casos y controles. *Revista de la Facultad de Medicina Humana.* 2020;20(1):138–43. [DOI 10.25176/RFMH.v20i1.2555](https://doi.org/10.25176/RFMH.v20i1.2555)
13. Unidad Oncológica Surcolombiana. Quiénes somos [Internet]. Sitio web de la Unidad Oncológica Surcolombiana. [citado el 10 de marzo de 2020]. Disponible en: http://unidadoncosurcolombiana.com/Quienes_somos.php
14. Secretaría de Salud Departamental. Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud Huila 2017 [Internet]. Gobernación del Huila. 2017 [citado el 19 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.huila.gov.co/salud/loader.php?Servicio=Tools2&Tipo=descargas&Funcion=descargar&idFile=27320>

15. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9944):665–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60845-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60845-x)
16. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. McGraw-Hill; 2016.
17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):783–92. <https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101>
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):724–34. DOI: [10.1056/NEJMoa1413513](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513)
19. American Cancer Society. Tasas de supervivencia del cáncer de próstata [Internet]. American Cancer Society web site. 2020 [citado el 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
20. Hernández-Rivera G, Aguayo-González Á, Cano-Castellanos R, Loarca-Piña LM. Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin. *Gac Med Mex [Internet]*. 2008 [citado el 22 de mayo de 2020];144(3):275–7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2008/gm083n.pdf>
21. Torregroza M, Guarnizo C. Enfoque terapéutico del cáncer gástrico. Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2011;15(1):30–9. <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/492>
22. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;383(9911):31–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61719-5)
23. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):734–43. <https://doi.org/10.1056/nejmx170002>
24. Maseda M. Fármaco biológico eleva supervivencia de mujeres con cáncer de cuello uterino. *El Observador [Internet]*. 2015 [citado el 21 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.elobservador.com.uy/nota/farmaco-biologico-eleva-supervivencia-de-mujeres-con-cancer-de-cuello-uterino-2015713500>
25. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(26):2484–96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103799>