

Supervivencia y factores predictores en pacientes con cáncer de pulmón avanzado

Survival and predictive factors in patients with advanced lung cancer

Milvia Margarita Bueno-Figueredo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2152-1206>

Odalys Irmina Rodríguez-Heredia² <https://orcid.org/0000-0002-1199-9847>

Bárbara Ramona Santiesteban-Rodríguez³ <https://orcid.org/0000-0003-4437-3071>

¹Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Primer y Segundo Grados en Medicina General Integral y Bioestadística. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Medicina “Carlos J. Finlay”. Camagüey, Cuba.

²Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer y Segundo Grados en Higiene y Epidemiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Camagüey, Cuba.

³Máster en Inclusión Socioeducativa. Licenciada en Terapia Física y Rehabilitación. Profesor Instructor. Policlínico Docente Previsora. Camagüey, Cuba.



*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: bfmilvia@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: el cáncer es una causa importante de muerte en Cuba; en particular, el de pulmón de células no pequeñas es una de las enfermedades malignas con mayor tasa de mortalidad. Conocer la sobrevida de estos pacientes, significa avanzar de forma rápida en la determinación del impacto del tratamiento y en los resultados.

Objetivo: estimar la supervivencia al año, y sus factores predictores, en enfermos de cáncer de pulmón avanzado, tratados en el Hospital Provincial Docente Oncológico “María Curie” de Camagüey en el período de enero de 2014 a diciembre de 2020.

Métodos: se realizó un estudio longitudinal prospectivo en una población de 255 pacientes mayores de

18 años, diagnosticados con la enfermedad. A partir de la información contenida en las historias clínicas individuales, se analizó la supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se compararon las curvas con la prueba *log-rank*. Para determinar las variables predictoras del tiempo de supervivencia, se empleó la regresión de Cox. Se cumplieron los principios éticos de la investigación científica.

Resultados: la supervivencia global al año fue de 12,7 meses. Se relacionaron con el tiempo de supervivencia el tabaquismo (6,6 meses), el tratamiento con inmunoterapia (23,7 meses), la existencia de metástasis (10,8 meses) y su localización (óseas, 14,8 meses; cerebrales, 12,3 meses).

Conclusiones: la sobrevida global de los pacientes fue baja al año del diagnóstico. Los factores predictores del tiempo de supervivencia de los pacientes fueron: el hábito de fumar, el tratamiento con inmunoterapia, la existencia y la localización de las metástasis.

Palabras clave: NEOPLASIAS PULMONARES/tratamiento farmacológico; SOBREVIDA; FACTORES DE RIESGO; TABAQUISMO; INMUNOTERAPIA; METÁSTASIS DE LA NEOPLASIA.

ABSTRACT

Introduction: cancer is an important cause of death in Cuba; in particular, non-small cell lung disease is one of the malignant diseases with the highest mortality rate. Knowing the survival of these patients means making rapid progress in determining the impact of the treatment and the results.

Objective: to estimate one-year survival, and its predictive factors, in patients with advanced lung cancer, treated at the “María Curie” Provincial Oncological Teaching Hospital of Camagüey from January 2014 to December 2020.

Methods: a prospective longitudinal study was carried out in a population of 255 patients over 18 years of age, diagnosed with the disease. Based on the information contained in the individual medical records, survival was analyzed with the Kaplan-Meier method and the curves were compared with the log-rank test. To determine the predictor variables of survival time, Cox regression was used. The ethical principles of scientific research were complied with.

Results: overall survival at one year was 12.7 months. Smoking (6.6 months), treatment with immunotherapy (23.7 months), the existence of metastases (10.8 months) and their location (bone, 14.8 months; brain, 12.3 months).

Conclusions: the overall survival of the patients was low one year after diagnosis. The predictors of

patient survival time were: smoking habit, treatment with immunotherapy, and the existence and location of metastases.

Keywords: LUNG NEOPLASMS/drug treatment; SURVIVAL; RISK FACTORS; TOBACCO USE DISORDER; IMMUNOTHERAPY; NEOPLASM METASTASIS.

Recibido: 29/05/2023

Aprobado: 09/01/2024

Publicado: 24/02/2024

INTRODUCCIÓN

La naturaleza proporciona los mecanismos necesarios para la renovación constante de la vida en la tierra.⁽¹⁾ Los conocimientos sobre la evolución clínica de las enfermedades, posibilitan a los especialistas e investigadores estimar las posibilidades de que ocurra un fenómeno.⁽²⁾

Al realizar un estudio de este tipo, se necesita definir sus fechas de comienzo y finalización del seguimiento, para calcular los tiempos de supervivencia de los pacientes. La fecha de finalización la predetermina el investigador, en correspondencia con el tipo de datos analizados.^(3,4)

Entre los modelos estadísticos que posibilitan medidas de resumen para estimar los tiempos de ocurrencia de fenómenos en poblaciones determinadas, se encuentran la regresión lineal (variable dependiente continua, con distribución normal y tiempo a la ocurrencia del fenómeno), la regresión logística (variable dependiente dicotómica, en un solo intervalo de tiempo fijo), y las curvas de supervivencia (variable dependiente dicotómica en múltiples intervalos de tiempo).⁽²⁾

La regresión lineal se aplica sólo si todos los pacientes llegan al evento final. Se requiere este dato, puesto que se considera como desenlace a una variable continua (por ejemplo, tiempo o muerte); no se puede considerar desenlace lo que ha sufrido una porción de los pacientes, y el resto no. Sin embargo, en el modelo de regresión logística el investigador toma en cuenta el conocimiento previo, y determina el tiempo en el que se estimará la probabilidad de que ocurra el fenómeno.

A diferencia de las regresiones logística y lineal, con las curvas de supervivencia se pueden estudiar

sujetos por períodos parciales. Sin necesidad de seguirlos hasta la ocurrencia del fenómeno o la culminación del tiempo de seguimiento, pues con las curvas se puede calcular la probabilidad de que ocurra un fenómeno en distintos intervalos.⁽³⁾ Así, la supervivencia es una medida del tiempo transcurrido hasta una respuesta de interés: recaída, alta médica, manifestación de los primeros síntomas de una determinada enfermedad, y no siempre la muerte.

Si se trata de enfermedades graves, en el análisis de supervivencia se estiman las probabilidades de mantenerse con vida durante determinados períodos, y el grado de complejidad de la enfermedad; algo que a menudo se desconoce, y atrae la atención de científicos y médicos del mundo, en especial los especialistas en oncología.^(5,6)

Según la Organización Mundial de la Salud, para las próximas dos décadas se espera que la incidencia de cáncer en el mundo crezca a 22 millones de enfermos por año. Y un incremento en la mortalidad, para el mismo período, de 13 millones de fallecidos anuales.^(7,8)

En Cuba, los tumores malignos son la principal causa de muertes en casi todas las edades. El cáncer de pulmón es el de mayor mortalidad (12,5 % en el mundo) y la principal causa de años de vida potencialmente perdidos en las personas de edades entre uno y 74 años.⁽⁹⁻¹¹⁾ Es la neoplasia maligna más frecuente y el más mortífero de los cánceres; en el mundo mueren más personas por tumores malignos de pulmón, que de colon, mama y próstata. Se estima que para el año 2025 se incrementará el número de muertes en más de 80% de los casos.^(10,12,13)

En Cuba, Camagüey se encuentra entre las provincias de mayor incidencia de cáncer de pulmón como principal causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos.⁽⁹⁾ Sin embargo, los estudios sobre el comportamiento de esta enfermedad en la provincia son escasos,^(14,15) y las estadísticas indican que en los últimos años los casos han aumentado de forma significativa,⁽⁹⁾ en proporción con las estadísticas mundiales.

Esta situación motivó la realización del presente estudio, cuyo objetivo es estimar la supervivencia al año, y sus factores predictores, en enfermos de cáncer de pulmón avanzado, tratados en el Hospital Provincial Docente Oncológico “María Curie” de Camagüey en el período de enero de 2014 a diciembre de 2020.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en una población de 255 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado (estadios IIIb y IV), cuyas historias clínicas contenían todos los datos.

La variable estadio se construyó al tomar en cuenta el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico (evento inicial), hasta un año después (evento final). La variable de censura se definió por los pacientes que no presentaron el evento de interés (muerte) dentro del período de estudio (un año). Como mecanismos de censura se establecieron: la muerte por otra causa diferente al cáncer de pulmón; la pérdida del enfermo durante el seguimiento (por cambiar de domicilio sin notificarlo, o por falta de seguimiento del tratamiento); todos los pacientes sobrevivientes hasta finalizar el período de estudio.

Para la variable hábito de fumar se consideró si el paciente era fumador o no, sin tener en cuenta el tiempo o frecuencia.

Para elaborar la variable tratamiento con inmunoterapia se tuvo en cuenta si el paciente utilizó o no CIMAvax-EGF®, vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas, producida en Cuba por el Centro de Inmunología Molecular.⁽¹⁶⁾

La fuente de información fue la historia clínica individual de cada paciente, y se utilizó una planilla de recolección de datos para organizar mejor el trabajo. Los datos se procesaron con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25.0 para *Windows*.

Se efectuó el análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, por el cual se construyeron curvas descriptivas de la evolución de los pacientes (desde el principio hasta el final del estudio) y de las probabilidades de que un enfermo de cáncer de pulmón sobreviva a un tiempo (t) determinado dividido en períodos de 12 meses (en este caso, cinco años).

Para comprobar si –según los factores clínicos– existían diferencias significativas entre las curvas de supervivencia, se contrastaron mediante la prueba de *log-rank*, con la cual se calcularon las frecuencias esperadas y se compararon con las observadas.

Los factores con mayor capacidad predictiva de aparición del evento se identificaron con la prueba de regresión de Cox, análoga al modelo de regresión múltiple. Se probaron las diferencias de tiempos de supervivencia entre los grupos de pacientes, al usar otros factores para explicar o predecir el tiempo de supervivencia a partir del grupo de variables predictoras o explicativas. En todas las pruebas de

hipótesis la confiabilidad alcanzó 95%.

Esta investigación se realizó conforme a los principios éticos para la investigación médica en humanos establecidos en la *Declaración de Helsinki*.⁽¹⁷⁾ Se contó con la aprobación del Comité de Ética y el Consejo Científico del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Camagüey. Además, se solicitó autorización de las instancias pertinentes para revisar las historias clínicas. La investigación se sustentó en los principios de la ética médica del modelo social cubano; se garantizó la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

Los pacientes con cáncer de pulmón avanzado diagnosticados en el período analizado, tuvieron una media de supervivencia de 12,740 meses. Transcurrido un año sobrevivieron 28,60 %; lo que se traduce, de forma general, en que 71,40% no sobrevivieron al año del diagnóstico (Fig. 1).

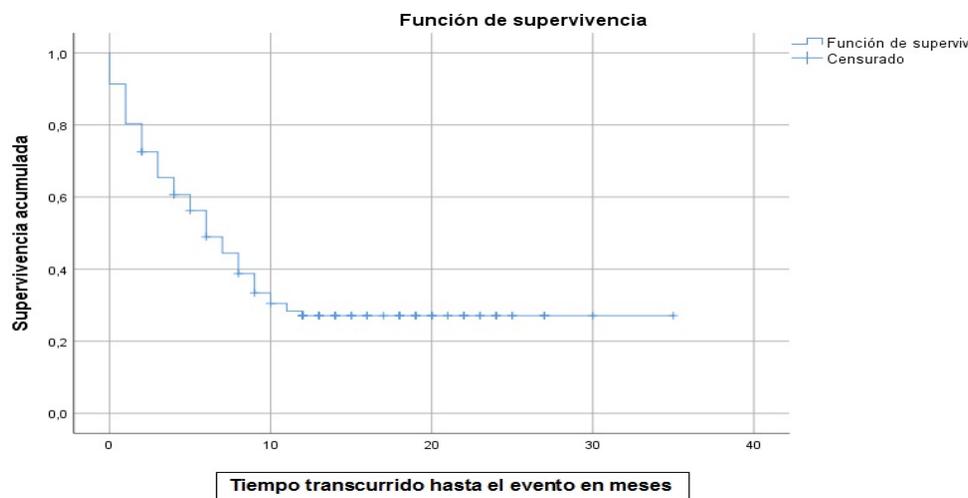
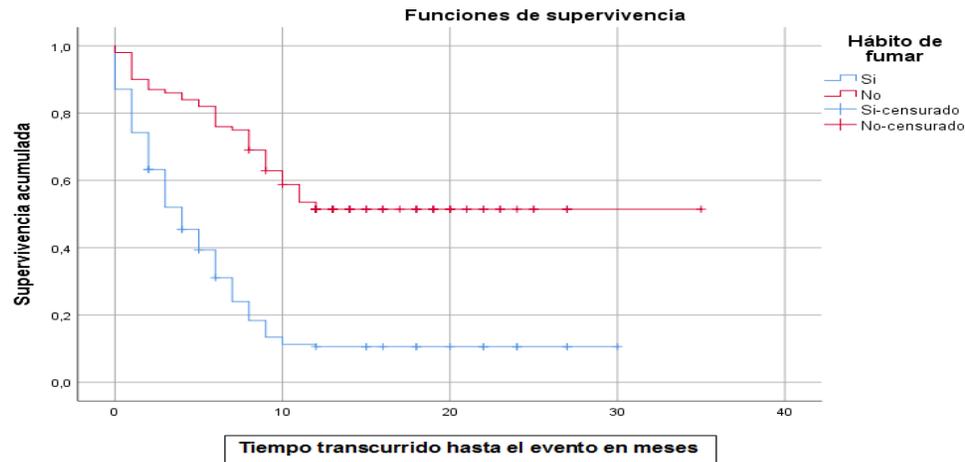


Fig. 1 - Pacientes según supervivencia global.

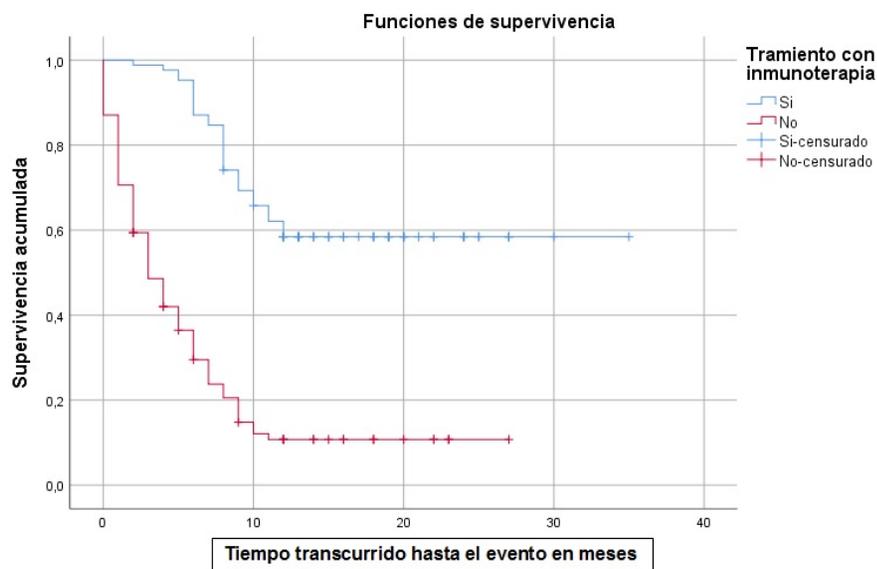
Se observó una marcada diferencia entre los pacientes fumadores y los no fumadores, con una probabilidad asociada al estadígrafo menor de 0,000 y una media de supervivencia de 6,6 meses en los últimos. Lo cual evidencia la relación importante entre el tabaquismo y el tiempo de supervivencia de los enfermos (Fig. 2).



p=0,000

Fig. 2 - Curvas de supervivencia según hábito de fumar.

En el análisis del tiempo de supervivencia en relación con el tratamiento empleado (Fig. 3), se constató que la curva mayor representó a los pacientes tratados con inmunoterapia; su media de supervivencia fue de 23,7 meses (58,80% estaban vivos transcurrido un año). Los que no recibieron este tratamiento vivieron una media de 6,6 meses (13,50% de supervivencia al año). Ello indica, con 95% de confiabilidad, la relación entre el tratamiento con inmunoterapia y el tiempo de supervivencia de los pacientes después del diagnóstico.



p=0,000

Fig. 3 - Curvas de supervivencia según tratamiento con inmunoterapia (vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas).

La tabla 1 muestra los resultados de la regresión de Cox para determinar los factores predictores de la mortalidad en los pacientes. Los fumadores tuvieron cuatro veces más riesgos de fallecer antes del año de seguimiento, respecto a los no fumadores. Asimismo, los enfermos con metástasis tuvieron tres veces más riesgos de fallecer, antes del año de seguimiento, en contraste con aquellos que no las presentaron. Según su localización, el riesgo de morir antes del año de seguimiento aumenta dos veces; es mayor en los pacientes con metástasis ganglionares y en glándulas suprarrenales, en comparación con los que las tuvieron en otros sitios. No obstante, la inmunoterapia reduce el riesgo de morir, al actuar como factor protector.

Tabla 1 - Factores predictores de la mortalidad por cáncer de pulmón

Variables incluidas en la ecuación	B	Wald	Sig	Exp (B)	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Hábito de fumar	0,760	8,788	0,003	4,238	1,794	5,832
Inmunoterapia	-0,867	9,612	0,000	0,420	0,243	0,727
Metástasis	0,522	20,550	0,000	3,196	1,845	3,813
Localización de las metástasis	0,148	7,062	0,008	1,859	1,640	2,193

Fuente: historias clínicas

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón en estadios avanzados tiene incidencia y mortalidad altas.^(4,14) Respecto a la probabilidad de supervivencia de los enfermos, los resultados del presente estudio no difirieron mucho de otros^(18,19) en los cuales se corroboró que las alteraciones moleculares y genéticas producen manifestaciones y respuestas muy diferentes.

Mamolar-Herrera,⁽⁶⁾ investigador de la Universidad de Valladolid, encontró una media de supervivencia al año de nueve meses. Por su parte, Camacho-Sosa y cols.⁽¹⁵⁾ reportaron que 68,00% de los pacientes seguían vivos al año, resultado superior al de la presente investigación (28,60%). Lo cual pudiera deberse a que en ese estudio la tasa de supervivencia global se determinó a partir de toda la

población (se tuvieron en cuenta todos los grupos de edades). Al mayor tiempo de consumo de tabaco desde edades tempranas, correspondió el mayor riesgo de aparición de la enfermedad.⁽¹³⁾

Los datos de esta investigación sobre la supervivencia en relación con el hábito de fumar, coinciden con los obtenidos por Ramos-Guete y cols.⁽²⁰⁾ la mayoría de los pacientes era fumadora. Resultados que son similares a los de Camacho-Sosa y cols.⁽¹⁵⁾ acerca de la supervivencia de enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. En la mayoría de las publicaciones se constata la relación entre la enfermedad y el tiempo que se ha fumado; Benítez-Sánchez y cols.⁽¹³⁾ comprobaron que 90% de los pacientes fumaban antes del diagnóstico.

En cuanto al papel del tratamiento en el análisis de la supervivencia, los estudios en enfermos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados se basan en la medicina de precisión, que actúa en diferentes blancos terapéuticos con resultados prometedores.⁽¹⁵⁾ En Cuba, la vacuna CIMAvax-EGF® se posiciona como posibilidad terapéutica para garantizar mayor supervivencia y calidad de vida a los pacientes con neoplasias malignas de pulmón en estadios avanzados.⁽¹⁴⁾

En el estudio desarrollado por Haanen y cols.⁽¹²⁾ la supervivencia global de los pacientes según la modalidad de tratamiento adoptada, fue similar a la constatada en investigaciones internacionales. No obstante, los porcentajes fueron inferiores a los reportados en el mundo, y las cifras más altas de pacientes supervivientes correspondieron a los tratados con inmunoterapia. Sobre este aspecto, Camacho-Sosa y cols.⁽¹⁵⁾ aseveran que las terapias para inhibir el crecimiento tumoral mediante bloqueo del receptor del factor de crecimiento endotelial, representan una nueva oportunidad de éxito en pacientes con tumores pulmonares.

Los hallazgos de la regresión de Cox en este estudio, coinciden con los resultados de Luque y cols.⁽²¹⁾ Los antecedentes de hábito tabáquico implican pronósticos desfavorables para los enfermos con diagnósticos casi exclusivos de adenocarcinoma de pulmón. Significativamente, los factores asociados a mayor supervivencia son: el origen del adenocarcinoma, la enfermedad limitada a una o ninguna metástasis, y del estado general del paciente.

Según Gómez-Tejeda y cols.⁽²²⁾ y García-Rodríguez y cols.,⁽²³⁾ para los pacientes fumadores el riesgo de fallecer antes del año de seguimiento aumenta cerca de ocho veces. Por su parte, Herrera-Suárez y cols.⁽¹⁴⁾ sugieren que los tratamientos inhibidores del crecimiento tumoral (que bloquean el receptor del factor de crecimiento endotelial) representan una nueva oportunidad de éxito en los pacientes con tumores pulmonares.

La principal limitación de esta investigación estribó en el número elevado de pacientes censurados por pérdida durante el seguimiento; muchos, al recibir el diagnóstico, se trasladaron a otras provincias u hospitales. A lo cual se sumó que un grupo considerable de historias clínicas carecía de la información completa. Ello limitó el universo de estudio y, en consecuencia, la precisión de los resultados estadísticos.

CONCLUSIONES

La sobrevida global de los pacientes fue baja al año del diagnóstico, en correspondencia con las cifras de Cuba y el mundo. Los factores predictores de sus tiempos de supervivencia fueron: el hábito de fumar, el tratamiento con inmunoterapia, la existencia y la localización de las metástasis. Este estudio aportó argumentos esenciales para el manejo clínico de la enfermedad, la toma de decisiones, y el apoyo a los enfermos, en aras de alcanzar mayor supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esmeraldas-Vélez EE, Falcones-Centeno MR, Vásquez-Zevallos MG, Solórzano-Vélez JA. El envejecimiento del adulto mayor y sus principales características. ReciMundo [Internet]. 2019 [citado 25 Feb 2021];3(1):59-74. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6788154.pdf>
2. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios L, Talavera JO. Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia. Rev. Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2014 [citado 9 Ene 2019];52(3):308-15. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/download/675/1201
3. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Estrategia Nacional para el Control del Cáncer en Cuba [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020 [citado 28 Mar 2021]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/programa_integral_control_cancer_cuba/programa_control_cancer_estrategia_nacional.pdf
4. Ayala-León SJ, Agüero-MA, Gauna C, Ayala-León M. Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay. Rev. virtual Soc. Parag.

- Med. Int. [Internet]. Mar 2020 [citado 20 Mar 2021];7(1):56-65. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v7n1/2312-3893-spmi-7-01-56.pdf>
5. Cayuela L, Asuero-Llanes A, Rodríguez-Domínguez S, Chávez-Conde, Cayuela A. Análisis espacial de la mortalidad por cáncer de pulmón en España con especial referencia a Andalucía (2013-2017). Open Respir Arch [Internet]. Sep 2020 [citado 20 Mar 2021];2(3):107-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2659663620300151>
6. Mamolar-Herrera N. Supervivencia a largo plazo de pacientes operados de cáncer de pulmón. Del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil [Internet]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2017 [citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24093/TFG-M-eM774.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Torres-Sánchez LE, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, De la Vara-Salazar E, Lazcano-Ponce E. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. Salud pública Mex [Internet]. Oct 2014 [citado 20 Mar 2021];56(5):473-91. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v56n5/v56n5a15.pdf>
8. Cabo-García A, del Campo-Mulet E, Rubio-González T, Nápoles-Smith N, Columbié-Regüeifero JC. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. MEDISAN [Internet]. Abr 2018 [citado 20 Mar 2021];22(4):394-405. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v22n4/san09224.pdf>
9. Organización Mundial de la Salud, Centro de prensa. Las 10 principales causas de defunción. [Internet]. 9 Dic 2020. [citado 25 Feb 2021]; Nota descriptiva s/n [aprox. 4 p.] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
10. Gómez-López A, Revuelta-Salgado F, García-Luján R. Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Medicine. Nov 2022;13(67):3933-41.
11. García-Rodríguez ME, Chávez-Chacón MA, García-Basulto MJ, Benavidez-Márquez A, Koelig-Padrón R. Caracterización de pacientes operados por cáncer pulmonar en el Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”. Rev Cubana Cir [Internet]. Dic 2021 [citado 2023 Sep 23];60(4):e1183. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v60n4/1561-2945-cir-60-04-e1183.pdf>
12. Haanen JBAG, Lugowska I, Garassino MC, Califfano R. ESMO Handbook of Immuno-Oncology [Internet]. Lugano: ESMO Press; 2018 [citado 22 Mar 2021]. Disponible en: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/01/2018-ESMO-Handbook-of-Immuno-Oncology.pdf>

13. Benítez-Sánchez E, Pérez-Cala AE, Vilaseca-Sanabria E, Ramírez-Ramírez E, Colón-Blanco I. Variables predictoras de riesgo de cáncer de pulmón en fumadores. Rev Cub Med Mil [Internet]. Mar 2018 [citado 22 Mar 2021];47(3):1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v47n3/a07_125.pdf
14. Herrera-Suárez A, Carreño-Rolando IE, Camacho-Sosa K, Santiesteban-Álvarez E, Morales-Fuentes MA. La inmunoterapia una alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Rev. Med. Electrón. [Internet]. Oct 2019 [citado 20 Mar 2021];41(5):1279-86. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n5/1684-1824-rme-41-05-1279.pdf>
15. Camacho-Sosa K, Alonso-Lemus L, Ramírez-Rodríguez D, Carreño Rolando IE, Mendoza-Jorge E, García-Soto J. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Matanzas. Rev. Med. Electrón. [Internet]. Feb 2021 [citado 11 May 2021];43(1):2795-2807. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v43n1/1684-1824-rme-43-01-2795.pdf>
16. Ministerio de Salud Pública (Cuba); Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las características del producto CIMAvax-EGF® [Internet]. La Habana: CECMED; 2020 [citado 16 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/biologicos/cimavax-egfr-conjugado-quimico-factor-crecimiento-epidermico-humano>
17. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Brasil: 64ª Asamblea General, Asociación Médica Mundial; 2013 [citado 19 Sept 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
18. Fera-Díaz GE, González-Benítez SN, Miguel-Cruz MA. Genes involucrados en el cáncer pulmonar. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. Jun 2021 [citado 16 Oct 2023];40(2):e1189. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v40n2/1561-3011-ibi-40-02-e1189.pdf>
19. Sánchez-Bouza MJ, Sánchez-Frenes P, Ayala-Reina ZE, Sánchez-Sánchez PJ, Santos-Solís M. Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. Rev. Finlay [Internet]. Jun 2022 [citado 16 Oct 2023];12(2):208-20. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/finlay/v12n2/2221-2434-finlay-12-02-208.pdf>
20. Ramos-Guette PL, Ramos MA, Silva D. Supervivencia en cáncer de pulmón localmente avanzado y metastásico estadios IIIB y IV. Rev. Col. Hematol. Oncol. [Internet]. 2019 [citado 11 May 2021];6(2):34. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/92/84>

21. Luque M, Esteban E, Villanueva N, Corral N, Jiménez P, Capelán M, et al. Estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón no microcítico estadio avanzado tratados con la combinación gemcitabina y vinorelbina: valoración de la eficacia terapéutica y factores pronósticos. *Oncología (Barc)* [Internet]. 2007 [citado 11 May 2021];30(2):32-43. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/onco/v30n2/03.pdf>
22. Gómez-Tejedas JJ, Tamayo-Velázquez O, Iparraguirre-Tamayo AE, Diéguez-Guach RA. Comportamiento de los factores de riesgo de la neoplasia de pulmón. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. Dic 2020 [citado 22 Mar 2021];16(3):e568. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revunimedpin/ump-2020/ump203p.pdf>
23. García-Rodríguez ME, Benavides-Márquez A, Ramírez-Reyes E, Gallego-Escobar Y, Toledo-Cabarro Y. El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas, del diagnóstico y el tratamiento. *AMC* [Internet]. Oct 2018 [citado 19 May 2021];22(5):781-802. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n5/1025-0255-amc-22-05-781.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Milvia Margarita Bueno-Figueroa: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, *software*, supervisión, validación, visualización, redacción, revisión y edición.

Odalys Irmina Rodríguez-Heredia: curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, validación, visualización y redacción del borrador original.

Bárbara Ramona Santiesteban-Rodríguez: análisis formal, investigación, recursos y *software*.

Financiación

Hospital Provincial Docente Oncológico “María Curie”. Camagüey, Cuba.