

## RESEARCHS / INVESTIGACIÓN

# Evaluación de Racotumomab para el tratamiento del cáncer de pulmón: meta-análisis de ensayos controlados del CIM.

## Evaluation of racotumomab for the treatment of lung cancer: meta-analysis of controlled trials of the CIM.

Carmen Viada<sup>1</sup>, Javier Quintero<sup>2</sup>, Javier Ballesteros<sup>3</sup>, Martha Fors<sup>4</sup>, Mayteé Robaina<sup>5</sup>, Mabel Alvarez<sup>1</sup>, Aliuska Frías<sup>1</sup>, Saily Alfonso<sup>6</sup>, Amparo Macías<sup>1</sup>, Maurenis Hernández<sup>1</sup>.

DOI. 10.21931/RB/2018.03.03.3

**Resumen:** Racotumomab es una vacuna terapéutica contra el cáncer enteramente desarrollada en Cuba y licenciada en el país para su uso en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapas IIIB/IV. Determinar la efectividad de la vacuna del Racotumomab a través de la técnica de meta-análisis combinado. Se efectuó una búsqueda en PubMed de "Racotumomab", "Vaxira", "vacuna anti-idiotípica", se obtuvieron 20 artículos publicados por autores cubanos entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de septiembre del 2017, donde se describen los resultados de los estudios clínicos realizados durante el desarrollo de Racotumomab, principalmente los publicados por investigadores cubanos en revistas científicas internacionales arbitradas. Los artículos describen siete ensayos clínicos realizados en Cuba de 1997-2017 con Racotumomab; un Fase I con 71 pacientes, dos Fase II con 72 y 176 pacientes respectivamente, dos Fase III con 273 y 378 pacientes respectivamente, un programa de acceso expandido con 200 pacientes y un estudio promovido por el investigador con 19 pacientes. De estos estudios fueron seleccionados según el criterio PRISMA los tres ensayos controlados y aleatorizados. El meta-análisis consistió en la construcción del gráfico de Forest Plot, el análisis de sensibilidad y el análisis acumulado. El meta-análisis arroja resultados favorables a la vacuna Racotumomab con un HR combinado de 0.77. El análisis de sensibilidad revela que el ensayo que más peso tiene fue el EC080 Fase II. El análisis acumulativo indica que el estudio que menos aporta al meta-análisis fue el último incluido.

**Palabras clave:** Racotumomab, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratamiento vacunal, inmunoterapia, vacunas oncológicas.

**Abstract:** Racotumomab is a therapeutic cancer vaccine entirely developed in Cuba and licensed in the country for use in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in stages IIIB / IV. To determine the effectiveness of the Racotumomab vaccine through the combined meta-analysis technique. A PubMed search was made of "Racotumomab", "Vaxira", "anti-idiotypic vaccine", 20 articles published by Cuban authors were obtained between January 1, 1997 and September 30, 2017, where the results are described of the clinical studies conducted during the development of Racotumomab, mainly those published by Cuban researchers in peer-reviewed international scientific journals. The articles describe seven clinical trials conducted in Cuba from 1997-2017 with Racotumomab; a Phase I with 71 patients, two Phase II with 72 and 176 patients respectively, two Phase III with 273 and 378 patients respectively, an expanded access program with 200 patients and a study promoted by the researcher with 19 patients. Of these studies, three controlled and randomized trials were selected according to the PRISMA criteria. The meta-analysis consisted in the construction of the Forest Plot graphic, the sensitivity analysis and the accumulated analysis. The meta-analysis shows favorable results for the Racotumomab vaccine with a combined HR of 0.77. The sensitivity analysis reveals that the most important trial was the EC080 Phase II. The cumulative analysis indicates that the study that contributes the least to the meta-analysis was the last one included.

**Key words:** Racotumomab, non-small cell lung cancer, vaccinal treatment, immunotherapy, oncological vaccines.

### Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años. En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado. En la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello

uterino y estómago. Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante, y es la causa de más del 20% de las muertes mundiales por cáncer en general, y alrededor del 70% de las muertes mundiales por cáncer de pulmón<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Centro de Inmunología Molecular, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad del País Vasco, España.

<sup>4</sup> Universidad de las Américas, Ecuador.

<sup>5</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Cuba.

<sup>6</sup> Hospital Celestino Hernández Robao, Cuba.

Los cánceres causados por infecciones víricas, tales como las infecciones por virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) o por papiloma virus humanos (PVH), son responsables de hasta un 20% de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medios. Más del 60% de los nuevos casos anuales totales del mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica. Estas regiones representan el 70% de las muertes por cáncer en el mundo. Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas.

Las estadísticas del cáncer de pulmón incluyen tanto al cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) como al cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El CPCNP es el tipo más frecuente de cáncer de pulmón. Se estima que este año se diagnosticará cáncer de pulmón a 221,200 adultos (115,610 hombres y 105,590 mujeres) en los Estados Unidos. El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Se estima que este año se producirán 158,040 muertes (86,380 hombres y 71,660 mujeres) a causa de esta enfermedad<sup>1</sup>.

La tasa de supervivencia de un año es el porcentaje de personas que sobrevive al menos un año una vez detectado el cáncer. Para todas las personas que tienen cáncer de pulmón, la tasa de supervivencia de un año es del 44 %. La tasa de supervivencia a cinco años es del 17 %. Las tasas de supervivencia dependen de varios factores, el subtipo de cáncer de pulmón y el estadio de la enfermedad.

Del 15 % de los cánceres de pulmón detectados en la etapa inicial (estadios I a III), la tasa de supervivencia de cinco años es del 54 %. Si el cáncer se ha diseminado a una parte distante del cuerpo (estadio IV), que es el estadio más tardío, la tasa de supervivencia de cinco años es del 4 %.

El cáncer de pulmón representa el 13 % de todos los diagnósticos de cáncer y el 27 % de todas las muertes por cáncer. En los hombres, las tasas de mortalidad han disminuido de forma constante durante las últimas dos décadas, recientemente a una tasa de alrededor del 2.9 % cada año. Las tasas de mortalidad para las mujeres con cáncer de pulmón han disminuido un 1.9 % por año. Por razones poco claras, la mayor incidencia y las menores tasas de supervivencia para el cáncer de pulmón se registran en los hombres de raza negra<sup>1</sup>.

Al concluir el año 2012, el cáncer pasó a ser la primera causa de muerte en Cuba, desplazando a las enfermedades cardiovasculares, pasando a ser una de las problemáticas más complejas a enfrentar por el sistema de salud pública en el país<sup>2-3</sup>.

Datos del Anuario Estadístico de Salud 2013 muestran que en el 2010, de acuerdo a su incidencia, se registraba el cáncer de piel como la primera causa de muerte para ambos sexos, seguido del cáncer de pulmón para hombres y el de mama para las mujeres. En tercer lugar, se ubicaba el cáncer de próstata para el sexo masculino y el de pulmón para las féminas. El cáncer de la cavidad bucal, en los hombres, y el de cuello uterino, en la mujer, registraban el cuarto puesto, en tanto el de colon era el quinto tipo de cáncer en cuanto a incidencia para ambos sexos<sup>4-5</sup>.

Asimismo, al cierre del 2013 la primera causa de mortalidad por cáncer correspondió al de pulmón, tanto para hombres como para mujeres. El segundo puesto lo ocupó el de próstata y el de mama, respectivamente; seguido del cáncer de colon para ambos sexos. El cáncer de laringe ocupaba el cuarto puesto en el sexo masculino, y en la mujer el cáncer en otras partes del cuerpo uterino. En el quinto sitio se encontraba el de esófago para hombres y el de cuello uterino en las mujeres<sup>6</sup>.

## Mecanismo de Acción del Racotumomab

Anticuerpo monoclonal de origen murino de isotipo IG1 generado contra el AcM P33, adsorbido en gel de hidróxido de aluminio como adyuvante<sup>7</sup>. Racotumomab reconoce al AcM P3 e inhibe específicamente la unión al gangliósido (NeugcGM3) que es un antígeno tumor específico que se encuentra expresado en distintos tipos de células tumorales como pulmón, mama y melanoma<sup>8</sup>.

Numerosos estudios preclínicos han evaluado los mecanismos de acción de Racotumomab (Fase 0)<sup>5</sup>. Es un agente inmuno-estimulante contra antígenos tumorales del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en particular del gangliósido (NeugcGM3). Induciendo una respuesta inmunológica específica humoral y celular contra el gangliósido (NeugcGM3) provocando la muerte de células tumorales<sup>9</sup>.

1E10 (cuya función es anti-NeugcGM3, denominado posteriormente Racotumomab) es un anticuerpo monoclonal específico contra el antígeno frecuentemente expresado en diversas líneas tumorales de melanoma, mama y pulmón (NeugcGM3). Estos anticuerpos no se expresan naturalmente en seres humanos. Producen la muerte celular de las células que expresan el antígeno en superficie por un mecanismo diferente a la activación del complemento, el mecanismo es diferente a la inducción de apoptosis (independiente de la temperatura, no hay condensación de cromatina, ni se detectó activación de Caspasa 3). Involucra la reorganización del cito-esqueleto, edema celular, lesiones en la membrana celular, con pérdida de citoplasma y desintegración de la membrana plasmática. Lo cual es semejante al proceso de necrosis oncótica<sup>10-11</sup>.

Racotumomab es una vacuna del CIM para el tratamiento de cáncer de pulmón. Para su aprobación se hace necesaria una fase de experimentación en la que se evalúan los efectos de los tratamientos usuales. Para ello se hace necesario primeramente un proceso de selección de los ensayos clínicos que se realiza según el criterio PRISMA<sup>12-14</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar las investigaciones clínicas realizadas durante el desarrollo de esta novedosa vacuna terapéutica cubana contra el cáncer, principalmente sobre la base de estudios publicados por investigadores cubanos en revistas científicas internacionales arbitradas.

## Materiales y métodos

En la Medicina, meta-análisis es el estudio basado en la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes ensayos clínicos, sobre un problema de salud determinado. Consiste en identificar y revisar los estudios controlados sobre un determinado problema, con el fin de dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles. Dado que incluye un número mayor de observaciones, un meta-análisis tiene un poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye<sup>12-14</sup>.

En la Estadística, un meta-análisis se refiere al conjunto de métodos enfocados a contrastar y combinar los resultados de diferentes estudios; con la esperanza de identificar patrones entre los resultados de estudio, las fuentes de desacuerdo entre dichos resultados, u otras relaciones interesantes que pueden salir a la luz en el contexto de múltiples estudios.

El objetivo general de un meta-análisis radica en estimar con mayor potencia el tamaño real de efecto, en contraste a uno menos preciso derivado en un solo estudio bajo un sencillo conjunto determinado de supuestos y condiciones.

Ensayos Código en RPCEC	Diseño	Dosis	N Racotumomab /Racotumomab/1E10	N Placebo/ Combinación/ Docetaxel/BSC	Referencia
<b>Estudio compasional.</b>	Fase I en CPCNP	1 mg	71	0	Cancer Biology and Therapy. 2007; 6: 12, 1847-1852.
<b>IIC RD-EC071 RPCEC00000010</b>	Fase II en CPCP	1 mg	36	36	Cancer Biology and Therapy. 2007; 6: 145-150.
<b>IIC RD-EC080 RPCEC00000009</b>	Fase II-III en CPCNP	1 mg	89	87	ESMO 2012; Abstract 1472. CCR, May 1, 2014
<b>PUCE106</b>	Programa de acceso expandido en CPCNP	1 mg	100	100 Nimotuzumab +1E10	IJCM 4: 9, 2013 VacciMonitor 2013;22(1):10-14
<b>PL010 VQV</b>	Estudio Exploratorio en CPCNP	1 mg	10	9	No Publicado
<b>IIC RD-EC147 RANIDO RPCEC00000179</b>	Fase III en CPCNP	1 mg	195	105 Docetaxel	ASCO, Jun 1, 2014 ESMO 2016. 1093P.
<b>Multinacional EC-AR-1E10-MAB-301</b>	Fase III en CPCNP	1 mg	188	189 BSC	No Publicado

**Tabla 1.** Ensayos clínicos realizados en Cuba con la vacuna terapéutica Racotumomab, 1997–2017 Ensayos.

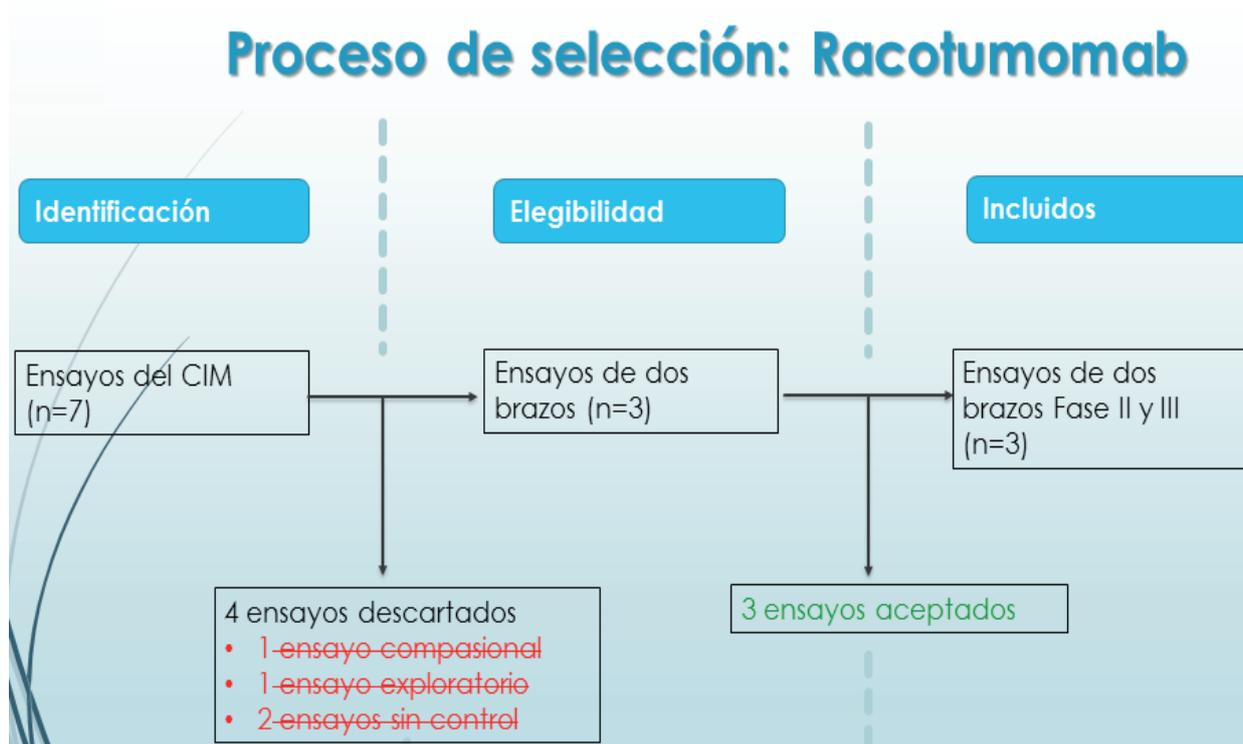
Leyenda: RPCEC: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos

BSC: Mejor Terapia Soporte

CPCNP: Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

CPCP: Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

Esquema de Vacunación de Racotumomab: Intradérmica con 15 dosis totales: 5 de la fase de inducción cada 14 días y 10 de mantenimiento cada 28 días y con 5 mg/ml de Alúmina



**Figura 1.** Proceso de selección de los estudios con la vacuna Racotumomab.

En la Tabla 1 se dispone de 7 ensayos clínicos, de estos se rechazan 4: uno por ser en CPCP, otro por ser un estudio exploratorio promovido por el investigador, 2 por ser ensayos no controlados. Este proceso es rectorado por los criterios PRISMA que pueden ser consultados en Ellis, ver Figura 1<sup>14</sup>. Se incluyen finalmente 3 ensayos controlados: EC080 Fase II, EC147 Fase III, EC301 Fase III. En la Tabla 2 se resume el tamaño de cada uno de los ensayos, y la proporción de población dentro del meta-análisis. Al final se obtiene que: el tamaño de la población total en estos tres ensayos es de (21.3%, 33.0%; 45.7%) de 827 pacientes<sup>15-22</sup>. Otros estudios fueron hechos en Argentina, los cuales reportan resultados similares en cuanto a la eficacia<sup>23-24</sup>. Previamente, se evaluó la seguridad del Racotumomab en diferentes localizaciones y resultó ser una vacuna segura. El ensayo Fase II se realizó para pacientes no progresores. El ensayo Fase III fue estratificado para pacientes progresores y no progresores. El ensayo Multinacional también incluyó de los dos tipos de pacientes. Para este trabajo hemos incluido solo los pacientes no progresores de los tres estudios seleccionados<sup>25</sup>.

Ensayo	Racotumomab n (%)	Placebo/BSC n (%)	Docetaxel n (%)	Total
EC080 Fase II	87 (19.2%)	89 (31.9%)	0 (0.0%)	176 (21.3%)
EC147 Fase III	178 (39.3%)	0 (0.0%)	95 (100%)	273 (33.0%)
EC301 Fase III	188 (41.5%)	190 (68.1%)	0 (0.0%)	378 (45.7%)
<b>Total</b>	<b>453 (100%)</b>	<b>279 (100%)</b>	<b>95 (100%)</b>	<b>827 (100%)</b>

Tabla 2. Población incluida.

Se seleccionó para evaluar el tamaño del efecto, el Hazard Ratio (HR), sugerido por Ballesteros para este tipo de datos (tiempo hasta el evento)<sup>12</sup>. En la Tabla 3 se resumen los tamaños de efecto obtenidos, así como su error estándar, datos estos necesarios para la implementación del meta-análisis.

Ensayo	HR	esHR
EC080	0.63	0.101
EC147	0.84	0.161
EC301	0.92	0.111

Tabla 3. HR y error estándar.

## Resultados y discusión

En esta sección se resumirán los resultados obtenidos de la aplicación de los modelos para la vacuna Racotumomab, y posteriormente se unirán buscando el tamaño de efecto combinado. Para realizar el meta-análisis se utilizó el software Review Manager 5 Versión 5.3 y los métodos planteados en. Se asume el modelo de efectos fijos, pues se dispone de los datos individuales de cada ensayo<sup>12-14</sup>.

En la Figura 2 se muestran los resultados de HR y su intervalo de confianza del 95%. Hay dos indicadores de que el efecto combinado es favorable a la vacuna: el p-valor, que se

encuentra por debajo de 0.05, y el z-valor, que es mayor en módulo que 1.96 que es el valor crítico de admisión, o sea el valor que marca la región donde el efecto no es significativo. Se muestran los resultados del Forest Plot, de la prueba de heterogeneidad el valor de I<sup>2</sup> y su intervalo de confianza que corrobora los resultados anteriores. Los tres estudios seleccionados tienen bajo riesgo de sesgo, porque son controlados.

El ensayo de mayor peso 45.0% es el EC080, por la consistencia de los datos. Se chequeó la heterogeneidad según los criterios Cochran [11]. Se puede concluir parcialmente que el efecto es favorable a la vacuna Racotumomab, pues el diamante (que representa el efecto combinado y sus intervalos de confianza) no atraviesa la hipótesis nula.

En la Figura 3 se muestra el análisis de sensibilidad, necesario para revelar cuál es el estudio más discordante. En la misma aparece el HR y su intervalo de confianza al 95% omitiendo cada uno de los ensayos, así como la estimación combinada de todos los estudios a la vez. Se presentan los resultados del Forest Plot que corrobora los resultados anteriores.

En esta salida de Review Manager 5 Versión 5.3 es posible observar que el estudio que más difiere de los demás es el EC080, pues cuando es omitido el desciende a 0%.

En la Figura 4 se muestra el análisis acumulativo, necesario para revelar cuál es la consistencia de los estudios subsiguientes. En la misma aparece el HR y su intervalo de confianza al 95% añadiendo cada uno de los ensayos, así como la estimación combinada de todos los estudios a la vez. Se presentan los resultados del Forest Plot que corrobora los resultados anteriores.

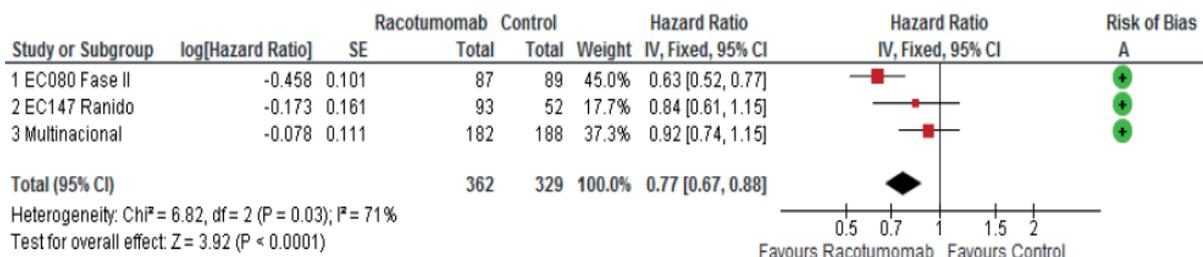
En la salida de Review Manager 5 Versión 5.3 es posible observar que el estudio que más difiere de los demás es el Multinacional, pues cuando se añade este ensayo el asciende desde 0%.

## Conclusiones

El meta-análisis combinando los resultados de varios ensayos clínicos arroja resultados favorables a la vacuna Racotumomab, con un HR de 0.77. El análisis de sensibilidad revela que el ensayo que más peso tiene en estos resultados fue el EC080 Fase II. El análisis acumulativo refleja que el estudio que menos aporta al meta-análisis fue el último incluido.

## Recomendaciones

Los autores sugieren repetir el meta-análisis incluyendo los nuevos ensayos que se vayan terminando para aumentar poder estadístico al estudio. Se debe predecir el tamaño del efecto de los nuevos ensayos a partir de los resultados obtenidos en los estudios previos.



### Risk of bias legend

(A) Allocation concealment (selection bias)

Figura 2. Forest plot para el modelo de efectos fijos.

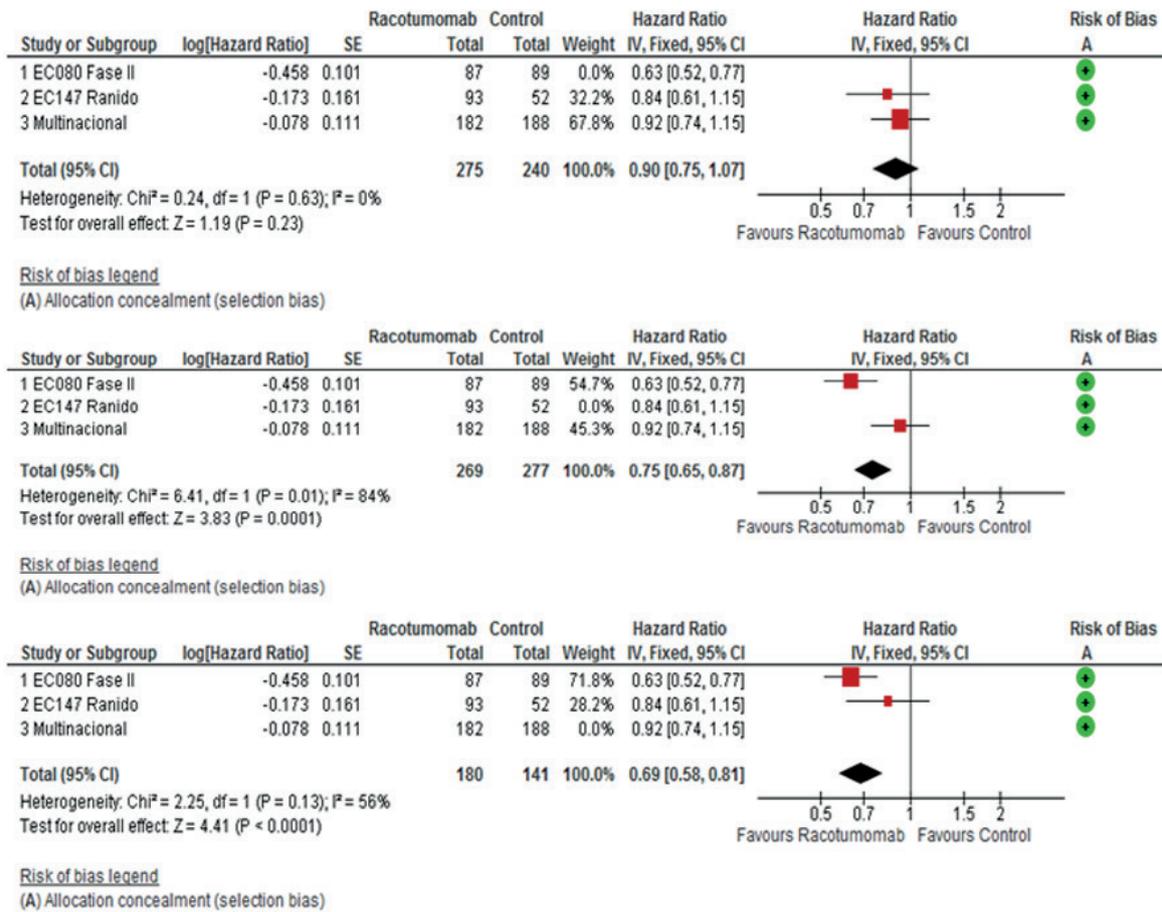


Figura 3. Análisis de Sensibilidad de Racotumomab.

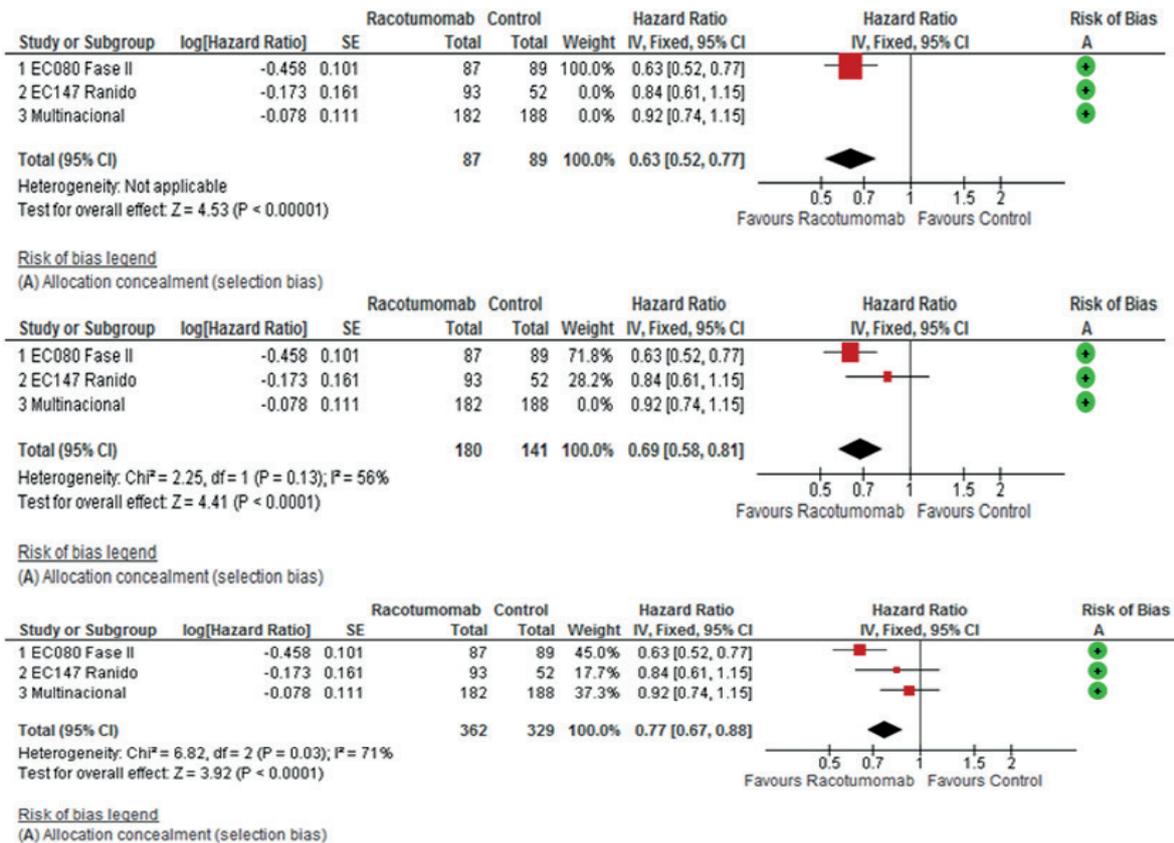


Figura 4. Análisis Acumulativo de Racotumomab.

## Referencias bibliográficas

1. GLOCAN 2012. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012. Lung Cancer <http://globocan.iarc.fr/old/Fact-Sheets/cancers/lung-new.asp>
2. Galán Y, Fernández L, Torres P, García M. Trends in Cuba's Cancer Incidence (1990 to 2003) and Mortality (1990 to 2007). MEDICC Review. 2009;11(3):19-26.
3. Romero T. Changing the Paradigm of Cancer Control in Cuba. MEDICC Review. 2009;11(3):5-7.
4. Lage A, Pérez R, Fernández LE. Therapeutic cancer vaccines: at midway between immunology and pharmacology. Curr Cancer Drug Targets. 2005 Dec;5(8):611-27.
5. Lage A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. Nature Immunology. 2008;9(2):109-12.
6. Lage A. Transforming Cancer Indicators Begs Bold New Strategies from Biotechnology. MEDICC Review. 2009;11(3):8-12.
7. Talavera A., Eriksson A. et al. Crystal Structure of an anti-ganglioside antibody, and modelling of the functional mimicry of its NeuGc-GM3 antigen by an anti-idiotypic antibody. Molecular Immunology 46 (2009) 3466-3475.
8. Fernández Luis, Alonso Daniel et al. Ganglioside-based vaccines and anti-idiotypic antibodies for active immunotherapy against cancer. Expert Rev Vaccines 2 (6), 2003
9. Vázquez A., Hernández A., Gómez D., Alonso D. et al. Racotumomab: an anti-idiotypic vaccine related to N-glycolyl-containing gangliosides- preclinical and clinical data. Review Article. Frontiers in Oncology October 2012 Vol 2 Art 150: 1-4
10. Hernández A.M., Rodríguez N., González J.E., Reyes E., Rondon T., Griñán T., et al. Anti-NeuGcGM3 Antibodies, Actively Elicited by Idiotype Vaccination in Non-small Cell Lung Cancer Patients, Induce Tumor Cell Death by an Oncosis-Like Mechanism. Journal of Immunology 2011; 186: 3735-3744
11. Hernández AM, Vázquez AM. Expert Rev Vaccines. 2015 Jan;14(1):9-20. doi: 10.1586/14760584.2015.984691. Epub 2014 Nov 25.
12. Ballesteros J. Revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos. UPV/EHU. Material de Conferencia. Habana. 2015.
13. Borenstein M. et al. Introduction to Meta-analysis. Wiley. UK. 2009
14. Ellis. P. The Essential Guide to Effect Sizes. Cambridge University Press. UK. 2010.
15. Alfonso S., Díaz R.M., de la Torre A., Santiesteban E., Aguirre F., Perez K., et al. 1E10 Anti-Idiotypic Vaccine in Non-Small Cell Lung Cancer Experience in Stage IIIb/IV Patients. Cancer Biology and Therapy 2007 December; 6:12, 1847-1852.
16. Neningen E., Díaz R.M., Torre de la A., Rives R., Díaz A., Saurez G., et al. Active Immunotherapy with 1E10 Anti-Idiotypic Vaccine in Patients with Small Cell Lung Cancer. Report of a Phase I Trial. Cancer Biology and Therapy 2007. Vol. 6, Issue2, E1-E6.
17. Macías A. Active specific immunotherapy with racotumomab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (nslcl). Poster presentado ESMO meeting 2012; abstract 1472.
18. Alfonso S., Valdés-Zayas A., Santiesteban E., Mendoza I., Guerra P., García, Flores Y., Areces F., Viada C., Ortiz R., de la Torre A., Cepeda M., Pérez K., Chong E., Hernández A., Toledo D., González Z., Mazorra Z., Crombet T., Pérez R., Vázquez A., Macías A., and Hernández M. A randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of racotumomab-alum vaccine as switch maintenance therapy in advanced non-small-cell-lung cancer patients. Clinical Cancer Research, May 1, 2014; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674.
19. Santiesteban E., Alfonso S., Neningen E., Acosta S., Pérez L., Macías A., Hernández M., Viada C.E., Estévez D., Moreno Y.G. Racotumomab anti-idiotypic vaccine for patients with non-small cell lung cancer. International Journal of Clinical Medicine. IJCM VOL 4, No 9, 2013. Accepted 5/08/2013.
20. Pérez L., Estévez D., Gastón Y., Macías A., Viada C.E. Seguridad del Racotumomab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. VaccinMonitor 2013;22(1):10-14.
21. Hernández M., Santiesteban E., Ortiz R., Neningen E., Acosta S., Amador R., Flores Y., Robina M., Mendoza I., Guerra P., Valdes-Zayas A., Vazquez, A.M., Macías A., Crombet T. RANIDO: A phase III clinical trial of racotumomab-alum or nimotuzumab versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients. ASCO, June 1, 2014
22. Hernández M., Neningen E., Ortiz R., Camacho K., Amador R., Bel-lo L., Flores Y., Acosta S., Pichs G., Cala M., Corella M., Jiménez Y., Díaz Y., Viada C., Robina M., Valdes A., Mendoza I., Guerra P., Macías A., Crombet T. ESMO Congress 2016. 1093P - Switch maintenance therapy with racotumomab or nimotuzumab vs docetaxel for NSCLC patients. October, 7-11, 2016. Denmark.
23. Gómez R., Alfonso S. et al. Active Immunotherapy in Patients with Progressive Disease after first line therapy: Racotumomab experience. Sub-Category: Vaccines Category: Developmental Therapeutics-Immunotherapy Meeting: 2013 ASCO Annual Meeting Abstract n° 3086. Journal of Clinical Oncology 31, 2013 (suppl; abstr 3086)
24. Gómez R.E., Macías A., Crombet T., Vazquez A.M., Perez R., Ardigo M.L., Lage A.; Laboratorio ELEA, Buenos Aires, Argentina; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Recombio, Madrid, Spain; Center of Molecular Immunology, Havana, Cuba. A prospective, randomized, multicenter, open label phase III study of active specific immunotherapy with racotumomab plus best support treatment versus best support treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr TPS3123) Publication-only abstracts (abstract number preceded by an "e")
25. Viada C., Fors M., Neningen E., Alfonso S., Santiesteban E., Mendoza I., Guerra P., García E., Pérez L., Macías A., Hernández M., Vázquez A.M. Seguridad de la vacuna anti-idiotípica 1E10 en pacientes con tumores de diversas localizaciones. Revista Bionatura. 2015; 1(1):31-43.

**Recibido:** 13 de diciembre 2017

**Aprobado:** 2 de marzo 2018