

**INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS VERSUS TERAPIA CONVENCIONAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

OSCAR MAURICIO VALERO ALVARADO. MD. M.Sc

**TRABAJO DE GRADO PARA ASPIRAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
EPIDEMIOLOGÍA**

**Cidronio Albavera H. MD. M.Sc. Ph.D. Instituto Mexicano de Seguros Sociales
Jorge M Rodríguez H. MD. M.Sc. Ph.D. Pontificia Universidad Javeriana
Asesores**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO – UNIVERSIDAD CES

BOGOTÁ, 2014

Contenido

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 SISTEMA INMUNE Y CÁNCER	8
2.2 CÁNCER PULMONAR	9
TABLA 1. Clasificación de TNM del cáncer pulmonar. (7)	9
2.3 INMUNOTERAPIA EN NSCLC.....	10
2.3.1 <i>Vacunas Basadas en Antígenos tumorales.</i>	11
BLP25 liposomal	11
Vacuna con Antígeno A3 asociado a Melanoma (MAGE A3 por sus siglas en inglés).	12
2.3.2 <i>Terapias Celulares autólogas.</i>	12
Belagenpumatucel-L	12
2.3.3 <i>Anticuerpos monoclonales inhibidores de la regulación de la respuesta inmune</i>	13
Activación linfocitaria y bloqueo DE CTLA-4.	13
Bloqueo de CTLA-4 en modelos animales	13
Bloqueadores Anti CTLA-4 utilizados en combinación con otras terapias	14
Estudios clínicos con bloqueadores anti CTLA-4.....	15
3. PROPÓSITO	16
4. OBJETIVOS.....	16
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17

5. METODOLOGÍA	18
5. 1 Criterios para la inclusión de artículos en la revisión	18
5.1.1 Tipos de estudios.....	18
5.1.2 Tipos de participantes.....	18
5. 2 Búsqueda e identificación de artículos elegibles.....	19
6. RESULTADOS	21
6.1 Gráfico 1 Estrategia de búsqueda y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.	23
6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	23
TABLA 2: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN INMUNOTERAPIA	25
TABLA 3: EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE ACUERDO A LA GUÍA CONSORT	27
TABLA 4: INMUNOTERAPIA CON POBLACIONES CELULARES AUTÓLOGAS	28
TABLA 5: INMUNOTERAPIA CON MOLÉCULAS INMUNOESTIMULADORAS	30
TABLA 6: INMUNOTERAPIA CON OTRAS ESTRATEGIAS.....	32
7. DISCUSIÓN.....	34
ANEXO 1. TABLA DE VERIFICACIÓN DE ARTÍCULOS EXCLUIDOS.....	38
7. ANEXO 2. TABLA DE ARTÍCULOS DE LECTURA COMPLETA	39
ANEXO 3. CLASIFICACIÓN CONSORT. (36)	53
ANEXO 4: EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE ACUERDO A LA GUÍA CONSORT POR ITEM	54

RESUMEN

Antecedentes y Justificación: El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con Cáncer en el mundo. El cáncer pulmonar de células no pequeñas (Non-Small-cell lung cancer NSCLC) representa el 85% de todos los cánceres de pulmón y en un 40% es diagnosticado tardíamente y con los tratamientos disponibles actualmente (cirugía, radioterapia y quimioterapia) presenta una supervivencia a 5 años entre el 10 y el 15%. En los últimos años han surgido nuevos tratamientos basados en la inmunoterapia que prometen mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Objetivo: Determinar la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con el fin de integrar la información disponible para su posterior uso en la clínica.

Metodología: Se realizó búsqueda exhaustiva de la literatura disponible del 1 de Enero de 2003 al 31 de Diciembre de 2013. Se examinaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs, EMBASE, Bandolier, peDRO y Cochrane. Se utilizaron los términos MeSH de búsqueda: immunotherapy, NSCLC, clinical trials.

Resultados: de 163 referencias identificadas en las bases de datos, 12 fueron seleccionadas para la revisión. Se identificaron 11 estrategias inmunoterapéuticas que fueron complementarias al uso de quimioterapia, radioterapia o ambas. No se encontró diferencia significativa entre la supervivencia global de los grupos de intervención y controles con excepción de 1 artículo (Supervivencia mediana global 15 meses vs 11 meses. $P=0,029$). La mayoría de efectos secundarios fueron de leves a moderados y no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Discusión: no se evidenció un aumento significativo de la supervivencia global con la utilización de inmunoterapias, a excepción de la que emplea células asesinas inducidas

por citocinas junto a células dendríticas. Sin embargo es necesario esperar resultados de estudios fase III en curso.

ABSTRACT

Background: Lung cancer is a leading death cancer in the world. Non-Small Cell Lung cancer (NSCLC) is the 85% of all lung cancer, and it is diagnosed lately in a 40% of cases. The overall survival to 5 years in NSCLC is 15% with treatments available now (surgery, chemotherapy, radiotherapy). In last years, new treatments based in immunotherapy promises to improve survival of these patients.

Objective: To analyze the efficacy of immunotherapy in the treatment of NSCLC for clinical uses.

Methodology: An exhaustive search of references available from 1 January of 2003 to 31 December of 2013 was done. The next databases were reviewed: Pubmed, SciELO, Medline proquest, Lilacs, EMBASE, Bandolier, peDRO and Cochrane. MeSH words were used: immunotherapy, NSCLC, Clinical trials.

Results: 163 references were identified in the databases but 12 were included in the review. 11 immunotherapeutic strategies were identified as a complementary to the standard treatment. No significance difference was found between intervention and control groups in the articles except one (Overall median survival 15 months vs 11 months. $P=0,029$). Most of adverse events were mild to moderate and there was no significance difference between groups.

Discussion: with immunotherapy, a significant rise of overall survival was not found except one article used cytokine- induced killer cells and dendritic cells. It is necessary wait for the results of Phase III results actually in course.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer es un problema prioritario de salud pública en el mundo. Durante la primera década del siglo XXI han muerto más personas por Cáncer que las que murieron durante la segunda guerra mundial. En la actualidad, enferman por cáncer 12 millones de personas por año y mueren 8 millones. Se espera, que para el año 2030 mueran 12 millones de personas cada año si no se mejora su control (1).

El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte relacionada con cáncer alrededor del mundo. Durante el 2010 1,5 millones de personas murieron por esta causa en el mundo. (2) El cáncer de pulmón de células no pequeñas representa el 85% de los cánceres de pulmón y en un 40% es diagnosticado en etapas avanzadas en las cuales es incurable y con una sobrevivencia a 5 años entre el 10 y el 16% con la terapia convencional (radioterapia y quimioterapia). (3)

1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En los últimos años se han desarrollado varias estrategias inmunoterapéuticas que a través de diferentes mecanismos de acción buscan combatir el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés). En varias de ellas se han realizado Ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad. Sin embargo es necesario contar con documentos que integren la experiencia obtenida que ayude al Médico tratante en la toma de decisiones sobre la utilización de estas nuevas alternativas terapéuticas en sus pacientes y sus implicaciones en nuestro medio.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál ha sido la eficacia* de la inmunoterapia en el tratamiento de pacientes con NSCLC respecto a la terapia convencional?

*Eficacia entendida como supervivencia en meses.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SISTEMA INMUNE Y CÁNCER

La relación entre el Sistema inmune y Cáncer ha sido estudiada desde los años 50 cuando M. Burnett planteó el concepto de vigilancia inmunológica según el cual una de las funciones del Sistema inmune es reconocer y destruir clones de células transformadas antes que se conviertan en tumores y eliminar los tumores existentes (4). Este planteamiento no ha estado exento de controversia, sin embargo la evidencia del aumento de algunos tumores en modelos animales con alteraciones inmunológicas inducidas experimentalmente o en humanos con inmunodeficiencias ha llevado a buscar la manera de potenciar la respuesta inmunitaria contra tumores. Diferentes aproximaciones terapéuticas se han desarrollado con ese objetivo. Dentro de estas estrategias se cuentan la utilización de citocinas, la presentación de antígenos tumorales por parte de células dendríticas propias, el uso de adyuvantes, el desarrollo de anticuerpos monoclonales para inducir o bloquear funciones inmunes y los medicamentos modificadores de la segunda señal (5).

2.2 CÁNCER PULMONAR

Se divide en 2 tipos: cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas. Este último representa aproximadamente el 80% del total del cáncer pulmonar y a su vez se subdivide histológicamente en varios subtipos dentro de los cuales los más importantes son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma. (6)

La severidad del cáncer pulmonar se determina de acuerdo al sistema TNM propuesto en 1973 por el comité americano conjunto del cáncer. Esta clasificación ha sido revisada posteriormente en varias ocasiones y se mantiene vigente actualmente. Cada una de las letras TNM corresponde a un criterio de clasificación siendo T tumor primario, N compromiso ganglionar y M metástasis a distancia. La suma de las características de un tumor determina su estadio que va de 0 a IV siendo IV el estadio de mayor gravedad y peor pronóstico. (7)

TABLA 1. Clasificación de TNM del cáncer pulmonar. (7)

Estado 0	Tis N0M0
Estado IA	T1N0M0
Estado IB	T2N0M0
Estado IIA	T1N1M0
Estado IIB	T2N1M0 o T3N0M0
Estado IIIA	T3N1M0 o T1-3N2M0
Estado IIIB	T4N0-4M0 o T1-3N3M0
Estado IV	M1 con cualquier N T

El manejo terapéutico del tumor depende del estadio en el que se ubique, siendo para los estadios I y II la resección quirúrgica el tratamiento indicado. En el estadio II además se investiga la utilidad de la radioterapia y quimioterapia y/o postoperatorias. En el estadio III se utiliza terapia múltiple que incluye quimioterapia, radioterapia y cirugía en casos seleccionados. En el estadio IV el manejo es paliativo. (7) (8).

2.3 INMUNOTERAPIA EN NSCLC

Es posible incluir dentro de la inmunoterapia contra el cáncer a las diferentes estrategias terapéuticas que buscan activar la respuesta inmune contra las células tumorales y su consecuente eliminación. Una aproximación a este problema es la de desarrollar vacunas basadas en antígenos expresados de forma importante en el tumor y a través de esto, estimular la respuesta inmune humoral contra dicho tumor. (9)

También se han utilizado inmunomoduladores que buscan activar la respuesta inmune innata y la inmunidad celular frente al tumor a tratar. La terapia celular autóloga también se ha empleado frente a tumores prostáticos. (10) Por otra parte, los anticuerpos monoclonales que buscan inhibir la regulación de la activación inmune por CTLA-4 y PD-1 entre otros. (11) Un ejemplo de esto es el Ipilimumab, un inhibidor de CTLA-4 que ha sido utilizado exitosamente en el tratamiento del Melanoma metastásico. (12)

A continuación se comentarán ejemplos de cada uno de los tipos de inmunoterapia previamente mencionados.

2.3.1 Vacunas Basadas en Antígenos tumorales.

BLP25 liposomal: se basa en la exposición de una forma sintética del péptido sintético MUC-1 el cual es una glicoproteína de membrana que se sobreexpresa en células tumorales. A ese péptido se le asocia un inmunoadyuvante (monophosphoril lipid A) y se libera en un sistema lisosomal. El péptido MUC se ha relacionado con transformación celular, migración, inmunosupresión, resistencia a apoptosis inducida por estrés oxidativo y a resistencia a algunos agentes quimioterapéuticos genotóxicos, por tanto al activar el sistema inmune contra este péptido, se revertirían estos efectos. (13).

El BLP 25 liposomal ha sido estudiado en un Ensayo clínico Fase IIB EN 171 pacientes. En este trabajo el BLP 25 liposomal mostró una supervivencia global 4,2 meses mayor cuando se administraba con el mejor tratamiento estándar de soporte disponible en comparación con la utilización del mejor tratamiento de soporte disponible únicamente. (17,2 vs13 meses. HR=0,745 IC= 0,533-1,042). (14)

Se están desarrollando 2 estudios de fase III (START e INSPIRE) con una meta de reclutamiento de más de 1800 pacientes y con asignación aleatoria de BLP 25 o placebo con dosis semanales de 930 μ g durante ocho semanas y dosis de mantenimiento a partir de la semana 13 hasta la progresión de la enfermedad. (13)

Vacuna con Antígeno A3 asociado a Melanoma (MAGE A3 por sus siglas en inglés).

Este es un antígeno expresado normalmente en células del Trofoblasto placentario y en células germinales testiculares pero en general su expresión se asocia con tumores incluido el NSCLC.

El MAGE A3 se expresa en un 30 a 50% de los casos de NSCLC principalmente en el carcinoma de células escamosas. Su presencia se asocia a menor sobrevida global. (13)

2.3.2 Terapias Celulares autólogas

Belagenpumatucel-L

Es un coctel vacunal que reúne 4 líneas celulares irradiadas de NSCLC modificadas con un plásmido de TGF β 2 antisentido. Las 4 líneas celulares buscan potenciar la presentación antigénica de antígenos tumorales y por tanto, mejorar la inmunogenicidad frente al tumor; el plásmido de TGF β 2 antisentido busca bloquear las funciones del TGF β 2 que favorecen la aparición de tumores tales como la inhibición de la inmunovigilancia por parte del huésped y la conversión de células T efectoras a reguladoras. Actualmente se adelantan estudios de fase III para probar si este medicamento aumenta la sobrevida global de pacientes con NSCLC en estadios avanzados. (13) (10)

2.3.3 Anticuerpos monoclonales inhibidores de la regulación de la respuesta inmune

Activación linfocitaria y bloqueo DE CTLA-4.

Para la activación de los linfocitos T se requieren básicamente 2 señales: la primera es el antígeno extraño, presentado por los macrófagos, células dendríticas y linfocitos b en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. La segunda está dada por la expresión de moléculas coestimuladoras dentro de las cuales CD28 Y CTLA-4 juegan un papel predominante. Tanto CD28 como CTLA-4 se expresan en linfocitos T e interactúan con CD80 y CD86 que se encuentran en las células presentadoras de antígeno. La expresión de CD28 es estimulada por productos bacterianos y por citocinas relacionadas con procesos inflamatorios e indica un proceso de activación linfocitaria. Por su parte, CTLA-4 es un regulador negativo de la expresión de CD28 y por ende de la respuesta inmune, por lo que su bloqueo farmacológico permitiría que la respuesta inmune siga activa lo cual es de gran utilidad frente a células tumorales. (15) (16)

Bloqueo de CTLA-4 en modelos animales

El bloqueo de CTLA-4 ha sido utilizado en diferentes modelos animales principalmente en ratones en el tratamiento de diferentes tipos de tumores como tumores de ovario, próstata, pulmón, mama, piel, linfomas, plasmocitomas y otros. Esta estrategia ha sido utilizada como monoterapia y en combinación con otros tipos de tratamiento. (17)

La eficacia de la terapia anti CTLA-4 en modelos murinos es variable y frente a algunos tumores como ovario, cerebro vejiga y fibrosarcoma se ha documentado una regresión

completa de los tumores y el desarrollo de una memoria inmunológica capaz de prevenir la reaparición del tumor. Por otra parte en algunos modelos murinos de melanoma, carcinoma mamario, linfoma, cáncer de pulmón y plasmocitoma este tipo de terapia ha sido inefectiva. (18)

Tanto en los modelos en los que la terapia ha sido exitosa como en los que no lo ha sido hay gran variabilidad en los orígenes de los tumores, ubicación y características por lo que ha sido difícil establecer que hace que para unos tumores la monoterapia presente buenos resultados y para otros tumores no. Sin embargo, se ha observado que los tumores considerados como inmunogénicos la respuesta es buena. Por otra parte la carga tumoral también ha mostrado influir en la respuesta, esto es a menor carga tumoral mejor la respuesta y viceversa.

Es interesante observar que tumores derivados del mismo órgano pueden presentar diferente tipo de respuesta frente a bloqueadores anti CTLA-4 lo que se podría explicar definiendo diferentes subtipos de un mismo tumor, que aunque morfológicamente parezcan ser el mismo, son diferentes molecularmente, lo que haría necesario una mejor definición de las diferentes variantes de un tumor en apariencia igual. (19)

Bloqueadores Anti CTLA-4 utilizados en combinación con otras terapias

Diferentes tipos de terapias han sido utilizadas en combinación con el bloqueo anti CTLA-4. Algunas de ellas son la irradiación, quimioterapia, cirugía, adyuvantes y anticuerpos entre otras. La idea detrás de la utilización de estas otras terapias es la de potenciar la activación inmune para atacar el tumor (ej: aumentando la exposición de antígenos tumorales a las células T).

Diferentes estudios han mostrado cómo la utilización de bloqueadores anti CTLA-4 junto con otras terapias como vacunación con péptidos tumorales, células dendríticas, radiación o quimioterapia han aumentado significativamente la eficacia de cada una de las terapias por separado. (18)

Estudios clínicos con bloqueadores anti CTLA-4

Varios estudios en humanos han mostrado la utilidad del bloqueo de la molécula CTLA-4 en el tratamiento de tumores. 2 anticuerpos monoclonales ipilimumab y tremelimumab han sido desarrollados y evaluados en ensayos clínicos durante la última década. De hecho, en el 2011 ipilimumab fue aprobado para el tratamiento del Melanoma metastásico en Estados Unidos Europa y Australia y se están realizando ensayos clínicos para evaluar su utilidad en otros tipos tumorales de Melanoma, cáncer pulmonar de células pequeñas cáncer de próstata y otros. Por otra parte se han visto efectos secundarios relacionados principalmente con fenómenos inflamatorios. (12)

Tremelimumab ha sido evaluado en pacientes con Melanoma y otros tipos de tumores en ensayos clínicos fase I y II donde ha sido bien tolerado y los efectos secundarios han sido leves o moderados. (20)

Es importante identificar biomarcadores que sean útiles para evaluar en qué tipo de pacientes es más eficaz la terapia con bloqueadores anti CTLA-4, específicamente ipilimumab. Algunos de esos marcadores son Foxp3+ e indoleamina 2,3 dioxigenasa +(IDO) y el aumento de linfocitos infiltrantes de tumores (TILs). (11)

Para la evaluación de resultado primario este trabajo adopta la definición de eficacia entendida como “grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en los receptores del programa” en contraste con la de efectividad “grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en el conjunto de la población diana” ya que al ser escogidos ensayos clínicos controlados los participantes de ellos cumplieron los criterios de inclusión de los estudios y recibieron la intervención (en este caso el tratamiento de inmunoterapia). (21) (22)

3. PROPÓSITO

Con los resultados del presente estudio se busca dar elementos de juicio a los clínicos responsables de la atención de este tipo de pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con el fin de integrar la información disponible para su posterior uso en la clínica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer las características poblacionales de los pacientes incluidos en los trabajos seleccionados.

Determinar los diferentes tipos de inmunoterapia dentro de los artículos seleccionados y establecer la proporción de la inmunoterapia como terapia única o complementaria de la terapia convencional.

Identificar los principales efectos secundarios de estas terapias y su grado de severidad.

5. METODOLOGÍA

5. 1 Criterios para la inclusión de artículos en la revisión

5.1.1 Tipos de estudios

Se realizó revisión sistemática que incluyó la producción bibliográfica en los últimos 10 años (1 de Enero de 2003 a 31 de Diciembre de 2013) de los artículos que se referían a la utilización de inmunoterapia en humanos. Para la selección de artículos se adoptó la metodología PICOS propuesta por la declaración PRISMA (23).

Los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados en fase II o fase III, en los cuales se utilizó cualquier forma de inmunoterapia, sola o en combinación con terapia convencional (quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc) comparada con la terapia convencional

5.1.2 Tipos de participantes

Los estudios incluyeron individuos con diagnóstico de Cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cualquier tipo, en estadíos avanzados de su enfermedad (III y IV según la clasificación TNM) sin limitación de edad, género, condición socioeconómica, etc. (7)

Los estudios con individuos en estadíos I y II no fueron tomados en cuenta debido a que en ellos el tratamiento quirúrgico junto con la quimioterapia y la radioterapia ha demostrado ser eficaz. (10) (7)

5.1.3 Tipos de Intervenciones

Cualquier tipo de inmunoterapia fue considerada para la revisión, siempre y cuando hubiera sido dirigida contra el NSCLC. Se incluyó cualquier forma de administración de la inmunoterapia.

5.1.4 Tipos de medidas de resultado

Resultado primario: supervivencia global (en meses).

Resultados secundarios: efectos adversos, tipos de inmunoterapias y el porcentaje en que se encuentren.

5. 2 Búsqueda e identificación de artículos elegibles

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en Medline, Lilacs, SciELO, la base de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas del Centro Cochrane, EMBASE, Bandolier, peDro.

Las palabras clave que se usaron fueron: immunotherapy, clinical trial, NSCLC (MeSH).

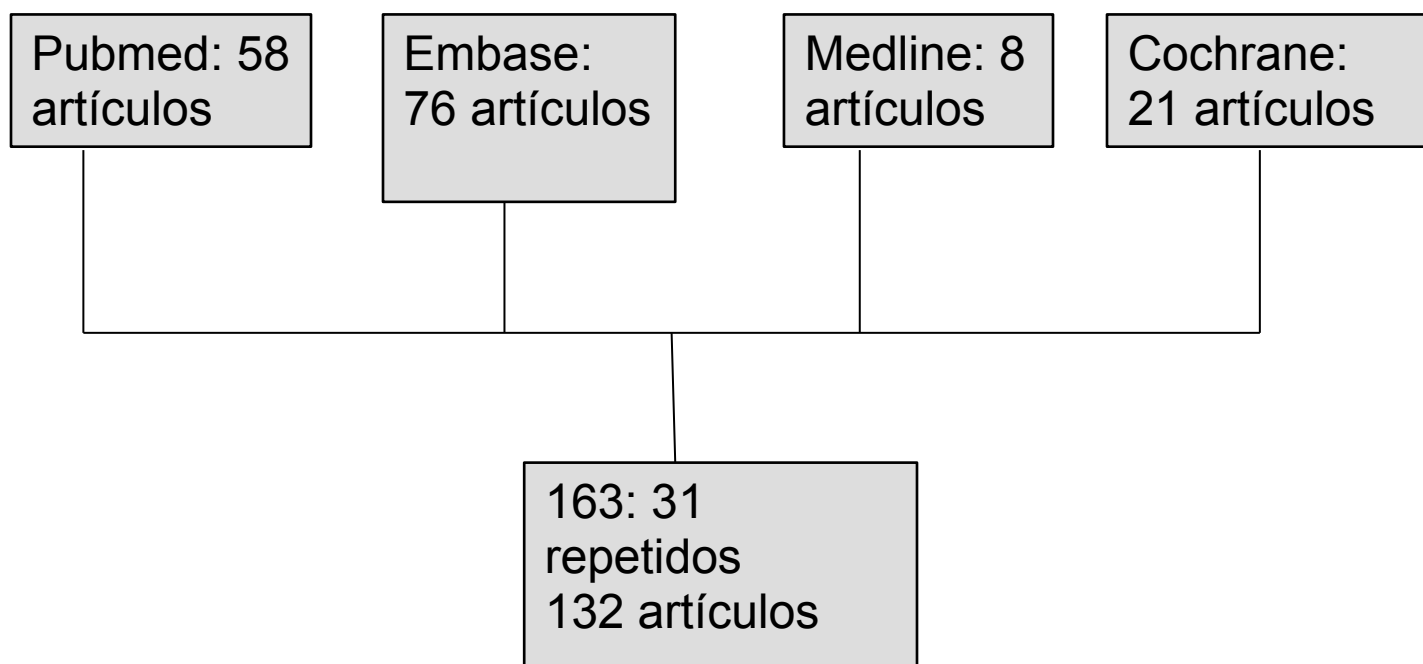
La selección de artículos se hizo para cada base de datos por un revisor y esa selección fue verificada por los otros revisores.

No se tuvo restricción de idioma en la búsqueda de artículos.

Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados se utilizó la guía CONSORT para ensayos clínicos controlados aleatorizados (36). Esta guía propone 25 ítems para evaluar la calidad de los artículos. De esos 25 ítems, 12 están subdivididos en 2 partes, por tanto el puntaje total es de 37 (anexo 2). Se consideraron como de alta calidad los artículos con un puntaje de 28 o mayor. Los Artículos con puntajes entre 17 y 26 fueron catalogados como de mediana calidad y los artículos con puntajes de 16 y menores se consideraron de baja calidad.

6. RESULTADOS

Durante el mes de Marzo se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos seleccionadas con los términos “immunotherapy and NSCLC” limitando la búsqueda a “clinical trials” y a artículos entre el 1 de Enero de 2003 y 31 de Diciembre de 2013 con los siguientes resultados



En las bases de datos SciElo, PeDro, Lilacs y bandolier no se encontraron artículos.

Lo anterior da un total de 163 referencias. Sin embargo 31 de esas referencias se repitieron en 2 o más bases de datos, por tanto quedaron 132 artículos.

Al hacer la lectura del título y del resumen de esos artículos se seleccionaron 36 para la revisión de la lectura completa. Los restantes 104 se descartaron por las siguientes razones.

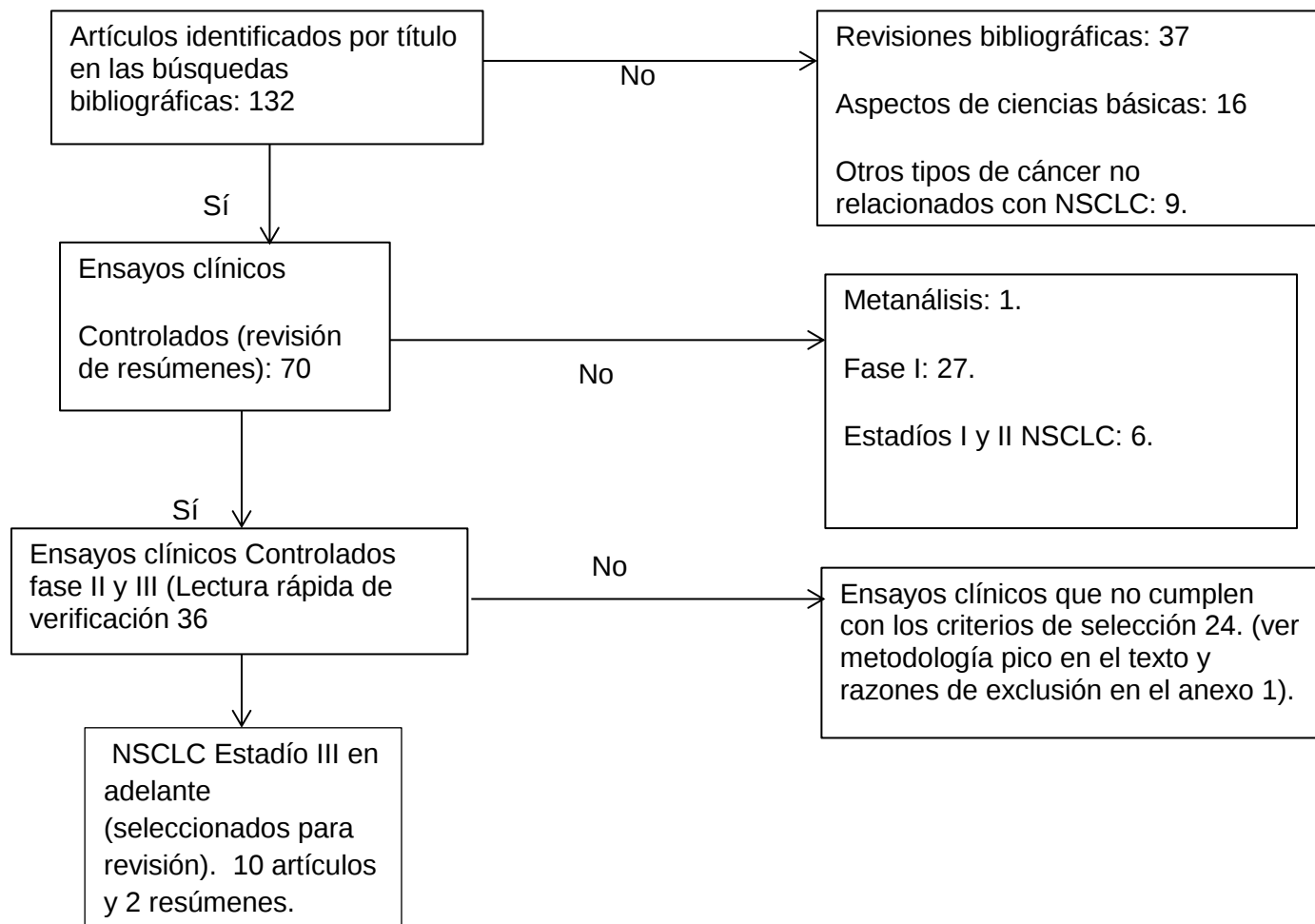
37 eran revisiones de tema, 9 eran estudios sobre otros tipos de Cáncer, 8 eran estudios anteriores al 2003 (identificados en la base Cochrane), 27 eran estudios de Fase I, 16 eran de aspectos de ciencia básica, 6 de estadíos tumorales I y II y 1 metanálisis.

La exclusión de los artículos que no pasaron a la revisión final se validó con un proceso de verificación externa con dos revisores externos, adicional al proceso que había realizado el investigador principal. Para eso, con base en un listado de los artículos excluidos, de forma sistemática se seleccionó al menos un 20% de los artículos en los cuales se verificó en la sección de materiales y métodos que no cumplieran los criterios de inclusión (que fueran ECAS, fase II o III de inmunoterapia comparada con tratamiento convencional, pacientes en estadíos III y/o IV de NSCLC). De esta forma se aseguró que los artículos excluidos se hubieran eliminado correctamente (Anexo 1).

En efecto, el proceso descrito verificó que los artículos habían sido excluidos de manera correcta.

En la revisión de lectura completa se descartaron 24 artículos fundamentalmente porque no eran ensayos clínicos controlados aleatorizados. La razón específica para cada artículo se encuentra en el anexo 2.

6.1 Gráfico 1 Estrategia de búsqueda y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.



6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

El resumen de las principales características de los estudios seleccionados se encuentra en las tablas 4, 5 y 6.

En los estudios incluidos fueron evaluadas 3765 personas (2281 hombres y 1484 mujeres) en su gran mayoría adultos mayores. Todos presentaron NSCLC grado III o IV.

Los 10 estudios y los 2 resúmenes seleccionados fueron escritos en inglés excepto uno (escrito en chino con resumen en inglés). De los 10 artículos 4 son ensayos Fase III y los restantes son fase II. De los 2 resúmenes uno es un ensayo fase III y uno es un ensayo fase II.

Con relación al origen de la Institución a la que pertenece el primer autor 4 artículos son de origen chino, 3 europeos (un inglés, un italiano y un polaco), 3 Norteamericanos (dos de Estados Unidos y un Canadiense) y 2 Cubanos.

En general se observó que los efectos adversos fueron en su mayoría, leves o moderados (grado I o II de toxicidad) y no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de intervención y sus respectivos grupos control (tabla 2). Los más frecuentes efectos adversos fueron fiebre, náuseas, artralgia, mialgia, anemia, neutropenia, leucopenia entre otros. En el trabajo de Ridolfi y colaboradores se menciona mayor incidencia de efectos adversos grado IV en la intervención con IL-2 que en el grupo control. Toxicidad gastrointestinal y mielosupresión fueron los efectos grado ≥ 3 más frecuentes en éste estudio. (24)

Las diferentes estrategias terapéuticas usadas se pueden observar en la tabla 2.

TABLA 2: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN INMUNOTERAPIA

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	ARTÍCULO (Primer autor)	MECANISMO DE ACCIÓN
Tecemotide	Butts	Inducción de respuesta de Linfocitos T frente a MUC 1, glicoproteína implicada en señalización intracelular alterada en NSCLC. (25)
Anticuerpos anti Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	García	Bloqueo de EGF y su receptor inhiben señalización y angiogénesis en EGF. (26)
Gefitinib	Kriss	Inhibidor Tirocin Kinasa que bloquea receptor EGF. (27)
Talactoferrin alfa	Ramalingam	Forma recombinante de lactoferrina humana, un inmunoestimulador. (28)
Tg 4010	Ramlau	Vector viral recombinante que expresa MUC-1 e IL-2. (29)
Interleucina 2	Ridolfi	Interleucina 2 humana recombinante. Potenciador de Linfocitos T. (24)

Linfocitos asesinos inducidos por citocinas	Wu	Extracción y cultivo de Linfocitos asesinos inducidos por citocinas. (30)
Linfocitos asesinos inducidos por citocinas y células dendríticas	Zhong	Interacción entre células dendríticas y Linfocitos asesinos inducidos por citocinas. (31)
Linfocitos asesinos inducidos por citocinas y células dendríticas	Shi	Interacción entre células dendríticas y Linfocitos asesinos inducidos por citocinas. (32)
SRL 172 (<i>Mycobacterium vaccae</i> muerto)	O'Brien	Estimulación del sistema inmune con <i>M. Vaccae</i> . (33)
RmhTNF	Zhou	Factor de Necrosis Tumoral recombinante humano. Estimulación del sistema inmune. (34)
EGF	Neninger	Factor de crecimiento epidérmico para estimular inmunogenicidad (35)

La siguiente tabla muestra la evaluación de los artículos completos.

TABLA 3: EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE ACUERDO A LA GUÍA CONSORT

	Butts	O'Brien	Zong	Wu	Ridolfi	Shi	García B	Kriss MG	Ramalingam S,	Ramlau R
Puntaje Consort	29	26	23	17	30	21	18	22	26	23

De los artículos evaluados sólo 2 lograron una puntuación mayor a 28 que sería el 75.675% del puntaje máximo. Si se toma 28 como punto de corte de artículos de alta calidad el estudio de Ridolfi con 30 puntos junto con el de Butts con 29 puntos pueden considerarse de alta calidad. Los restantes artículos tienen puntuaciones entre 17 y 26 lo que permite calificarlos como estudios de mediana calidad en los que es difícil descartar posibles sesgos.

En cuanto a la eficacia, para facilitar la presentación de los resultados se decidió dividir los estudios según su estrategia inmunoterapéutica en 3 grupos: un grupo de trabajos cuya estrategia inmunoterapéutica se basó en la utilización de poblaciones celulares autólogas, un grupo de artículos en los que se utilizaron moléculas inmunoestimuladoras y otro grupo de otras estrategias (anticuerpos bloqueadores, citocinas, bloqueo de vías de señalización).

Inmunoterapia con poblaciones celulares autólogas

En este grupo se identificaron 3 artículos: 2 que utilizaban células dendríticas y linfocitos asesinos inducidos por citocinas y otro que utilizaba sólo células asesinas inducidas por citocinas (tabla 2).

TABLA 4: INMUNOTERAPIA CON POBLACIONES CELULARES AUTÓLOGAS

REFERENCIA Y NÚMERO DE AUTORES	INTERVENCIÓN	# DE PACIENTES (M/F), EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	TTO CONVENCIONAL	EFFECTOS ADVERSOS GRUPO CONTROL Y GRUPO DE INTERVENCIÓN	# CONTROLES M/F EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/CONTROL
Shi S, Ma T; et al. Effect of maintenance therapy with dendritic cells: cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. Tumori: 98: 314-319. 2012. 4 autores.	4 ciclos de tto con quimioterapéuticos basados en platino	30 (17/13) Edad mediana 60.5 años. IIIB 10, IV 20	4 ciclos de tto con quimioterapéuticos basados en platino más células dendríticas y células asesinas inducidas por citoquinas (CIK)	No se informan diferencias significativas en los grupos. Pirexia en 4 pacientes, impotencia en 3 y distres torácico en 1 paciente, todos estos efectos desaparecieron a los pocos días.	30 (18/12) Edad mediana 58.5 años IIIB 12, IV 18	Progresión libre de severidad (PFS) Grupo tto 3.20 meses y control 2.56 meses. Diferencia estadísticamente significativa (P<0.05)
Zhong R, Teng J; et al. Dendritic cells combining with cytokine-induced killer cells synergize chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Immunother: 60:1497-1502. 2011 4 autores.	Quimioterapia convencional (vinorelbine y platino) más células dendríticas inducidas con antígeno carcinoembrionario y células asesinas inducidas por citocinas.	14 (6/8) Edad mediana de 50 años. IIIB 4, IV 10.	Quimioterapia convencional (vinorelbine y platino)	Anemia y Leucopenia significativamente mayores en grupo control que en intervención	14 (7/7) Edad mediana 48 años. IIIB 4, IV 10.	Supervivencia mediana sin dif sig entre 2 grupos (64,3 49,8 y 21% a 1, 3 y 5 años).
Wu C, Jiang J; et al. Prospective Study of Chemotherapy in Combination with Cytokine-induced Killer Cells in Patients Suffering from Advanced Non-small Cell lung Cancer. Anticancer Research: 28: 3997-4002. 2008. 4 autores.	quimioterapia (docetaxel, cisplatino) más trasfusión con CIK 5 días después quimio. Control sólo quimio.	29 (24/5) Edad promedio: 60 años. IIIA1, IIIB21, IV7	Quimio sin CIK	Fiebre temporal y leve dolor de cabeza.	30 (23/7) Edad promedio: 61 años. IIIA0, IIIB22, IV8.	Supervivencia mediana media 15 meses grupo CIK y 11 meses grupo de quimioterapia sólo. (p=0,029).

Los trabajos de Wu y Shi mostraron diferencias a favor del grupo de intervención. En el trabajo de Wu que utilizó células asesinas inducidas por citocinas como inmunoterapia la supervivencia mediana global fue de 15 meses en el grupo de intervención y 11 meses en el grupo control (p=0,029) (30). En el trabajo de Shi que utilizó células asesinas inducidas por citocinas y células dendríticas como inmunoterapia la diferencia fue de 3,20 meses en el grupo de intervención y de 2,56 meses en el grupo control

($p < 0,05$) en cuanto a progresión libre de enfermedad (32). El artículo de Zhong no mostró diferencias significativas entre los grupos (31).

Inmunoterapia con moléculas inmunoestimuladoras

En este grupo de encontraron 7 artículos que utilizaron las siguientes inmunoterapias: Tecemotide, Talactoferrin alfa, Tg 4010, SRL 172 (*Mycobacterium vaccae* muerto), Rmh TNF y EGF (2 artículos). (Tabla 5).

TABLA 5: INMUNOTERAPIA CON MOLÉCULAS INMUNOESTIMULADORAS

REFERENCIA Y NÚMERO DE AUTORES	INTERVENCIÓN	# DE PACIENTES (M/F), EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	TTO CONVENCIONAL	EFFECTOS ADVERSOS GRUPO CONTROL Y GRUPO DE INTERVENCIÓN	# CONTROLES M/F EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/CONTROL
Butts C, Socinski MA; et al .Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol: 15: 59-68. 2014. 22 autores.	Tecemotide (L-BLP25) semanalmente por 8 semanas y después cada 6 semanas.	Tecemotide 829 (566/263) Edad promedio 61 años IIIA 327 IIIB 502.	quimioterapia basada en platino.	Eventos adversos similares en tto y placebo. Tos, dolor de espalda, náusea, dolor en el tórax, nasofaringitis, artralgia y mialgia	placebo 410 (280/130) Edad promedio 61.5 años IIIA 160 IIIB 250	Supervivencia mediana global en brazo de tto fue de 22.3 meses y de 25.6 en grupo control (no significativa)
Ramalingam S, Crawford J; et al. Talactoferrin alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer (FORTIS-M trial). Annals of Oncology: 24: 2875-2880. 2013. 14 autores.	Talactoferrin alfa 1.5 g 2 veces al día por un máximo de 5 ciclos de 14 semanas.	497 (304/193) Edad promedio 62 años. IIIB 51, IV 446.	placebo	Similares en ambos grupos. Eventos adversos grado 3 o mayor se presentaron en 48.5% grupo de intervención y 46.7 en placebo.	245 (159/86) Edad promedio: 63 años. IIIB 26, IV 219.	Supervivencia mediana 19.6 meses con talactoferrin alfa y 18.1 meses con placebo.
Ramlau R, Quoix E; et al. A Phase II Study of Tg4010 (Mva-Muc1-IL2) in Association with Chemotherapy in Patients with Stage III/IV Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology: 3: 735-744. 2008. 15 autores.	TG4010 una vez por semana por 6 semanas y despues por 3 semanas. con Cisplatino (100mg/m ² día 1) y Vinorelbine (25mg/m ² día 1 y día 8). Hasta 6 ciclos de 3 semanas	44 (31/13) Edad promedio 58.5 años. IIIB 11, IV 33.	TG4010 monoterapia hasta progresión de la enfermedad seguido por TG4010 mas la misma quimioterapia que en brazo 1 del ensayo	48 (73.8%) al menos con un efecto adverso severo. Más comunes anemia, náusea, vómito, fatiga y neutropenia.	21 (14/7) Edad promedio 61 años. IIIB 5, IV 16	Supervivencia mediana 12.7 meses TG4010 mas quimioterapia y 14.9 meses grupo sólo TG4010.
O'Brien M, Anderson H; et al. SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Annals of Oncology: 15: 906-914. 2004. 7 autores.	Quimioterapia (Hasta 6 ciclos de mitomicina, vinblastina y cisplatino o carboplatino) mas SRL 172	210 (149/61) Edad mediana 61 años. IIIa 18, IIIB 61, IV 161.	Quimioterapia (Hasta 6 ciclos de mitomicina, vinblastina y cisplatino o carboplatino)	Anemia, Leucopenia, trombocitopenia. No diferencia significativa entre grupos	209 (151/58)v Edad mediana 62 años. IIIa 23, IIIB 67, IV 117.	supervivencia mediana 223 días con SRL 172 y 225 dias grupo control. No diferencia estadísticamente significativa.

Zhou Q, Yang L; et al. A multicenter randomized phase III trial of domestic product of rhm TNF in the treatment of non-small cell lung cancer (Abstract). Chin J Lung Cancer: 6: 264-267. 2003. 29 autores.	TNF humano mutante recombinante con quimioterapia	145 (120/25) rango de edad 25-70. IIIA 85, IIIB 29, IV 31.	Quimioterapia sola.	Fiebre leve, dolor rubor e inflamación en sitio de inyección, síntomas de resfriado. No diferencias significativas entre grupos.	47 (38/9) rango de edad 26-70. IIIA 28, IIIB 10, IV 9.	Tasa de respuesta a quimioterapia 46,90% grupo intervención y 17, 02% grupo control (p=0,0001).
Neninger E, Crombet T; et al. Vaccination with EGF active immunotherapy improves survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Interim analysis of a randomized phase II trial (Abstract). Journal of Clinical Oncology: 23: 7210. 2005. 10 autores.	Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante con quimioterapia.	No informado.	Quimioterapia más tratamiento de soporte.	Ningún efecto adverso serio.	No informado.	Supervivencia mediana grupo intervención fue de 8.47 meses y grupo control fue de 7.41 meses. (p=0,028)
García B, Neninger E; et al. Effective Inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Grow Factor Receptor Binding by Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies is Related to Better Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Cancer Vaccine. Clin Cancer Res 14: 840-846. 2008. 10 autores.	Vacuna EGF 4 dosis mensuales	total 74 pacientes 37 grupo intervención	se dice que es el mejor tto de soporte pero no se especifica.	Escalofríos, fiebre náuseas. Grado I o II.	37 (Revisar reporte previo)	en grupo de respondedores a anticuerpos la supervivencia mediana global fue de 15.3 en menores de 60 años y 7.43 en mayores.

* Todos los trabajos son ECAS Fase III excepto los de Ramlau, Neninger y García

Los mecanismos de acción específicos se pueden consultar en la tabla 3. De los anteriores artículos sólo el que evaluaba el uso de Tecemotide cumplió con los criterios para ser evaluado como de alta calidad y en él no se encontró diferencia significativa de la supervivencia mediana global entre el grupo de intervención y el grupo control (cuando la intervención fue tecemotide la supervivencia mediana global fue de 22,3 meses frente a 25,6 en el grupo control) (37). Los otros trabajos tampoco informan diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control en la supervivencia mediana global. Sin embargo, aunque en el trabajo de García sobre anticuerpos anti EGF no se informa una diferencia significativa en la supervivencia mediana global entre los grupos comparados, sin embargo sí encuentran diferencias en

pacientes menores de 60 años y en pacientes con buena respuesta de anticuerpos frente a la inmunización (26)

Inmunoterapia con otras estrategias

En este grupo fueron evaluados 2 artículos: uno que involucra un inhibidor tirosin kinasa que actúa en la vía del receptor del EGF y otro que utiliza la IL-2. De éstos, sólo el trabajo de Ridolfi que se refiere a la IL-2 fue clasificado como de alta calidad (tabla 4) y en él no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los grupos a comparar (cuando la intervención fue IL-2 la supervivencia mediana global fue de 10,5 meses frente a 12 meses del grupo control). (Tabla 6).

TABLA 6: INMUNOTERAPIA CON OTRAS ESTRATEGIAS

REFERENCIA Y NÚMERO DE AUTORES	INTERVENCIÓN	# DE PACIENTES (M/F), EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	TTO CONVENCIONAL	EFFECTOS ADVERSOS GRUPO CONTROL Y GRUPO DE INTERVENCIÓN	# CONTROLES M/F EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/CONTROL
Ridolfi R, Bertetto O; et al. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. International Journal of Oncology: 39: 1011-1017. 2011. 14 autores. ECA Fase III.	IL-2 3'000000 IU/die días 3-5, 9-11 y 15-17 cada 21 días mas gemcitabine, cisplatino 6 ciclos.	127 (94/25) Edad promedio 62 años. III 42, IV 85.	gemcitabine, cisplatino 6 ciclos.	náusea, diarrea y mielosupresión . Mayor número de eventos grado 4 en grupo de intervención que en control	114 (90/18) Edad promedio: 62 años. III 39, IV 75.	Supervivencia mediana grupo IL-2 fue de 10.5 meses 12 meses en control
Kriss MG, Natale RB; et al. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA: 290: 2149-2158. 2003. 16 autores. ECA fase II.	Gefitinib 500mg diario.	114 (63/51) Edad promedio 62 años. IIIb9, IV105.	Gefitinib 250mg diario. En ambos grupos quimioterapia previa.	Toxicidad en piel, diarrea, eventos pulmonares. Gran mayoría eventos grado I o II de toxicidad.	102 (60/42) Edad promedio 61 años. IIIb 15, IV 87	Supervivencia mediana gefinitib 250mg 7 meses. Gefinitib 500mg 6 meses.

En conclusión sólo 2 estudios fueron identificados como de alta calidad de los 12 identificados. Estos artículos evaluaban uno el uso de tecemotide y el otro el uso de bajas dosis de IL-2 como inmunoterapias complementarias al tratamiento con quimioterapia y no lograron demostrar una diferencia estadísticamente significativa de la supervivencia mediana global entre los grupos de intervención y de control.

7. DISCUSIÓN

A pesar de los avances en la terapia contra el cáncer en los últimos años, el cáncer de pulmón sigue ocasionando gran mortalidad en el mundo. (38) En especial el NSCLC en sus grados más avanzados representa un reto a la quimioterapia, radioterapia y estrategias quirúrgicas actuales, ya que la supervivencia a 5 años es menor del 15%. (39) Por tal razón es importante evaluar nuevas aproximaciones al problema. El presente trabajo es una revisión sistemática de artículos publicados acerca de la utilización de la inmunoterapia en el NSCLC. De 140 artículos identificados en las búsquedas bibliográficas, 10 artículos completos y 2 resúmenes fueron seleccionados para la revisión.

Fueron identificadas 11 estrategias de inmunoterapia, con diferentes mecanismos de acción lo que hace que sus resultados sean heterogéneos y dificulten las comparaciones entre los mismos. Sin embargo, se observa que la inmunoterapia se emplea como tratamiento complementario de la quimioterapia y la radioterapia, aplicándose la primera de manera simultánea o posterior a las segundas.

De los trabajos seleccionados sólo 2 cumplen con los criterios de alta calidad, según la clasificación CONSORT. Entre las deficiencias más comunes encontradas llama la atención que los estudios se identifican como ensayos clínicos aleatorizados pero no se describe apropiadamente el método de aleatorización. En general también hay falencias en la descripción del método de enmascaramiento usado para ocultar la asignación de la intervención.

Con relación a la eficacia, solamente en 1 trabajo que implicaba la utilización de células asesinas inducidas por citocinas se logró aumentar significativamente la supervivencia mediana global, lo que estimula la necesidad de seguir haciendo ensayos clínicos con

mayor número de pacientes, ya que en estos estudios el número de pacientes fue pequeño (29 y 30 con sus respectivos controles). Sin embargo no deben descartarse de plano las otras inmunoterapias, ya que indicadores biológicos (ej: producción de anticuerpos) son favorables aunque no se hayan traducido en mayor supervivencia global.

Un metanálisis realizado con 12 trabajos publicados entre Enero de 1980 y Abril de 2011 mostró una supervivencia global significativamente mayor en el grupo con inmunoterapia que en el grupo control, siendo mayor en el grupo de artículos referentes a inmunoterapia basada en vacunas contra el NSCLC que en inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales o en citocinas. Sin embargo el grupo de terapias basadas en anticuerpos monoclonales logró un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad que no se observó en los otros grupos. De otra parte en los artículos que usaron la terapia basada en citocinas se observó una mayor inducción de eventos adversos relacionados con el tratamiento que con las otras inmunoterapias o los tratamientos control. (40). Lo anterior coincide con la presente revisión en la cual se encontró que el trabajo de Ridolfi y colaboradores basado en la utilización de IL-2 informó de mayor incidencia de efectos adversos severos con este tipo de terapia.

Solamente 2 trabajos provienen de Latinoamérica, específicamente de Cuba. No se identificaron estudios de África y de Asia los 4 artículos seleccionados tienen origen en China. Esto es importante porque la respuesta frente a la inmunoterapia depende del acervo genético de cada individuo o población y podría suceder que una inmunoterapia exitosa en un grupo humano determinado no lo fuera en otro grupo y viceversa.

Dentro de las limitaciones de esta revisión está que se enfocó en artículos publicados en las bases de datos incluidas. Aunque estas bases de datos reúnen la gran mayoría de

publicaciones a nivel mundial, pueden haber quedado por fuera artículos que no accedieron a las mismas, así como otro tipo de material académico como trabajos de grado o reportes en congresos o seminarios.

Un artículo estaba escrito en chino, lo cual dificultó su traducción. Sin embargo se usó la información del resumen y de las tablas que venían en inglés.

En algunas publicaciones se mencionan otros estudios en curso, de los cuales no se tuvo información para incluirlos en el análisis. Algunos de los trabajos fase II que se evaluaron se encuentran en fase III en la actualidad, por lo tanto es recomendable actualizar esta revisión en 2 o 3 años, plazo en el que se esperaría poder contar con esos resultados.

En nuestro país el cáncer de pulmón es la cuarta neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer (41). A pesar de lo anterior la cantidad de trabajos en el área es baja. Se requiere más investigación tanto en el nivel básico molecular como en la clínica y la salud pública, que permitan establecer qué tipos de alternativas terapéuticas son mejores para nuestros pacientes, ya que debido a la variabilidad genética de la población colombiana, no siempre extrapolar resultados de estudios realizados en el exterior con poblaciones diferentes a la nuestra pueden arrojar los mejores resultados. Con relación a lo anterior, un trabajo reciente (42) indica que la terapia con inhibidores del EGFR está directamente relacionada con el tipo de mutación que representan los pacientes siendo más efectiva en pacientes con mutaciones raras del EGFR. Por otra parte el mismo estudio mostró que las frecuencias de las mutaciones del EGFR son diferentes en Latinoamérica a las informadas en otros países. Esto podría ser cierto en el caso de las alternativas inmunoterapéuticas de tratamiento, lo que reforzaría la necesidad de hacer evaluaciones en nuestro medio.

Otro aspecto a considerar es que en general los tratamientos basados en inmunoterapia son en general costosos, por lo cual se requerirían estudios que evalúen la viabilidad y pertinencia e implicaciones de su implementación en el sistema de salud colombiano.

ANEXO 1. TABLA DE VERIFICACIÓN DE ARTÍCULOS EXCLUIDOS

Bases de datos	Numeración artículos descartados
Pubmed	2,4,7,9,10, 11, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 32, 35, 37, 39, 41,42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58.
Embase	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12,14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24,25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 37, 38, 39, 41, 44,45, 47, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 72, 74, 75, 76.
Medline	Todos aparecen en pubmed o en medline menos uno que fue seleccionado.
Cochrane	1,2, 5, 7, 9, 19,20, 21, 22, 25, 27

7. ANEXO 2. TABLA DE ARTÍCULOS DE LECTURA COMPLETA

NOMBRE ARTÍCULO Y NÚMERO DE AUTORES.	DISEÑO	INTERVEN CIÓN	# DE PACIENTES (M/F), EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	TTO CONVENCIONA L	EFFECTOS ADVERSOS GRUPO CONTROL Y GRUPO DE INTERVENCIÓN	# CONTROLES M/F EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/C ONTROL	REVISOR	Criterio de Exclusión
Alfonso S, Díaz R; et al. 1E10 Anti-idiotype Vaccine in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Biology & Therapy. 6:12, 1847-1852. 2007	Compassionate -use study	1E10 Mab 5 o 10 dosis en pacientes con previo tto convencion al (quimio radio)	71 (42/29) Edad prom: 59. IIIb:34. IV: 37.		Reacción local sitio de inyección, eritema, induración, fiebre prurito, cefalea		PS1=11.5 Meses PS2= 6.5 Meses.	3	NO ES UN ECA. Es un estudio comparativo no especifica la fase
Barve M, Bender J; et al. Induction of Immune Responses and Clinical Efficacy in a Phase II Trial of IDM-2101, a 10-Epitope Citotoxic T-Lymphocyte Vaccine, in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 26: 4418-4425. 2008.	Estudio multicéntrico fase II, no enmascarado (open label) no aleatorizado brazo único	IDM-2101, 13 dosis en diferentes momentos durante 2 años	63 (35/28) Edad prom: 64. IIIb: 21 IV: 42 Pacientes HLA-A2 positivos.		1 paciente evento grado 3 fiebre y escalofríos. Eritema en sitio de inyección, fatiga, dolor en el sitio de la inyección, fiebre		supervivencia media 17.3 meses.	3	NO ES UN ECA. Aunque es fase dos no es enmascarado, ni aleatorizado
Belani C, Ramalingam S; et al. Randomized, Phase III Study of Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Standard Every-3-Weeks Administration of	Fase III aleatorizado	Paclitaxel y carboplatin por 4 meses (no inmunoter apia?)	223 (60%40%) Edad prom: 65. IIIb 18%, IV 82%	Paclitaxel y carboplatin por 3 meses	1 muerte por neumonía con intervención, Neutropenia, anemia, neuropatía		supervivencia media intervención 38.6 semanas. Sup media control 42.9 semanas.	3	No es inmunoterapia. Paclitaxel causa mala segregación cromosómica (43)

Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 26: 468-473.2008.									
Bolonaki I, Kotsakis A; et al.Vaccination of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With an Optimized Cryptic Human Telomerase Reverse Transcriptase Peptide. Journal of Clinical Oncology. 25: 2727-2734. 2007.	Programa de evaluación de seguridad y de respuesta clínica e inmunológica	TERT ^{572y} 2 inyecciones iniciales seguido por 4 inyecciones una cada 3 semanas	22 (18/4) Edades entre 46 y 65 años. III 6, IV 16.		16 Pacientes presentaron grado I toxicidad. Reacción cutánea local, anemia, trombocitopenia y fiebre.		Supervivencia global 30 meses respondedores y 4.1 no respondedores.	3	NO ES UN ECA. Es un estudio antes despues sin grupo de comparación.
Borghaei H, Langer C; et al.Phase II Study of Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab as First Line Treatment, for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Results of OPN-017. Journal of Thoracic Oncology. 3: 1286-1292. 2008.	Estudio multicéntrico fase II, no enmascarado (open label) no aleatorizado brazo único	Cetuximab, Paclitaxel y Carboplatin . Cetuximab dosis inicial y despues al día 1, 8, 15 y28.	53 (27/26) Edad promedio 65 años. IIIb 2, IV 51		Neutropenia, cambios en piel y uñas		Supervivencia global 13.8 meses.	3	No es un ECA, es un estudio comparativo
Butts C, Murray RN; et al.A Multicenter Open-label Study to Assess the Safety of a New Formulation of BLP25 liposome Vaccine in Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer.	Estudio multicéntrico fase II, no enmascarado (open label) no aleatorizado brazo único	Vacuna BLP25 liposomal por 8 semanas	22 (10/12)Edad promedio 58.2 años IIIA 12, IIIb LR 11		Comunes fatiga, disnea, tos, nauseas. 1 evento grado 3 neumonía paciente se recuperó.		Supervivencia a 1 año 82%IC95% (66%-98%)	3	No es un ECA, no tiene grupo de comparación.

Clinical Lung Cancer 11:391-395. 2010.									
Butts C, Maksymiuk A; et al. Updated survival analysis in patients with stage IIIBB or IV non-small-cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BLP25): phase IIB randomized, multicenter, open-label trial. J Cancer Res Clin Oncol 137: 1337-1342. 2011.	Estudio fase IIB multicéntrico, aleatorizado, grupos paralelos, no enmascarado (open label)	Vacuna BLP25 liposomal 930 ug semanal durante 8 semanas seguidas de dosis de mantenimiento en intervalos de 6 semanas mas el mejor tratamiento de soporte disponible.	171(56%/44%) Edad promedio 59 años IIIB MPE o IV 62%, IIIB LR 38%. 88 en grupo de intervención.	Soporte sicosocial y nutricional, analgésicos y dependiendo de la indicación quimioterapia de segunda línea o radiación paliativa		83 (pendiente revisar otro artículo para completar la información.	Supervivencia mediana global en brazo de tto fue de 17.2 meses y de 13 en grupo control	3	No es un ECA, es un estudio fase II no enmascarado.
(37)	Estudio fase III doble ciego, aleatorizado	Tecemotide (L-BLP25) semanalmente por 8 semanas y después cada 6 semanas.	Tecemotide 829 (566/263) Edad promedio 61 años IIIA 327 IIIB 502.	quimioterapia basada en platino.	Eventos adversos similares en tto y placebo. Tos, dolor de espalda, náusea, dolor en el tórax, nasofaringitis, artralgia y mialgia	placebo 410 (280/130) Edad promedio 61.5 años IIIA 160 IIIB 250	Supervivencia mediana global en brazo de tto fue de 22.3 meses y de 25.6 en grupo control (no significativa)	3	Admitido
Chang MH, Kim KH; et al. Irinotecan and Oxaliplatin	Estudio fase II prospectivo	Irinotecan días 1 y 8 y	18(16/2) Edad promedio 59 años IIIB 2 IV14 Recurrente		Eventos adversos mas frecuentes diarrea y neutropenia		Supervivencia mediana global 14	3	No es un ECA, es un estudio fase II no

combination as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol: 64: 917-924. 2009. 15 autores.		oxiplatin día 2 1repetido cada 3 semanas. ¿Inmunoterapia?					meses		enmascarado ni aleatorizado.
Ebina B, Fujimiya Y. Cell transfer regimens in patients with highly advanced surgically unresectable non-small cell lung cancer: significantly improved overall survival in patients with lower levels of serum immunosuppressive acidic protein. Lung Cancer: 60: 246-251. 2008. 2 autores.	Estudio un solo grupo no enmascarado (fase II?)	Células mononucleares de sangre periférica infusión en solución salina por una hora una vez a la semana el primer mes. Después una vez al mes. (seg. Prom 20 meses).	49(29/20) Edad promedio 62 años II 1, IIIb 5, IV 43		No tuvieron eventos adversos grado II o mayores		pacientes con IAP ≤ 580ug/ml supervivencia global mediana de 26 meses(n=33). Otros la supervivencia global fue 5 meses.	3	No es un ECA, es un estudio fase II no enmascarado ni aleatorizado.
García B, Neningen E; et al. Effective Inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor Binding by Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies is Related to Better	Estudio Fase II aleatorizado	Vacuna EGF 4 dosis mensuales	total 74 pacientes 37 grupo intervención	se dice que es el mejor tratamiento de soporte pero no se especifica.	Escalofríos, fiebre náuseas. Grado I o II.	37 (Revisar reporte previo)	en grupo de respondedores a anticuerpos la supervivencia mediana global fue de 15.3 en menores de 60	2	ECA FASE II ADMITIDO

Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Cancer Vaccine. Clin Cancer Res 14: 840-846. 2008. 10 autores.							años y 7.43 en mayores.		
Jensen AD, Munter MW; et al. Combined Treatment of Nonsmall Cell Lung Cancer NSCLC Stage III With Intensity-Modulated RT Radiotherapy and Cetuximab. Cancer July 1. 2011. 9 autores.	Estudio fase II monocéntrico prospectivo.	Radiación y Cetuximab semanal por 7 semanas 13 semanas adicionales de mantenimiento.	30(23/7) Edad promedio 71 años IIa 1, IIb 1, IIIA 17, IIIB 11.		Neumonía, Neumonitis (toxicidad GII). Otros poco frec.			2	No grupo control.
Kimura H, Iizasa T; et al. Prospective Phase II Study of Post-surgical Adjuvant Chemo-immunotherapy Using Autologous Dendritic Cells and Activated Killer Cells From Tissue Culture of Tumor-draining Lymph Nodes in Primary Lung Cancer Patients. Anticancer Research: 28: 1229-1238 2008. 8 autores	Estudio fase II prospectivo.	inmunoterapia con células natural killer y dendríticas cada 2 meses por 2 años más quimioterapia	28(16/12) Edad promedio 61.7 años. IIIa 21, IIIB4, IV3		Escalofríos, artralgia, fatiga, náusea			2	No enmascado

Kriss MG, Natale RB; et al. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA: 290: 2149-2158. 2003. 16 autores.	Estudio fase II aleatorizado doble ciego	Gefitinib 500mg diario.	114 (63/51) Edad promedio 62 años. IIIB9, IV105.	Gefitinib 250mg diario. En ambos grupos quimioterapia previa.	Toxicidad en piel, diarrea, eventos pulmonares. Gran mayoría eventos grado I o II de toxicidad.	102 (60/42) Edad promedio 61 años. IIIB 15, IV 87	Supervivencia mediana gefinitib 250mg 7 meses. Gefinitib 500mg 6 meses.	2	ADMITIDO
Vetsika EK, Konsolakis G; et al Immunological responses in cancer patients after vaccination with the therapeutic telomerase-specific vaccine Vx-001. Cancer Immunol Immunother: 61: 157-168. 2012. 10 autores.	Evaluación de rta inmune frente péptido vacunal (Fase II un solo grupo?)	2 Inyecciones con 2mg de TERT572Y mas 4 inyecciones de TERT ₅₇₂ cada 3 semanas.	55 (37/18) Edad promedio 57 años. IIIB4, IV 51. Pacientes con diferentes tipos de tumores.				Supervivencia mediana global en respondedores tardíos; 28.6 meses. En no respondedores 13.1 meses	2	No hay grupo de comparación
Nemunaitis J, Nemunaitis M; et al. Phase II trial of Belagenpumatucl-L, a TGF- β 2 antisense gene modified allogeneic tumor vaccine in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients. Cancer Gene Therapy: 16: 620-624. 2009. 10 autores.	Fase II un solo grupo no enmascarado	Una inyección de Belagenpumatucl-L cada mes por 16 meses.	21 (11/10) Edades entre 29 y 75 años.		Eritema, induración sitio de inyección no grado 3 o 4 de toxicidad		Supervivencia mediana 562 días.	2	No admitido, no hay grupo de comparación, no hay aleatorización, ni enmascaramiento
Neninger E, De la Torre A; et al. Phase II Randomized Controlled Trial of an Epidermal Growth Factor	Ensayo clínico controlado aleatorizado fase II.	Pacientes 28 días después de recibir	40 (30/10) Edad promedio; 30 años. IIIB 29, IV 11.	Mejor tratamiento de soporte	Eventos adversos grado 1 o 2. Fiebre, escalofríos vomito, náusea, cefalea	40 (29/11) Edad promedio: 23 años. IIIB 21, IV 19.	Supervivencia mediana GAR 11.7 meses grupo vacuna. Todos los	2	Estudio piloto con 20 participantes

Vaccine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology: 26: 1452-1458. 2008. 16 autores.		quimioterapia de primera línea fueron tratados con la vacuna EGF en los días 1, 7, 14 y 28.					vacunados 6.47 meses. 5.33 meses en grupo control.		
Quoix E, Ramlau R; et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. Lancet Oncol: 12: 1125-1133. 2011. 21 autores.	Fase 2B grupos paralelos no enmascarado	TG4010 (108 unidades formadoras de placas) mas cisplatino (75mg/m ² en día 1) y gemcitabina (1250 mg/m ² en días 1 y 8) repetidos cada 3 semanas por hasta 6 ciclos.	74 (53/21) Edad promedio; 58.5 años IIIB 6, IV 68.	cisplatino (75mg/m ² en día 1) y gemcitabina (1250 mg/m ² en días 1 y 8) repetidos cada 3 semanas por hasta 6 ciclos.	Eventos adversos similares en ambos grupos. Anemia neutropenia, nausea dolor abdominal, fiebre. Eventos grado 3 o 4 más comunes en grupo de quimioterapia	74 (54/20) Edad promedio: 58.5 años. IIIB 6, IV 68.	Supervivencia mediana global 17.1 meses intervencion vs 11.3 meses control.	2	Estudio piloto con 20 participantes, no admitido.
Ramalingam S, Crawford J; et al. Talactoferrin alfa versus placebo in patients with	Ensayo clínico doble ciego controlado	Talactoferrina alfa 1.5 g 2 veces al	497 (304/193) Edad promedio 62 años. IIIB 51, IV 446.	placebo	Similares en ambos grupos. Eventos adversos grado 3 o mayor se presentaron en 48.5% grupo de	245 (159/86) Edad promedio: 63 años. IIIB 26,	Supervivencia mediana 19.6 meses con	2	Admitido

refractory advanced non small cell lung cancer (FORTIS-M trial). Annals of Oncology: 24: 2875-2880. 2013. 14 autores.	aleatorizado fase III.	día por un máximo de 5 ciclos de 14 semanas.			intervención y 46.7 en placebo.	IV 219.	talactoferrin alfa y 18.1 meses con placebo.		
Ramlau R, Quoix E; et al. A Phase II Study of Tg4010 (Mva-Muc1-IL2) in Association with Chemotherapy in Patients with Stage III/IV Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology: 3: 735-744. 2008. 15 autores.	Ensayo clínico fase II multicéntrico aleatorizado	TG4010 una vez por semana por 6 semanas y despues por 3 semanas. con Cisplatino (100mg/m ² día 1) y Vinorelbine (25mg/m ² día 1 y día 8). Hasta 6 ciclos de 3 semanas	44 (31/13) Edad promedio 58.5 años. IIIB 11, IV 33.	TG4010 monoterapia hasta progresión de la enfermedad seguido por TG4010 mas la misma quimioterapia que en brazo 1 del ensayo	48 (73.8%) al menos con un efecto adverso severo. Más comunes anemia, náusea, vómito, fatiga y neutropenia.	21 (14/7) Edad promedio 61 años. IIIB 5, IV 16	Supervivencia mediana 12.7 meses TG4010 mas quimioterapia y 14.9 meses grupo sólo TG4010.	2	Admitido
Recchia F, Saggio G; et al. Multicenter Phase 2 Study of Interleukin-2 and 13-Cisretinoic Acid as Maintenance Therapy in Advanced Non-Small-Cell lung Cancer. Journal of Immunotherapy: 29: 87-94. 2006. 9 autores.	Ensayo clínico fase 2 multicéntrico	Il-2 y Acido retinóico por 5 días a la semana por 3 semanas cada mes. Inicialment e por un	38 (?) Edad promedio 67 años. IIIB 13, IV25.	quimioterapia con diferentes regímenes		87 (?) Edad promedio 66 años. IIIB 29, IV 58	Supervivencia mediana IL-2 23.4meses. Control 11.8 meses.	1	controles pareados?

		año.							
Ridolfi R, Bertetto O; et al. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. International Journal of Oncology: 39: 1011-1017. 2011. 14 autores.	Ensayo clínico fase III multicéntrico aleatorizado	IL-2 3'000000 IU/die días 3-5, 9-11 y 15-17 cada 21 días mas gemcitabin e, cisplatino 6 ciclos.	127 (94/25) Edad promedio 62 años. III 42, IV 85.	gemcitabine, cisplatino 6 ciclos.	náusea, diarrea y mielosupresión . Mayor número de eventos grado 4 en grupo de intervención que en control	114 (90/18) Edad promedio: 62 años. III 39, IV 75.	Supervivencia mediana grupo IL-2 fue de 10.5 meses 12 meses en control	1	Admitido
Stanford JL, Stanford CA; et al. Successful immunotherapy with Mycobacterium vaccae in the treatment of adenocarcinoma of the lung. European Journal of cancer. 4 autores.	Fase III (reanálisis)	SRL172 agregado a 3-5 Ciclos de quimioterap ia	Con adenocarcinoma: 45 (27/18) Edad promedio 60.2 años IIIA 2 IIIB 13, IV 30.	3-5 ciclos de quimioterapia	No informan eventos adversos.	72(?)	supervivencia mediana grupo intervención (pacientes con adenocarcinoma) 357 días. En grupo control 177 días.	1	Reanálisis.
Vansteenkiste J, Zielinski M; et al. .Adjuvant MAGE-A3 Immunotherapy in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Phase II Randomized Study Results. Journal of Clinical Oncology. 19 autores.	Fase II doble ciego, aleatorizado, placebo controlado.	MAGE-A3 mas ASO3B 5 dosis a intervalos de 3 semana seguidos por 8 dosis a intervalos de 3 meses.	122 (106/16) Edad Promedio 63 años IB84 II 38, IIA 7, IIIB(T2N1)21, IIB(T3N0)10 (pacientes en estadios menores a III criterio de exclusión?)	Placebo en la misma dosificación que intervención	Efectos adversos grado II y IV informados en 14% grupo de intervención y 13% grupo placebo	60 (53/13) Edad promedio: 62.5 años. IB39, IIA21, IIA1, IIB(T2N1)14, IIB(T3N0)6.	No informan	1	Pacientes estadios menor a III.

		Primera dosis de 4 a 8 semanas después de resección.							
Wu C, Jiang J; et al. Prospective Study of Chemotherapy in Combination with Cytokine-induced Killer Cells in Patients Suffering from Advanced Non-small Cell lung Cancer. Anticancer Research: 28: 3997-4002. 2008. 4 autores.	Fase II doble ciego aleatorizado.	quimioterapia (docetaxel, cisplatino) más trasfusión con CIK 5 días después quimio. Control sólo quimio.	29 (24/5) Edad promedio: 60 años. IIIA1, IIIB21, IV7	Quimio sin CIK	Fiebre temporal y leve dolor de cabeza.	30 (23/7) Edad promedio: 61 años. IIIA0, IIIB22, IV8.	Supervivencia mediana media 15 meses grupo CIK y 11 meses grupo de quimioterapia sólo.	1	admitido
Yang YY, Park JC; et al. A Trial of Autologous Ex vivo-expanded NK Cell-enriched Lymphocytes With Docetaxel in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer as Second-or Third Line Treatment: Phase Iia Study. Anticancer Research: 33: 2115-2122. 2013. 5 autores.	Fase Iia	células NK día 1, 8 y cada 3 semanas mas doxetacel día 1, 8 de cada ciclo por 6 ciclos.	19 (12/9) Edad promedio 67 años. IIIA 3, IIIB 2, IV 14		Neuropatía sensorial periférica, cambios en las uñas, anemia, neutropenia.		No se midió supervivencia. FPS mediana fue 2.9 meses.	1	No grupo control.
Yang L, Baozhu R; et al. Enhanced antitumor effects of	Fase II . 2 Grupos:	2 grupos Navelbina y	61 (49/12) Edad promedio 63.5 años. IIIa 16, IIIB 11,	Navelbina y cisplatino (4	No informados.	61 (49/12) Edad promedio: 63	Supervivencia global 1 año 37.3%	1	no informa si fue aleatoria asignación de grupos

DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients. Cancer Immunol Immunother: 62: 65-73. 2013. 7 autores.	quimioterapia solamente y quimioterapia mas intervención.	cisplatino (4 ciclos). Grupo de intervención CIK activadas por DC (4 ciclos uno cada mes).	IV 34.	ciclos).		años. IIIa 16, IIIb 11, IV 34	grupo 1 y 57.2% grupo 2.		
Yoshiyama K, Terazaki Y; et al. Personalised peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. International Journal of Oncology: 40: 1492-1500. 2012. 12 autores.	Ensayo fase II no enmascarado.	31 péptidos diseñados para responder a diferentes tipos de HLA. Máximo 4 péptidos administrados a cada paciente una vez por semana durante 6 semanas. Adicional terapia combinada con diferentes fármacos.	41 (19/22) Edad media 63 años. IIIb 4, IV 22, recurrente 15.	Quimioterapia con diferentes regímenes.	Reacción local sitio de inyección, una reacción grado 4 (anemia) y 7 grado 3. Excepto en 2 casos se concluyó que reacciones se debían a progresión del tumor y no a la vacuna.		Supervivencia global 304 días.	1	No grupo control. Evaluación diferentes marcadores biológicos.

Zhong R, Teng J; et al. Dendritic cells combining with cytokine-induced killer cells synergize chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Immunother: 60:1497-1502. 2011. 4 autores.	Ensayo fase I/II no enmascarado.	Quimioterapia convencional (vinorelbina y platino) mas células dendríticas inducidas con antígeno carcinoembrionario y células asesinas inducidas por citocinas.	14 (6/8) Edad mediana de 50 años. IIIB 4, IV 10.	Quimioterapia convencional (vinorelbina y platino)	Anemia y Leucopenia significativamente mayores en grupo control que en intervención	14 (7/7) Edad mediana 48 años. IIIB 4, IV 10.	Supervivencia mediana sin dif sig entre 2 grupos (64,3 49,8 y 21% a 1, 3 y 5 años).	1	Admitido
Neninger E, García B; et al. Combining an EGF-based Cancer Vaccine with Chemotherapy in Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. J. Immunother: 32: 93-99. 2009. 12 autores.	Ensayo fase I	20 pacientes que se les aplicó la vacuna EGF	20 (16/4) Edad mediana 58 años. IIIB 10, IV 10	No control	Escalofríos, artralgias, fatiga		Supervivencia mediana 12,8 meses	1	Fase I, no control
O'Brien M, Anderson H; et al. SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients	Ensayo clínico aleatorizado, no enmascarado fase III	Quimioterapia (Hasta 6 ciclos de mitomicina, vinblastina y cisplatino	210 (149/61) Edad mediana 61 años. IIIa 18, IIIB 61, IV 161.	Quimioterapia (Hasta 6 ciclos de mitomicina, vinblastina y cisplatino o carboplatino)	Anemia, Leucopenia, trombocitopenia. No diferencia significativa entre grupos	209 (151/58)v Edad mediana 62 años. IIIa 23, IIIB 67, IV 117.	supervivencia mediana 223 días con SRL 172 y 225 días grupo control. No diferencia estadísticamente	1	Admitido

with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Annals of Oncology: 15: 906-914. 2004. 7 autores.		o carboplatin o) mas SRL 172					significativa.		
Shi S, Ma T; et al. Effect of maintenance therapy with dendritic cells: cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. Tumori: 98: 314-319. 2012. 4 autores.	Ensayo clínico aleatorizado	4 ciclos de tto con quimioterap éuticos basados en platino	30 (17/13) Edad mediana 60.5 años. IIIb 10, IV 20	4 ciclos de tto con quimioterapéuticos basados en platino más células dendríticas y células asesinas inducidas por citoquinas (CIK)	No se informan diferencias significativas en los grupos. Pirexia en 4 pacientes, acratia en 3 y distres torácico en 1 paciente, todos estos efectos desaparecieron a los pocos días.	30 (18/12) Edad mediana 58.5 años IIIb 12, IV 18	Progresión libre de severidad (PFS) Grupo tto 3.20 meses y control 2.56 meses. Diferencia estadísticamente significativa (P<0.05)	1	Admitido

ANEXO 3. CLASIFICACIÓN CONSORT. (36)

CONSORT 2010 Checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract		
	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts ^{21,35})
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms ²⁸)
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

ANEXO 4: EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE ACUERDO A LA GUÍA CONSORT POR ITEM

Consort	Butts	O'Brien	Zong	Wu	Ridolfi	Shi	García B	Kriss MG	Ramalingam S,	Ramlau R	Evaluación ítem
1a	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	4
1b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
2a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
2b	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	8
3a	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
3b	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
4a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
4b	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
6a	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	6
6b	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	4
7a	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
7b	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
8a	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
8b	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
11a	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
11b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12a	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9
12b	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
13a	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
13b	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9
14a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
14b	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
17a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
17b	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	7
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
20	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	5
21	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	4
22	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	8
23	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
25	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3
	29	26	23	17	30	21	18	22	26	23	

7. REFERENCIAS

1. Gospodarowicz MK, Cazap E, Jadad AR. Cancer in the world: a call for international collaboration. *Salud Pública Méx.* 2009; 51(Suppl 2): p. s305-8.
2. Editorial. Lung cancer: a global scourge. *The Lancet.* 2013; 382: p. 659.
3. Pérez CA, Santos ES, Raez LE. Active immunotherapy for non-small-cell lung cancer: moving toward a reality. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011; 11: p. 1599-05.
4. Abbas A, Litchman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. Séptima ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2012.
5. Finn OJ. Cancer Immunology. *N Eng J Med.* 2008; 358: p. 2074-15.
6. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *The Lancet.* 2013; 382: p. 709-19.
7. Londoño D, Peláez M. Cáncer Pulmonar. In Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P. *Tratado de Medicina Interna*. Bogotá: Celsus; 2005.
8. Reck M. What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? *Ann. Oncol.* 2012; 23 Suppl 8: p. 28-34.
9. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat. Rev. Immunology.* 2012; 12: p. 269-81.
10. Hall RD, Gray JE, Chiappori AA. Beyond the Standard of Care: A Review of Novel Immunotherapy Trials for the Treatment of Lung Cancer. *Cancer Cont.* 2013; 20: p. 22-31.
11. Callahan MK, Wolchok JD, Allison JP. Anti-CTLA-4 antibody therapy: immune monitoring during clinical development of a novel immunotherapy. *Semin Oncol.* 2010; 37: p. 437-84.
12. Hodi FS, O'day j, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Eng J Med.* 2010; 363(8): p. 711-23.
13. Thomas A, Hassan R. Immunotherapies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Lancet Oncol.* 2012; 13: p. e301-310.
14. Butts C, Murray RN, Smith CJ, et al. Rrandomized phase IIB trial of BLP 25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: p. 6674-6681.

15. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2012; 12: p. 252-64.
16. Hong H, Chess L. Regulation of Immune Responses by T Cells. *N Eng J Med*. 2006; 354(11): p. 1166-76.
17. Mangsbo SM, Sandlin LC, Anger K, et al. Enhanced tumor eradication by combining CTLA-4 or PD-1 blockade with CpG therapy. *J. Immunother*. 2010; 33: p. 225-235.
18. Grosso JF, Jure-Kunkel MN. CTLA-4 blockade in Tumor models: an overview of preclinical and translational research. *Cancer Immunology*. 2013; p. 13: 1-14.
19. Lechman BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple - negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest*. 2011; 121: p. 2750-67.
20. Ribas A. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with Tremelimumab. *Oncologist*. 2008; 13 S(Suppl 4): p. 16-25.
21. Nebot M, López MJ, Ariza C, et al. Evaluación de la efectividad en salud pública: fundamentos conceptuales y metodológicos. *Gac Sanit*. 2011; 25 (suppl 1): p. 3-8.
22. Torres Y. Antecedentes, definiciones, clasificación y conducción de ensayos clínicos controlados. In Blanco J, JM M. *Epidemiología básica y principios de investigación.*: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2006.
23. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin*. 2010; 135: p. 507-11.
24. Ridolfi R, Bertetto O, Santo A, et al. Chemotherapy with or without low-dose Interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. *International Journal of Oncology*. 2011; 39: p. 1011-1017.
25. Acres B, Limacher J. MUC1 as a target antigen for cancer immunotherapy. *Expert Rev Vaccines*. 2005; 4: p. 493-502.
26. García B, Neningen E, De la Torre A, et al. Effective Inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor Binding by Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies is Related to Better Survival in Advanced Non-Small- Cell Lung Cancer Patients Treated with the Epidermal Growth Factor. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(3): p. 840-846.
27. Kriss M, Natale R, Herbst R, et al. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell

Lung Cancer. JAMA. 2003; 290(16): p. 2149-2158.

28. Ramalingam S, Crawford J, Chang A, et al. Talactoferrin alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer (FORTIS-M trial). *Annals of Oncology*. 2013; 24: p. 2875-2880.
29. Ramlau R, Qouix E, Rolski J, et al. A Phase II Study of Tg4010 (Mva-Muc1-IL-12) in Association with Chemotherapy in Patients with Stage III/IV Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008; 3(7): p. 735-744.
30. Wu C, Hang J, Shi L, Xu N. Prospective Study of Chemotherapy in Combination with Cytokine-induced Killer Cells in Patients Suffering from Advanced Non-small Cell lung Cancer. *Anticancer Research*. 2008; 28: p. 3997-4002.
31. Zhong R, Teng J, Han B, Zhong H. Dendritic cells combining with cytokine-induced killer cells synergize chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2011; 60: p. 1497-1502.
32. Shi S, Ma T, Li C, Tang X. Effect of maintenance therapy with dendritic cells: cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2012; 98: p. 314-319.
33. O'Brien M, Anderson H, Kaukel E, et al. SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. *Annals of Oncology*. 2004; 15: p. 906-914.
34. Zhou Q, Yang X, Ren L, et al. A multicenter randomized phase III trial of domestic product of rmhTNF in the treatment of non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*. 2003; 6: p. 264-267.
35. Neninger E, Crombet T, Osorio M, et al. Vaccination with EGF active immunotherapy improves survival in advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients: Interim analysis of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23: p. 7210.
36. Schulz K, Altman D, D M. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340(C332): p. 698-702.
37. Butts C, Socinski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014; 15: p. 59-68.
38. world Health Organization. [Online].; 2013 [cited 2014 Diciembre 10. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs/297/en/.

39. Mostafa A, Morris D. Immunotherapy for lung cancer: has it finally arrived? *Frontiers in Oncology*. 2014; 4: p. 1-7.
40. Wang J, Zhou Z, Xia H, et al. Strengths and Weaknesses of immunotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *Plos One*. 2012; 7: p. 1-12.
41. Castro C, AF C, Reveiz L, et al. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. *Acta Médica Colombiana*. 2010; 35(2): p. 53-81.
42. Arrieta O, Cardona A, Corrales L, et al. The impact of comon and rare EGFR mutations in response to EGFR tyrosine kinase inhibitors and platinum based chemotherapy in pacientes with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 87: p. 169-175.
43. Zasadil M, Andersen K, et al. Citotoxicity of Paclitaxel in breast cancer is due to chromosomal missegregation on multipolar spindles. *Sci Trans Med*. 2014; 6: p. 229ra43.

Oscar Mauricio Valero Alvarado. omvalero@yahoo.com.