

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



OSCAR MAURICIO VALERO ALVARADO. MD. M.Sc.
CANDIDATO A ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA.
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO. UNIVERSIDAD CES.

ASESORES

CIDRONIO ALVABERA HERNÁNDEZ. MD. M.Sc. Ph.D.
JORGE MARTÍN RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ. MD. M.Sc. Ph.D.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Cáncer problema prioritario de salud pública.
- Cáncer de pulmón causa más común de muerte por cáncer alrededor del mundo*.
- En 2010 1,5 millones de muertes por cáncer de pulmón en el mundo**.
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas representa el 85% de cánceres de pulmón***.
- 40% diagnosticado en etapas avanzadas en las cuales es incurable***.

*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.

**Editorial. Lung cancer: a global scourge. The Lancet. 2013; 382: p. 659.

***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.

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

- En los últimos años se han desarrollado estrategias inmunoterapéuticas
 - Se han realizado ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad.
 - Es necesario contar con documentos que integren la experiencia obtenida y ayuden al clínico en la toma de decisiones sobre estas nuevas estrategias inmunoterapéuticas.
-

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál ha sido la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)* respecto a la terapia convencional?.

MARCO TEÓRICO

- Relación entre Sistema Inmune y cancer.
 - Concepto de vigilancia inmunológica.
 - Potenciar la respuesta inmune contra tumores.
 - Diversas estrategias inmunoterapéuticas.
 - Cáncer pulmonar se divide en cáncer pulmonar de células pequeñas y Cáncer pulmonar de células no pequeñas.
-

MARCO TEÓRICO

- Cáncer pulmonar de células no pequeñas representa el 80% del cáncer pulmonar*.
- Varios subtipos entre ellos Carcinoma de células escamosas, Carcinoma de células grandes y Adenocarcinoma*.
- La severidad del cáncer pulmonar se determina de acuerdo al sistema TNM (Tumor in situ, Afectación ganglionar, Metástasis)**.

*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.

**Londoño D, Peláez M. Cáncer Pulmonar. In Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P. Tratado de Medicina Interna. Bogotá: Celsus; 2005.

CLASIFICACIÓN DE TNM DEL CÁNCER PULMONAR

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

INMUNOTERAPIA EN NSCLC

- Vacunas basadas en Antígenos tumorales.
- Terapias Celulares Autólogas.
- Anticuerpos monoclonales inhibidores de la regulación de la respuesta inmune.

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.

OBJETIVO GENERAL

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

*Entendida como la supervivencia en meses.

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.
-

METODOLOGÍA: CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Producción bibliográfica de 1 de Enero de 2003 a 31 de Diciembre de 2013 referentes a inmunoterapia en humanos.
 - Ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase II y III que implican inmunoterapia sola o en combinación con terapia convencional comparadas con terapia convencional.
 - Individuos con diagnóstico de Cáncer de pulmón de células no pequeñas, estadíos avanzados de la enfermedad (III y IV).
-

METODOLOGÍA: BUSQUEDA DE ARTÍCULOS

- Resultado primario: sobrevida global (meses).
- Resultados secundarios: efectos adversos, tipos de inmunoterapia, porcentaje en que se encuentran.
- Búsqueda bibliográfica sistemática en Pubmed, Medline (Proquest), Lilacs, SciELO, base Cochrane, EMBASE, Bandolier, peDRO.
- Palabras clave: Immunotherapy, clinical trial, NSCLC (MeSH).
- Inmunoterapia, ensayo clínico, Cáncer pulmonar de células no pequeñas (DeCS).
- Selección artículos realizada por un revisor y verificada por los otros revisores.
- No se tuvo restricción de idioma en la búsqueda de artículos.

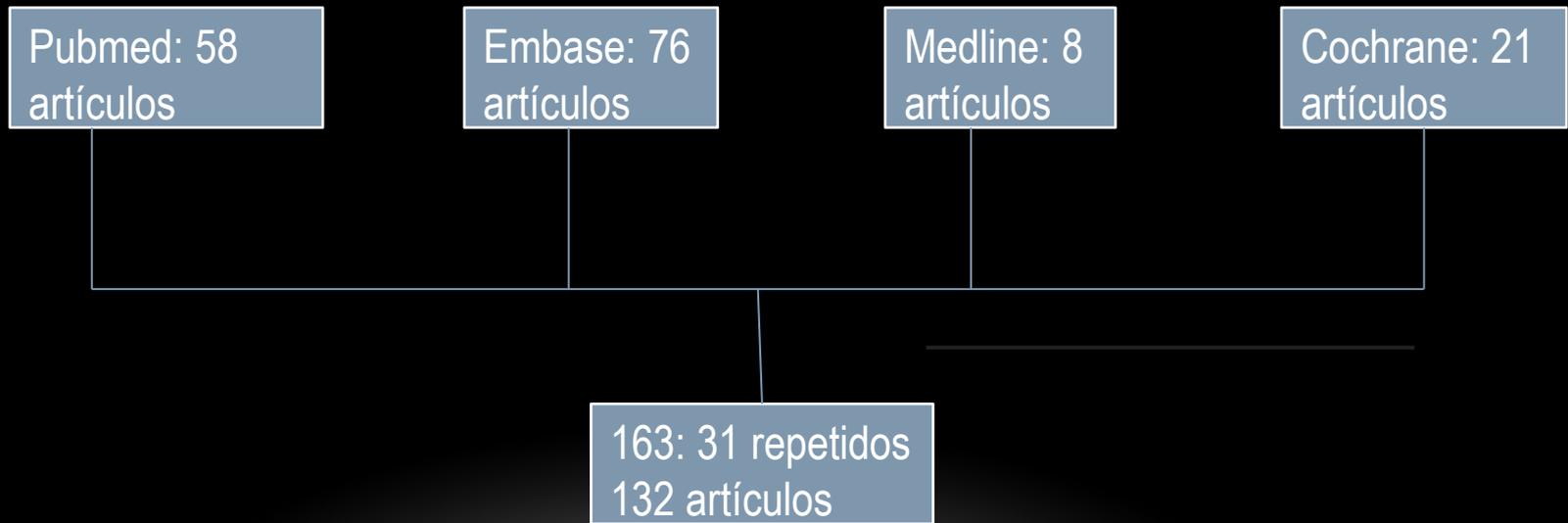
METODOLOGÍA (EVALUACIÓN DE ARTÍCULOS)

- Se evaluó la calidad de los artículos mediante la guía CONSORT*.
- 25 Items de los cuales 12 están subdivididos en dos partes para un total de 37.
- Se consideraron como de alta calidad los artículos con un puntaje de 28 o mayor.
- Artículos con puntajes entre 17 y 26 fueron catalogados como de mediana calidad.
- Artículos con puntajes de 16 y menores se consideraron de baja calidad.

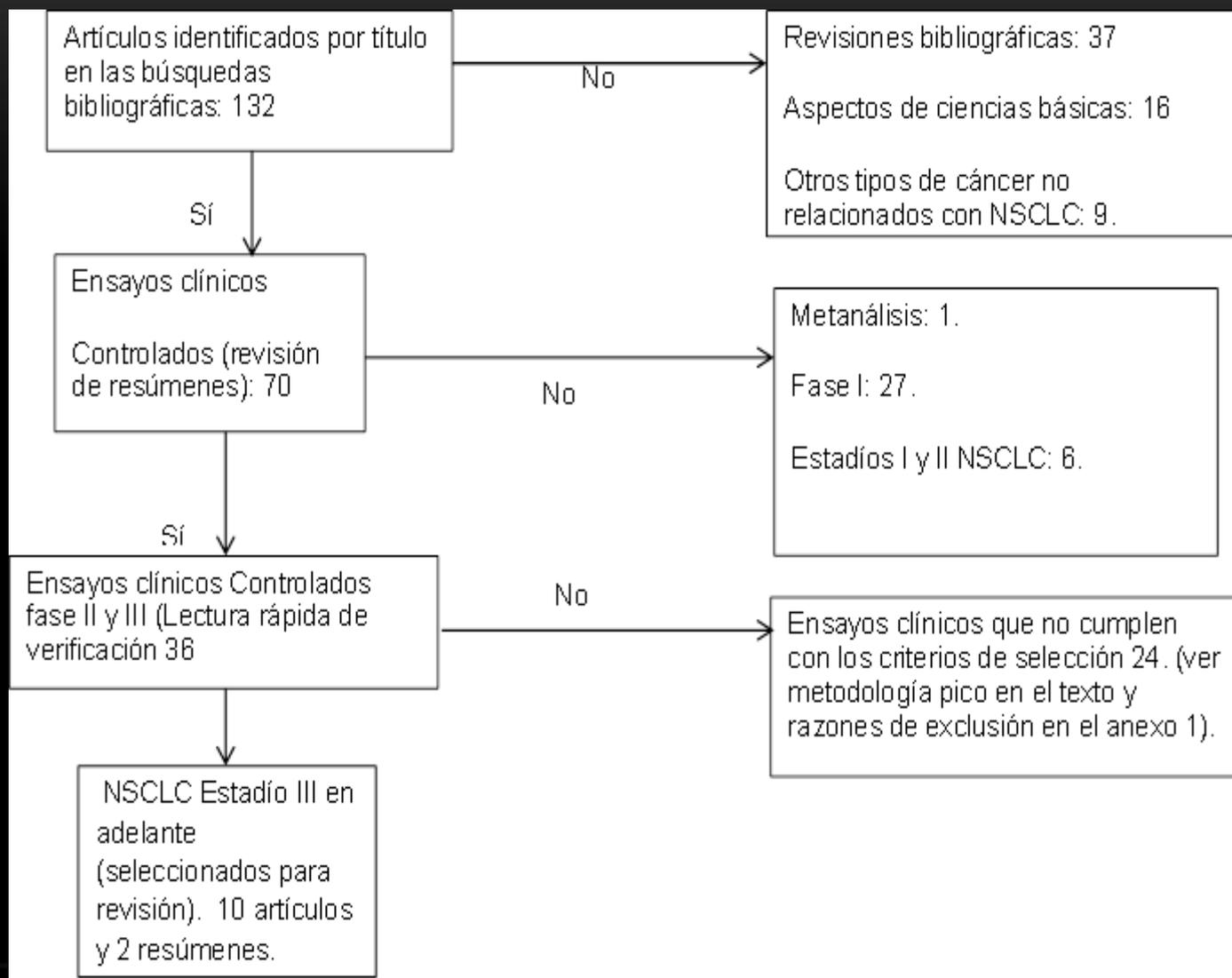
*Schulz K, Altman D, D M. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010; 340(C332): p. 698-702.

RESULTADOS

- Durante el mes de Marzo de 2014 se realizó la búsqueda bibliográfica con los términos “immunotherapy and NSCLC” limitando la búsqueda a “clinical trials” con los siguientes resultados:



En las otras bases de datos revisadas no se encontraron artículos.



RESULTADOS

- 3765 personas evaluadas (2281 hombres y 1484 mujeres), adultos mayores con NSCLC grado III o IV.
- Seleccionados diez estudios y dos resúmenes. Todos escritos en inglés excepto uno en chino.
- Artículos cuatro ensayos fase III, seis fase II. Resúmenes uno fase III, uno fase II.
- Cuatro artículos de origen chino (tres en inglés y uno en chino), tres europeos, tres norteamericanos, dos cubanos.
- Efectos adversos en su mayoría leves a moderados. No diferencia estadísticamente significativa entre grupos.
- Fiebre, náuseas, artralgia, mialgia, anemia, neutropenia más frecuentes.

ESTRATEGIA TERAPEUTICA	ARTICULO (Primer autor)	MECANISMO DE ACCION
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 Tirosin 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 (Mycobacterium vaccae muerto)	O'Brien	Estimulación del sistema inmune con M. Vaccae. (33)
RmhTNF	Zhou	Factor de Necrosis Tumoral recombinante humano. Estimulación del sistema inmune. (34)
EGF	Neninger	Factor de crecimiento epidérmico para estimular inmunogenicidad (35)

RESULTADOS

- En la evaluación mediante la guía CONSORT 2 artículos tuvieron un puntaje superior a 28 que sería 75,6% del puntaje máximo (alta calidad).
- Restantes artículos entre 17 y 26 puntos (mediana calidad).
- Artículos de alta calidad no mostraron diferencia significativa entre los tratamientos. Los restantes sólo 1 a favor inmunoterapia.

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 ^{21,31})
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

RESULTADOS

- Inmunoterapia con poblaciones celulares autólogas.
- Inmunoterapia con moléculas inmunoestimuladoras.
- Inmunoterapia con otras estrategias.

INMUNOTERAPIA CON POBLACIONES CELULARES AUTÓLOGAS

AUTOR	TTO CONVENCIONAL	INTERVENCIÓN	CARACTERÍSTICAS PACIENTES (H/M)	CARACTERÍSTICAS CONTROLES (H/M)	EFFECTOS ADVERSOS	SOBREVIDA GLOBAL
Shi S, Ma T; et al. (2012).	4 ciclos con quimioterapéuticos basados en platino	Tto convencional más células dendríticas y células asesinas inducidas por citoquinas (CIK)	30 (17/13) Edad mediana 60.5 años. IIIb 10, IV 20	30 (18/12) Edad mediana 58.5 años IIIb 12, IV 18	Pirexia en 4 pacientes, impotencia en 3 y distres torácico en 1 paciente, todos estos efectos desaparecieron a los pocos días.	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. (2011).	Quimioterapia convencional (vinorelbine y platino)	Tto convencional 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.	14 (7/7) Edad mediana 48 años. IIIb 4, IV 10.	Anemia y Leucopenia sgnificativamente mayores en grupo control que en intervención	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. (2008).	quimioterapia (docetaxel, cisplatin)	Tto convencional más trasfusión con CIK 5 días después quimio. Control sólo quimio.	29 (24/5) Edad promedio: 60 años. IIIA1, IIIB21, IV7	30 (23/7) Edad promedio: 61 años. IIIA0, IIIB22, IV8.	Fiebre temporal y leve dolor de cabeza.	Supervivencia mediana media 15 meses grupo CIK y 11 meses grupo de quimioterapia sólo. (p=0,029).

INMUNOTERAPIA CON POBLACIONES CELULARES AUTÓLOGAS

- 3 artículos. 2 con células asesinas inducidas por citocinas y células dendríticas. Uno con sólo células asesinas inducidas por citocinas.
- Un trabajo que utilizó células asesinas inducidas por citocinas (Wu, 2008)* la supervivencia mediana global fue de 15 meses vs 11 meses ($p=0,029$).
- Otro trabajo (Shi, 2012)** 3,20 meses vs 2,56 meses en progresión libre de enfermedad.
- El tercer trabajo (Zhong, 2011)** no muestra diferencias estadísticamente significativas.

*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.

**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.

***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.

INMUNOTERAPIA CON MOLÉCULAS INMUNOESTIMULADORAS

AUTOR	TTO CONVENCIONAL	INTERVENCIÓN	CARACTERÍSTICAS PACIENTES	CARACTERÍSTICAS CONTROLES	EFFECTOS ADVERSOS GRUPO CONTROL Y GRUPO DE INTERVENCIÓN	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/CONTROL
Butts C; et al. (2014).	quimioterapia basada en platino.	Tecemotide (L-BLP25) semanalmente por 8 semanas y después cada 6 semanas.	Tecemotide 829 (566/263) Edad promedio 61 años IIIA 327 IIIB 502.	placebo 410 (280/130) Edad promedio 61.5 años IIIA 160 IIIB 250	Eventos adversos similares en tto placebo. Tos, dolor de espalda, náusea, dolor en el tórax, nasofaringitis, artralgia y mialgia	Supervivencia Mediana global en brazo de tto fue de 22.3 meses y de 25.6 en grupo control (no significativa)
Ramalingam S; et al. (2013).	placebo	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.	245 (159/86) Edad promedio: 63 años. IIIB 26, IV 219.	Similares en ambos grupos. Eventos adversos grado 3 o mayor se presentaron en 48.5% grupo de intervención y 46.7 en placebo.	Supervivencia mediana 19.6 meses con talactoferrin alfa y 18.1 meses con placebo.
Ramlau R; et al. (2008).	TG4010 monoterapia hasta progresión de la enfermedad seguido por TG4010 mas la misma quimioterapia que en brazo 1 del ensayo	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.	21 (14/7) Edad promedio 61 años. IIIB 5, IV 16	48 (73.8%) al menos con un efecto adverso severo. Más comunes anemia, náusea, vómito, fatiga y neutropenia.	Supervivencia mediana 12.7 meses TG4010 mas quimioterapia y 14.9 meses grupo sólo TG4010.
O'Brien M; et al. (2004).	Quimioterapia (Hasta 6 ciclos de mitomicina, vinblastina y cisplatino o carboplatino)	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.	209 (151/58)v Edad mediana 62 años. IIIa 23, IIIB 67, IV 117.	Anemia, Leucopenia, trombocitopenia. No diferencia significativa entre grupos	supervivencia mediana 223 días con SRL 172 y 225 días grupo control. No diferencia estadísticamente significativa.

INMUNOTERAPIA CON MOLÉCULAS INMUNOESTIMULADORAS

AUTOR	TTO CONVENCIONAL	INTERVENCIÓN	CARACTERÍSTICAS PACIENTES	CARACTERÍSTICAS CONTROLES	EFECTOS ADVERSOS GRUPO CONTROL Y GRUPO DE INTERVENCIÓN	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/CONTROL
Zhou Q; et al. (2003).	Quimioterapia sola.	TNF humano mutante recombinante con quimioterapia	145 (120/25) rango de edad 25-70. IIIA 85, IIIB 29, IV 31.	47 (38/9) rango de edad 26-70. IIIA 28, IIIB 10, IV 9.	Fiebre leve, dolor rubor e inflamación en sitio de inyección, síntomas de resfriado. No diferencias significativas entre grupos.	Tasa de respuesta a quimioterapia 46,90% grupo intervención y 17, 02% grupo control (p=0,0001).
Neninger E; et al. (2005).	Quimioterapia más tratamiento de soporte.	Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante con quimioterapia.	No informado.	No informado.	Ningún efecto adverso serio.	Supervivencia mediana grupo intervención fue de 8.47 meses y grupo control fue de 7.41 meses. (p=0,028)
García B; et al. (2008).	se dice que es el mejor tto de soporte pero no se especifica.	Vacuna EGF 4 dosis mensuales	total 74 pacientes 37 grupo intervención	37 (Revisar reporte previo)	Escalofríos, fiebre náuseas. Grado I o II.	en grupo de respondedores a anticuerpos la supervivencia mediana global fue de 15.3 en menores de 60 años y 7.43 en mayores.

INMUNOTERAPIA CON MOLÉCULAS INMUNOESTIMULADORAS

- 7 artículos: Tecemotide, Talactoferrin alfa, Tg 4010, SRL 172, Rmh TNF y EGF (2 artículos).
- Sólo artículo referente a Tecemotide (Butts, 2014)* cumplió criterios de alta calidad pero no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados.
- Otro artículo (García, 2008)** muestra diferencias cuando se evalúan mayores y menores de 60 años e individuos con buena respuesta a inmunización.

*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.

**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.

INMUNOTERAPIA CON OTRAS ESTRATEGIAS

AUTOR	TTO CONVENCIONAL	INTERVENCIÓN	# DE PACIENTES (M/F), EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	# CONTROLES M/F EDAD PROMEDIO Y ESTADO DE NSCLC	EFFECTOS ADVERSOS CONTROL Y INTERVENCIÓN	GRUPO DE INTERVENCIÓN/CONTROL	SOBREVIDA GLOBAL INTERVENCIÓN/CONTROL
Ridolfi R; et al. (2011).	gemcitabine, cisplatino 6 ciclos.	IL-2 3'000000 IU/die días 3-5, 9-11 y 15-17 cada 21 días más gemcitabine, cisplatino 6 ciclos.	127 (94/25) Edad promedio 62 años. III 42, IV 85.	114 (90/18) Edad promedio: 62 años. III 39, IV 75.	Náusea, diarrea y mielosupresión. Mayor número de eventos grado 4 en grupo de intervención que en control		Supervivencia mediana grupo IL-2 fue de 10.5 meses 12 meses en control
Kriss MG; et al. (2003).	Gefitinib 250mg diario. En ambos grupos quimioterapia previa.	Gefitinib 500mg diario.	114 (63/51) Edad promedio 62 años. IIIb9, IV105.	102 (60/42) Edad promedio 61 años. IIIb 15, IV 87	Toxicidad en piel, diarrea, eventos pulmonares. Gran mayoría eventos grado I o II de toxicidad.		Supervivencia mediana gefinitib 250mg 7 meses. Gefinitib 500mg 6 meses.

INMUNOTERAPIA CON OTRAS ESTRATEGIAS

- 2 artículos; uno inhibidor Tirosin kinasa en vía de receptor EGF y otro que utiliza IL-2.
- Artículo sobre IL-2 (Ridolfi, 2011)* de alta calidad, no muestra diferencias entre grupos (10,5 meses vs 12 meses).
- Otro artículo (Kriss, 2003)** tampoco mostró estadísticamente diferencias significativas.

*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.

**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.

DISCUSIÓN

- Un artículo informa aumento significativo de la supervivencia mediana global con intervención.
 - Intervención con citocinas e intervención con citocinas y células dendríticas (progresión libre de enfermedad).
 - De 140 artículos identificados fueron seleccionados 10 artículos y 2 resúmenes.
 - 11 Estrategias inmunoterapéuticas con resultados heterogéneos.
 - Inmunoterapia se utiliza como tratamiento complementario de la quimioterapia y la radioterapia.
-

DISCUSIÓN

- Inmunoterapia se utiliza de manera simultánea o posterior al tratamiento convencional.
- Sólo 2 trabajos se clasifican como de alta calidad según CONSORT.
- Entre fallas más comunes se encuentran: falta descripción adecuada método de aleatorización, no se menciona enmascaramiento en la asignación de la intervención.

DISCUSIÓN

- Un metaanálisis previo* menciona aumento significativo de supervivencia mediana global con inmunoterapia basada en vacunas contra el NSCLC que con otros tipos de inmunoterapia.
- Efectos adversos mayores en terapias basadas en citocinas.
- Sólomente 2 trabajos proceden de latinoamérica (Cuba).

*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.

LIMITANTES Y RECOMENDACIONES

- Diferentes poblaciones podrían presentar diferente grado de respuesta a inmunoterapias.
 - Revisión no incluyó otras bases de datos ni otro tipo de material académico (trabajos de grado, reportes).
 - Se recomienda actualizar la revisión en 2 o 3 años para incluir trabajos en curso.
-

AGRADECIMIENTOS

- A los profesores de la especialización en Epidemiología de las Universidades del Rosario y CES.
 - Al personal de la Biblioteca de la Universidad del Rosario por su ayuda en la consecución de material bibliográfico.
 - Al Dr. Carlos Trillos por sus valiosas observaciones y comentarios.
-