

Inmunoterapia activa para el cáncer de pulmón

Revisión sistemática

Active immunotherapy for
lung cancer. Systematic review.
Executive summary

Informe de síntesis de tecnología
emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DE LA ORGANIZACIÓN NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Inmunoterapia activa para el cáncer de pulmón

Revisión sistemática

Active immunotherapy for
lung cancer. Systematic review.
Executive summary

Informe de síntesis de tecnología
emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Moza-Moríñigo, Helena

Inmunoterapia activa para el cáncer de pulmón Revisión sistemática. Helena Moza Moríñigo, Aurora Llanos Méndez, Elena Baños Álvarez y Rebeca Isabel Gómez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2014.

76 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias del pulmón / inmunología 2. Vacunas contra el Cáncer / uso terapéutico I. Llanos Méndez, Aurora II. Baños Álvarez, Elena III. Isabel Gómez, Rebeca IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Helena Moza-Moríñigo, Aurora Llanos-Méndez, Elena Baños-Álvarez y Rebeca Isabel-Gómez.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-41-1

NIPO: 630-14-180-1

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Inmunoterapia activa para el cáncer de pulmón

Revisión sistemática

Active immunotherapy for
lung cancer. Systematic review.
Executive summary

Informe de síntesis de tecnología
emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Helena Moza Moríñigo *Médico Interno Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Reina Sofía (Córdoba)*. Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación, elaboración del manuscrito.

Dra. Aurora Llanos Méndez *Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Observatorio de Tecnologías Emergentes. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)*. Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación, elaboración del manuscrito.

Elena Baños Álvarez. *Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA*. Obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, elaboración del manuscrito.

Rebeca Isabel Gómez *Licenciada en Documentación, Servicio de Documentación e Información AETSA*. Documentación.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todas las autoras.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. Berta Sánchez Sánchez de la UGC Intercentros de Laboratorios Clínicos con A.G.S. Sur de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras.

Índice

Índice de tablas y figuras	11
Puntos clave.....	13
Key Points	15
Descripción de la tecnología.....	17
Características clínicas.....	27
Justificación	31
Objetivos	32
Metodología	33
Resultados	37
Resultado de la búsqueda	37
Descripción y calidad de los artículos.....	37
Principales resultados	47
Riesgos y Seguridad	53
Estudios en marcha.....	55
Aspectos económicos.....	56
Discusión.....	57
Limitaciones	61
Conclusiones.....	63
Referencias.....	65
Anexos	69
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	69
Anexo 2. Diagrama de flujo	71
Anexo 3. Calidad de los ECAs	72

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Resumen vacunas	21-22
Tabla 2. Grado funcional según la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	24
Tabla 3. Estadios de clasificación del cáncer de pulmón no microcítico. Clasificación TMN.....	29
Tabla 4. Supervivencia en estados avanzados	30
Tabla 5. Tiempo hasta la progresión de la enfermedad	40
Tabla 6. Descripción de los ensayos clínicos y estudio de cohortes	42-43
Tabla 7. Nivel de evidencia de ECAs y estudio de cohortes	46
Tabla 8. Resultados clínicos de los ECAs y del estudio de cohortes.....	50-51
Tabla 9. Resultados meta-análisis.....	52
Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la colaboración Cochrane.....	46
Figura 2. Análisis de sensibilidad. Representación gráfica.....	53

Puntos clave

ANTECEDENTES

La inmunoterapia activa es un método terapéutico cuyo fin es inducir una respuesta inmunitaria específica y selectiva frente a las células cancerígenas. Actúan mediante una respuesta inmune adaptativa, generando una respuesta inmune celular a través de linfocitos T, y humoral a través de anticuerpos. En la actualidad constituyen una nueva posibilidad terapéutica frente al cáncer de pulmón, que continúa siendo una de las patologías cancerosas con mayor mortalidad pese a los tratamientos establecidos. Esto es debido a que el 50-70 % de ellos presentan un estadio avanzado (III-IV) en el momento diagnóstico, con un 50 % de recurrencias tras la cirugía y un 25 % de respuesta a la quimioterapia.

La mayoría de las vacunas terapéuticas contra el cáncer de pulmón se encuentran en fase de investigación. Actualmente sólo una de ellas (Vaxira®) ha sido autorizada en los mismos países en los que se ha desarrollado (Cuba y Argentina), no estando autorizada por EMA ni FDA. En nuestro país, por tanto, el acceso a este medicamento, habría de gestionarse conforme a lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, como medicamento extranjero o uso de medicamentos en investigación.

OBJETIVOS

Conocer la efectividad en términos de supervivencia y tiempo hasta la progresión, y la seguridad de la inmunoterapia activa frente al cáncer de pulmón en estadios avanzados.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se consultaron las bases de datos referenciales MedLine, EMBASE y *Web of Science*. También se consultaron fuentes de información a texto completo: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* y en *The Cochrane Library*. También se exploraron *The Emergency Care Research Institute*, la Agencia Europea del Medicamento, la *Food and Drug Administration* y el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov*.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron revisiones sistemáticas y estudios primarios que incluyesen pacientes con cáncer de pulmón en estadios IIIb y IV, en los que se administrara inmunoterapia activa como tratamiento en el grupo experimental. Sólo se

consideraron aquellos trabajos en los que se recogieran resultados sobre efectividad, como supervivencia y tiempo hasta la progresión, y seguridad.

EXTRACCIÓN Y RECOGIDA DE LOS DATOS

La extracción de la información procedente de los trabajos seleccionados fue realizada por dos revisores. La evaluación de la calidad se llevó a cabo por pares. El análisis crítico y el nivel de evidencia se establecieron en base a lo descrito por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Se realizó una síntesis cualitativa y cuantitativa de los resultados.

RESULTADOS

Se recuperaron 278 referencias bibliográficas tras eliminar los duplicados, de las que se seleccionaron 6 ensayos clínicos y un estudio de cohortes. Ninguna de ellas mostró mejoría significativa en la supervivencia global y el único estudio que mostró datos de aumento del tiempo hasta la progresión favorables al grupo experimental (5,2 vs. 6,9 meses) fue considerado de escasa potencia por presentar una muestra de 28 pacientes. Sí se hallaron diferencias significativas cuando algunos de los estudios presentaron un análisis por subgrupos, a destacar, una mejor supervivencia en los pacientes con tumores localizados (30,6 vs. 13,3 meses), en los pacientes menores de 60 años frente a los mayores (11,57 vs. 5,3) y en los pacientes con buena respuesta inmunitaria frente a los de baja respuesta (11,7 vs. 3,6). En uno de los análisis por subgrupos, los pacientes con elevado recuento de linfocitos antes del tratamiento del grupo control presentaron una mejoría no significativa tanto en la supervivencia (10,5 vs. 5,3) como en el tiempo hasta la progresión (5,8 vs. 4,6).

LIMITACIONES

Estos resultados deben ser valorados con cautela dado que, aunque la calidad de los artículos seleccionados fue buena (1++) o moderada (1+, 2++), el avanzado estadio de la enfermedad permitió que los pacientes recibieran otros tratamientos, paliativos por ejemplo, fuera de los recogidos en los estudios.

CONCLUSIONES

La supervivencia global no presentó un aumento significativo en los pacientes de los grupos experimentales con respecto a sus grupos control. El tiempo libre de progresión de la enfermedad o tiempo hasta la progresión, sólo mostró diferencias en uno de los estudios. Esto podría explicarse por el limitado periodo de seguimiento, determinado por la corta esperanza de vida de los pacientes en fases avanzadas de enfermedad.

Key Points

BACKGROUND

Active immunotherapy is a therapeutic approach aimed at inducing an immune response to be specifically and selectively against cancer cells. It acts through the adaptive immune response, generating a cellular immune response by T cells and a humoral immune response by antibodies. Today, it is a new therapeutic option against lung cancer, which remains one of the cancer pathologies with the most increased mortality despite the established treatments. This is because 50-70 % have an advanced stage (III-IV) at diagnosis time with 50 % of recurrences after surgery and 25 % response to chemotherapy.

Most therapeutic vaccines against lung cancer are under investigation. Currently only one (Vaxira®) has been authorized in the same countries where it has been developed (Cuba and Argentina). It is still unauthorized by EMA and FDA. Therefore, the request for access to this drug in Spain needs to be based on the laws governing medicinal products in special situations.

OBJECTIVES

To know the effectiveness in terms of survival and time to progression and safety of active immunotherapy against lung cancer in advanced stages.

SOURCES OF INFORMATION

These reference databases were consulted until July 2013: Medline, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library. It was also consulted some full text information sources: International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Centre for Reviews and Dissemination and The Cochrane Library. It has been also contemplated The Emergency Care Research Institute, The European Medicines Agency, The Food and Drug Administration and The register of clinical studies ClinicalTrials.gov.

SELECTION CRITERIA

We selected systematic reviews and primary studies that included patients with lung cancer, stage IIIb and IV, in which active immunotherapy was administered in the experimental group. We only considered those documents that contained results on effectiveness, like survival and time to progression, and safety.

REMOVING AND DATA COLLECTION

The extraction of information was performed by two reviewers. Quality assessment was done by peers. The critical analysis and the level of evidence

were established on the basis described by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. It was performed both qualitative and quantitative synthesis of the results.

RESULTS

278 citations were retrieved after eliminating duplicates. Finally, there were selected 6 clinical trials and one cohort study. None of them showed significant improvement in overall survival and the only study that showed increased time to progression favourable to the experimental group (5,2 vs. 6,9 months) was considered of low statistical power because of its sample of 28 patients. Significant differences were found when the studies presented a subgroup analysis; highlight the improved survival in patients with localized tumours (30,6 vs. 13,3 months), in patients younger than 60 years compared with older patients (11,57 vs. 5,3) and in patients with good immune response compared with patients with a low one (11,7 vs. 3,6). In one subgroup analysis, patients with high count of lymphocyte before treatment in the control group did not present a significant improvement in survival (10,5 vs. 5,3) neither in time to progression (5,8 vs. 4,6).

LIMITATIONS

These results should be interpreted with caution, given that although the quality of the selected items was good (1++) or moderate (1+, 2++), the advanced stage of the disease makes it possible to patients receive other treatments, palliative for example, out of the collected in the studies.

CONCLUSIONS

Overall survival time showed no significantly increased in patients in the experimental group. Progression-free survival time only showed statistical differences in one study. The short follow-up may explain this outcomes, since the life expectancy is limited in patients with an advanced cancer stage.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Inmunoterapia activa específica o vacuna terapéutica frente al cáncer de pulmón.

Existen diferentes vacunas en función de la estructura que tienen, además, diferentes dianas celulares frente a las que actúan:

- Vacunas antígeno específicas:
 - *Vaxira*[®] (Aprobada; *CAIF S.A.*):
 - Principio activo: Racotumomab (1E10)
 - Diana celular: NeuGcM31E
 - *Stimuvax*[®] y *Vaxil*[®] (*emepepimut-S, Merck Serono, Geneva, Switzerland*) (*BioTherapeutics [Nes-Ziona, Israel]*):
 - Principio activo BLP-25
 - Diana celular: Mucin1 (MUC1)
 - Vacuna multiepitopo con cobertura a 4 marcadores sobre-expresados (9 epítomos HLA-2) (*Orphan Synergy Europe-Pharma [Paris, France]*):
 - Principio activo: EP-2101
 - Diana Celular: CEA, p53, hEFG receptor 2, y antígenos asociados a melanoma MAGE-2 y MAGE-3
 - Vacuna derivada proteína recombinante MAGE (*ASCI, GlaxoSmithKline plc [London, UK]*):
 - Principio activo: MAGE- A3 ASCI
 - Diana celular: MAGE-A3
 - *Cimavax-EFFhr*[®] (*Cimab S.A.*):
 - Principio activo: rEGF-p64
 - Diana celular: EGFR
 - Vacuna péptido-telomerasa (*KAEL-Gemvax [Seongnam-si, South Korea]*):
 - Principio activo: GV1001
 - Diana celular: hTERT
- Células tumorales autólogas o heterólogas:
 - *Lucanix*[®]. Belagenpumatucl-L (*NovaRx Corp. [CA, USA]*):
 - Células tumorales irradiadas (4 líneas celulares)
 - Plásmido TGF-B2 antisentido
 - Tugenpumatucl-L (*NewLink Genetics [IO, USA]*):
 - Células tumorales alogénicas irradiadas
 - Vector retroviral

- Ad100-gp96lg – HLA-A1 (*Heat Biologics, Inc. [FL, USA]*):
 - Células cancerosas de pulmón irradiadas
 - gp96-lg
- *Gvax*[®]. Células tumorales-GM-CSF (*BioSante Pharmaceuticals*):
 - Células tumorales irradiadas
 - Proteína recombinante estimuladora de macrófagos
- Células dendríticas autólogas o heterólogas.
- Moléculas de ARN o ADN desnudas o contenidas en vectores.
 - TG4010 (*Transgene [Illkirch, France]*):
 - Principio activo: Virus Ankara MUC - II2
 - Diana celular: MUC1
 - *Tarmogen*[®] (*GlobeImmune, [CO, USA]*):
 - Principio activo: GI4000 combinado vector *Saccharomyces cerevisiae*
 - Diana celular: Mutaciones Ras
 - INO1400. (*Inovio Pharmaceuticals, Inc. [PA, USA]*):
 - Principio activo: DNA plasmídico
 - Diana celular: hTERT
 - 5T4.CV-9201 (*CureVac GMBH [Tübingen, Germany]*):
 - Principio activo: mRNA plasmídico basado en 5 antígenos (Ag) sobreexpresados en el cáncer de pulmón
 - Diana celular: NY-ESO-1, MAGE-C1/CT7, MAGE-C2/CT10, antígeno oncofetal

Descripción de la tecnología

La vacunación terapéutica o inmunoterapia activa específica, a diferencia de la vacunación profiláctica cuyo fin es evitar la enfermedad, es un nuevo frente de acción en el tratamiento del cáncer, cuyo objetivo es inducir una respuesta inmunitaria que debe ser específica y selectiva frente a las células cancerígenas. Parte de la premisa de la existencia de moléculas específicas (antígenos), expresadas sólo en células neoplásicas o bien sobre-expresadas en éstas, por lo que se denominan tumor-específicas o tumor-asociadas¹. Las vacunas terapéuticas tienen como objetivo la estimulación o potenciación de la respuesta inmune contra el tumor con el fin de destruirlo.

Una de las características principales de las células tumorales es su capacidad de ser reconocidas como propias por el sistema inmune. Los mecanismos por los que se consigue son los siguientes:

- Baja capacidad inmunogénica: ya que son células del propio organismo.
- Regulación a la baja de la expresión de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (MHCI) (molécula que debe unirse

con el receptor del linfocito T para su posterior destrucción) y secreción de citoquinas Th2 que promueven la tolerancia inmune y la inmunosupresión, al contrario de las citoquinas Th1 que actúan favoreciendo el reconocimiento antigénico.

- Posibles resistencias al efecto de los linfocitos T citotóxicos, eludiendo la apoptosis.

La inmunoterapia activa tiene como objetivo proporcionar y/o aumentar la capacidad del sistema inmune para detectar y destruir dichas células tumorales². Para ello utiliza la inmunidad adaptativa o específica, bien la inmunidad celular a través de los linfocitos T citotóxicos, bien la inmunidad humoral a través de anticuerpos. La inmunidad adaptativa, a diferencia de la inmunidad innata, es capaz de reconocer entre 10^9 y 10^{11} determinantes antigénicos diferentes, para los que desarrolla una respuesta específica que es autolimitada y presenta memoria. Aún así, para que lleve a cabo su función han de haberse producido previamente las citoquinas de la inmunidad innata, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, *TNF*) que facilita la posterior adhesión de los linfocitos a la célula diana, la interleuquina 12 (*IL-12*) que aumenta la capacidad lítica de los linfocitos T citotóxicos y las células *natural Killer* (NK), la interleuquina 10 (*IL-10*) que regula la secreción de la IL-12, y la interleuquina 15 (*IL-15*) que estimula la producción de NK y de linfocitos T. De este modo, vemos como las inmunidades innata y adaptativa forman parte de un “todo integrado” y no representan dos sistemas separados^{3,4}.

Tipos de vacunas terapéuticas

Los antígenos tumor-específicos identificados, bien en la superficie o en el interior de la célula tumoral, pueden ser presentados al sistema inmune de diversas formas constituyendo los distintos tipos de vacunas terapéuticas:

- Antígeno-específicas: pueden ser proteínas, carbohidratos, glicoproteínas o glicopéptidos (carbohidratos más proteínas) y gangliósidos (carbohidratos más lípidos).
- Células tumorales: células cancerosas destruidas o debilitadas que contienen un antígeno específico, o varios, asociado con el cáncer.
- Células dendríticas: células inmunitarias (*antigen-presenting cells*, APC) que se modifican para que expresen el antígeno seleccionado como objetivo.
- Ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), desnudo o como plásmido en un vector, que contenga instrucciones genéticas para antígenos tumor-asociados. Tras su inoculación, el ADN/ARN desnudo se incorpora a las células del paciente de modo que éstas al

reproducirse expresarán en su superficie los antígenos codificados por él. De igual modo ocurre con los vectores (virus o bacterias), ya que estos microorganismos utilizan las células del organismo infectado para reproducirse.

En relación al cáncer de pulmón existen varias vacunas en estudio, frente a diferentes dianas celulares y con diferentes estructuras y mecanismos de acción.

Vacunación antígeno específica

Estas vacunas utilizan antígenos tumorales, fundamentalmente proteínas presentes en la membrana de las células cancerígenas, junto con adyuvantes que actúan como estimulantes no específicos del sistema inmune mejorando la respuesta. La respuesta inmune se produce cuando una APC internaliza, procesa y muestra en su superficie celular estos antígenos, asociados a los MHC tipo I y II, con el consecuente desarrollo de linfocitos T CD4 citotóxicos, específicos de tumores y T CD8, que reconocerán las células tumorales como extrañas provocando su apoptosis^{5,6}.

Vacunación con células tumorales

Esta vacunación consiste en la inoculación de células tumorales criopreservadas, irradiadas o no, acompañadas de adyuvantes que facilitan su reconocimiento por parte del sistema inmune y su consiguiente respuesta. La vacunación con células tumorales tiene la ventaja de la exposición del huésped a una amplia variedad de antígenos de células tumorales, lo que permitiría la inducción de una respuesta inmune policlonal. La vacuna puede ser alogénica, utilizando líneas celulares cancerosas derivadas de pacientes con cáncer, o autóloga, derivada de células cancerosas del propio paciente, siendo las primeras menos específicas aunque logísticamente más sencillas^{5,7}.

Vacunación de células dendríticas

Las células dendríticas son células del sistema inmunitario que funcionan como células presentadoras de antígenos capaces de activar linfocitos T CD4 y T CD8 citotóxicos. Se utilizan células dendríticas del propio paciente o de donante, obtenidas mediante aféresis a partir de diferenciación de monocitos de sangre periférica. A ellas se les introduce un antígeno tumor específico de forma exógena como péptido, proteína, lisado tumoral o restos de células tumorales apoptóticas, o mediante transfección de material génico⁷. Para la maduración *in vitro* de las células dendríticas diferenciadas y con el fin de provocar una respuesta inmune frente al tumor, se añaden diferentes moléculas. La mayor parte de los protocolos utilizan 4 reactivos para su incubación: factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor*

alpha, *TNF α*), IL-1B, IL-6 y prostaglandina E2 (PGE₂)⁸. Este preparado se administra al paciente mediante inoculación al menos una semana después de la aféresis.

De forma previa a la vacunación puede administrarse ciclofosfamida (dosis bajas), un agente alquilante cuyo efecto antitumoral consiste en la modulación de la respuesta inmune a través de la inducción de cambios en el perfil de citoquinas y linfocitos. Así mismo, aumenta la capacidad de proliferación de linfocitos T activados y consigue una disminución de los mecanismos supresores de la inmunidad antitumoral, mejorando el posterior efecto de la inmunoterapia^{9,10}.

Vacunación con moléculas de ADN y ARN (vectores)

Otro tipo de vacunación terapéutica se produce mediante el uso de moléculas de ADN o ARN que contienen plásmidos, es decir, genes que codifican proteínas y/o antígenos específicos del cáncer y que pueden ser introducidos en el organismo de manera aislada o insertados en virus o bacterias inocuos (vectores). Éstos se cuantifican mediante las unidades formadoras de placa (UFP). Una placa es una unidad formada por la replicación de una única partícula viral que infecta a las células vecinas¹¹.

En la Tabla 1 se muestran las vacunas en actual desarrollo.

Tabla 1. Resumen vacunas			
Nombre comercial / principio activo		Composición	Vías de administración/dosis/pauta
1	Racotumomab (Vaxira [®])	1mg/ml de Ac monoclonal 1E10+ 5mg/ml de hidróxido de aluminio	-Subcutáneo -15 dosis -5 cada 14 días; 10 cada 28 días
2	LBLP-25 (Stimuvax [®])	1µg LPBL25+Lip.A monofosfórico+3 lípidos	-Subcutáneo tríceps o deltoides -14 dosis -0,1,2,3,4,5,6,7 y 6 dosis cada 6 semanas desde la semana 14
3	TG4010: MUC1	10 ⁸ UFC Suspensión recombinante vac.Virus Ankadar. +códigos AG MUC1. 10	- Subcutáneo. - 6 dosis consecutivas desde la 3 ^ª semana
4	EFG R (Cimavax [®])	1,2ml prots EFG+prot. P64K (Neisseria Meningitidis)+adyuvante	- Intramuscular - 4 dosis/ 14 días - Dosis 28 días
5	EP2101: CEA, HER2/neu, p53, MAGE 2 y MAGE 3	No hay datos	No hay datos
6	Belagenpumatucel (Lucanix [®])	Líneas Cel (Adenoca, ca cel grandes y escamosas)+TGF-B2 antisentido	- Intradérmica - 25.000.000 cel en 0,40 ml - Un vez al mes 16 meses
7	MAGE-3	Prot. Recombinante MAGE -3+Prot.D hib+adyuvante AS02B o AS15	- Intramuscular - 5 dosis cada 3 semanas - 8 dosis/ 3 meses

Tabla 1. Resumen vacunas			
Nombre comercial / principio activo	Composición	Vías de administración/dosis/pauta	
8	GV1001	300 mmol aminoácidos residuales 611-626 de hTERT + 0,20 sol. salina + GMCSF	Intradérmica. - 3 dosis 1ª semana - 1 dosis semanas 2,3,4,6,8,10
9	Gvax®	Cel "transfectadas" con adenovirus que tiene el gen de CS-GMF	No hay datos

Ac: Anticuerpo; Prots: Proteínas; Lip.A: Lípido A; Hib: *haemofilus influenza*; Cel: Células; Sol: Solución

Mecanismo de acción

De manera general, una vez inoculado el antígeno tumor-específico en cualquiera de las formas anteriormente indicadas, es absorbido por las APC (este primer paso no ocurre cuando la vacuna es de células dendríticas, puesto que ellas son las principales APC), internalizado y secuenciado en péptidos cortos que se expresarán en su superficie unido al MHC de clase II. A continuación, estas células migran desde la sangre periférica hacia los ganglios. Ahí entran en contacto con los linfocitos T CD4 y CD8, que son los responsables de la inmunidad celular y ambos expresan los llamados receptores de célula T (*T cell receptor*, TCR). Los linfocitos T CD4 reconocen las pequeñas secuencias de péptidos unidos a MHC de tipo II sobre la APC. Se requieren dos señales para la activación de las células T, la interacción entre el MHC de la APC y el TCR (señal 1) y la activación de las moléculas co-estimuladoras B7-1 y B7-2 al unirse con los ligandos de superficie del linfocito T, CD28 y CTLA4 (señal 2), sin la cual, las células tumorales podrían evadir el sistema inmune. Al activarse el linfocito T CD4 y la célula dendrítica, se producen citoquinas Th1 (IL-2, Factor de necrosis Tumoral y IL 12) que facilitan y amplifican la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8). Los linfocitos T citotóxicos activados circulan a sangre periférica y reconocen a las células que muestran complementariedad peptídica en su MHC I en su superficie celular. La destrucción celular se produce por apoptosis. Además se producen células NK y linfocitos de memoria que permitirán una rápida expansión de linfocitos CD8 citotóxicos en caso de re-exposición^{2,4,12,13}.

Muchas de estas acciones efectoras promueven la participación de mecanismos de inmunidad innata, como anticuerpos opsonizantes que favorecen la fagocitosis por parte de macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares (PMN), anticuerpos que activan el sistema de complemento, inmunoglobulinas E que estimulan la degranulación de los mastocitos y citoquinas segregadas por los linfocitos T, necesarios para estimular la inmunidad natural^{4,12}.

Estado de desarrollo de la tecnología

La mayoría de las vacunas terapéuticas contra el cáncer de pulmón se encuentran en fase de investigación II/III y, hasta el momento, sólo una de ellas, Vaxira[®], ha sido autorizada para su uso bajo condiciones especiales, en los mismos países por los que ha sido desarrollada (Cuba y Argentina). En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) extendió la licencia número 004-11-1b el 10 de julio del 2012. En Argentina, bajo disposición n° 1.446, el 5 de marzo de 2013 se aprobó por parte del Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) de acuerdo al informe elaborado por parte de la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM)^A.

Difusión

Como se ha descrito anteriormente, estas vacunas se encuentran en fase de experimentación, no estando su comercialización ni su uso autorizados en España salvo excepciones de ensayos clínicos debidamente autorizados o de medicamentos extranjeros.

Tecnologías alternativas

En el tratamiento del cáncer de pulmón se contemplan diferentes estrategias que no suelen utilizarse de forma aislada y cuya indicación varía según tipo histológico del tumor y su estadio. Estos tratamientos pueden actuar a nivel local, como radioterapia o cirugía, o bien a nivel sistémico, en el caso de la quimioterapia e inmunoterapia pasiva o adoptiva.

Tratamiento estándar

El tratamiento en el cáncer de pulmón depende de numerosos factores como el estadio del tumor, el subtipo histopatológico y el estado funcional del paciente.

En los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), se administra quimioterapia junto con radioterapia si la enfermedad es localizada y quimioterapia exclusiva en caso de enfermedad avanzada.

En cuanto al cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP), los estadios I y II se benefician de cirugía seguida de quimioterapia, el estadio IIIa puede recibir quimioterapia pre-operatoria más quimio-radioterapia

^A Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 1446. 05 marzo 2013.

postcirugía (en caso de ser resecable), el estadio IIIb quimio-radioterapia y el estadio IV quimioterapia aislada^{14,15}.

Además del estadio, para la elección del tratamiento es importante el grado funcional de la enfermedad que se clasifica según los criterios de la *Eastern Cooperative Oncology Group*^B (ECOG) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Grado Funcional según la clasificación del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG)	
ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50 % del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100 % del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación
ECOG 5	Paciente fallecido

Cirugía

La cirugía es el tratamiento principal para los pacientes con neoplasias pulmonares no microcíticas, especialmente para aquellos casos con enfermedad en estadios iniciales. Se consideran neoplasias resecables las contenidas entre el estadio I y IIIA.

Ésta debe incluir resección, bien conservadora mediante lobectomía abierta o por toracoscopia, o neumectomía y mapeo ganglionar para todos los ganglios hiliares y mediastínicos. Se recomienda vaciamiento ganglionar en los casos que presenten nódulos linfáticos mediastínicos afectos y en todos aquellos casos en los que la intención de la cirugía sea curativa. No suele utilizarse como técnica única y suele ir acompañada de quimioterapia¹⁴⁻¹⁷.

Radioterapia

La radioterapia consiste en la radiación de alta energía, generalmente por un haz externo de un acelerador lineal, con el fin de eliminar las células

^B Owusu C, Koroukian SM, Schluchter M, Bakaki P, Berger NA. Screening older cancer patients for a comprehensive geriatric assessment: a comparison of three instruments. *J Geriatr Oncol.* 2011;2:121-9.

cancerosas que hayan escapado de la cirugía y es complementaria a ésta. Es importante para la eliminación de células adyacentes al tumor o drenaje del mismo, pero la evidencia científica muestra resultados muy variables. Las indicaciones son pacientes con estadios I, II o III, que deben someterse previamente a pruebas de función pulmonar (incluyendo volúmenes pulmonares y factor de transferencia) y deben presentar un grado funcional 0 o 1 según la *ECOG*.

La indicación puede ser curativa o paliativa y puede ir seguida o no de quimioterapia o a continuación de la cirugía. La terapia estándar para la enfermedad no resecable se compone de aproximadamente 60 greys (Gy), con la dosis dividida en 30 sesiones durante un período de seis semanas, aunque son posibles dosis mayores¹⁴.

Como efectos adversos de la radiación se incluyen neumonitis, esofagitis, descamación de la piel, mielopatías y anomalías cardíacas. Estos efectos pueden minimizarse mediante el uso de una tomografía computarizada tridimensional que guíe la terapia¹⁵.

Quimioterapia

La quimioterapia es el tratamiento de primera línea más comúnmente utilizado, sobre todo en los estadios III y IV de la enfermedad y preferiblemente con grado funcional menor o igual a 2. Consiste en la administración de fármacos que detienen la proliferación de células cancerosas, bien mediante su destrucción o bien impidiendo su replicación. Muchos agentes quimioterápicos son efectivos tanto contra el cáncer de pulmón microcítico como contra el no microcítico. Entre los más activos destacan la familia del platino: cisplatino y carboplatino, a menudo en combinación con etopósido, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina e irinotecan.

Dado el mal pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón ya desde el momento del diagnóstico y la alta probabilidad de existencia de metástasis no detectables, la administración de agentes citotóxicos quimioterápicos ha mostrado una mejoría de la supervivencia¹⁶ y se administra también con fines no curativos en estadios avanzados de la enfermedad, IIIb y IV.

Los efectos adversos de la quimioterapia pueden ser graves pero generalmente son manejables y reversibles. Los principales incluyen náuseas, vómitos, alopecia, mielosupresión, nefrotoxicidad, neuropatías, pérdida auditiva de tono alto y el agotamiento de electrolitos^{14,15,18}.

Inmunoterapia pasiva

El concepto de terapia biológica o inmunoterapia pasiva en cáncer se basa en la identificación de dianas, sus receptores y vías clave en el metabolismo de la célula tumoral para bloquear dicho metabolismo a diferentes niveles,

impidiendo así la evolución de la célula tumoral. Pretende el control del tumor mediante la administración de mediadores (anticuerpos, células) con capacidad de destrucción celular intrínseca e independiente de la situación del sistema inmune del paciente.

Los anticuerpos monoclonales son las más extendidas y aplicadas en relación a las neoplasias de pulmón y actúan mediante el bloqueo de la unión de los factores de crecimiento con sus receptores¹⁹, aunque también existen otros inmunomoduladores menos específicos basados en citoquinas, como la IL-2, que estimula la producción de linfocitos. Los principios activos que mejor representan este tipo de terapia son gefitinib y erlotinib, que actúan inhibiendo la tirosina-kinasa del receptor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), producido en exceso por las células neoplásicas pulmonares, inhibiendo el crecimiento celular. Otro ejemplo, crizotinib inhibe la tirosina-kinasa de una proteína de fusión llamada EML4-ALK, con lo que disminuye el crecimiento, la capacidad invasora y de migración de la célula neoplásica.

Estos fármacos están siendo utilizados en estadios avanzados de cáncer de pulmón y, dada la especificidad de actuación de estos tratamientos que actúan directamente sobre la célula cancerosa, los efectos secundarios producidos son menores^{20,21}.

Inmunoterapia adoptiva

Consiste en la transferencia al enfermo de células con actividad intrínseca contra las células cancerosas. Se toman muestras de las células T de un paciente con cáncer de pulmón y se cultivan en el laboratorio para aumentar el número de células T capaces de destruir células cancerosas con las que habían contactado previamente. Estas células T se administran al paciente vía intramuscular para ayudar al sistema inmunitario a combatir la enfermedad²².

Características clínicas

Tipo de tecnología

Terapéutica

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

La inmunoterapia activa en el cáncer de pulmón está diseñada para aplicarse en los casos de recurrencias o en los estadios avanzados de la enfermedad (III y IV), aunque puede ser administrada como coadyuvante desde el estadio Ib. En los países en que ha sido aprobada, Cuba y Argentina, su indicación es el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas recurrente o en estadios avanzados no susceptible de recibir otra opción de tratamiento oncoespecífica estándar^C.

A diferencia de otros tipos epiteliales de cáncer, las neoplasias pulmonares no se clasifican según los marcadores de células tumorales aunque sí existe la expresión o sobreexpresión – mayor de lo habitual – de algunos de ellos⁵:

- MUC1, detectada en más del 80 % de los CPNCP.
- MAGE-A3 expresada en el 35 % de los CPNCP.
- NeuGcM3 sólo expresada en células neoplásicas.
- P53 mutaciones en el 10 % de cánceres de pulmón.
- Antígeno carcinoma embrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) 55-77 % de neoplasias pulmonares.
- EFGR: 15 % CPNCP²³.

Clasificación del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón puede clasificarse en función de su histología o de su extensión.

^C Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica. Disposición 1446. 05 marzo 2013.

1. Clasificación histológica

- CPCP o microcítico: es responsable de entre el 15 % y 20 % de todos los cánceres de pulmón. Es de crecimiento rápido con tendencia a la diseminación, por lo que en raras ocasiones se puede tratar con cirugía. En nuestro país más de la mitad de los casos están diseminados en el momento del diagnóstico²⁴.
- CPCNP o cáncer de pulmón no microcítico: representa aproximadamente el 85 % de las neoplasias pulmonares y engloba subtipos histológicamente diferentes pero con métodos diagnósticos, estadificación, pronóstico y tratamiento similares. Estos subtipos son:
 - Carcinoma de células escamosas, que representa el 25 % del total.
 - Carcinoma de células grandes, 10 – 15 %.
 - Adenocarcinoma, que es el más frecuente con un 40 %: es el tumor que menos se asocia al tabaco.
 - Otros tipos menos comunes como el carcinoma adenoescamoso, tumor carcinoide y carcinoma de células bronquiales que no superan el 5 %²⁵.

2. Clasificación según la extensión tumoral

Además de histológicamente, las neoplasias pulmonares se clasifican por su crecimiento y propagación.

- El cáncer de pulmón microcítico se clasifica en:
 - Limitado: si el tumor está confinado al hemitórax ipsilateral.
 - Diseminado: cuando presenta metástasis más allá del hemitórax ipsilateral.
- El cáncer de pulmón de células no pequeñas se clasifica según el sistema TNM^D de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*:
 - T: indica el tamaño del tumor primario.
 - N: describe la propagación a los ganglios o nódulos linfáticos adyacentes.
 - M: indica la existencia de metástasis.

Una vez se han asignado las categorías T, N y M, esta información se combina para asignar un estadio general de 0, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb o IV.

^D American Joint Committee on Cancer (AJCC). What is cancer staging? [Internet]. Chicago: AJCC. (Acceso el 18 dic 2013). URL: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>

Los pacientes con estadios de números más pequeños tienden a tener mejor pronóstico. A continuación se muestra la clasificación TNM de forma detallada en la Tabla 3.

Tabla 3. Estadios de clasificación del cáncer de pulmón no microcítico. Clasificación TNM

LOCAL	I-A (T1N0M0)	T1: ≤ 3cm diámetro, rodeado por pulmón o pleura sin invasión de bronquio principal
	I-B (T2N0M0)	T2: >3 cm de diámetro, puede invadir la pleura; se puede extender a un bronquio principal, pero ≥2 cm de la carina. Puede producir atelectasia o neumonitis segmentaria
	II-A (T1N1M0)	N1: Compromiso ganglios ipsilaterales prebronquiales o hilares e intrapulmonares
LOCAL/ AVANZADO	II-B (T2N1M0) (T3N0M0)	T3: Invasión de la pared torácica, diafragma, pleura o pericardio; bronquio principal afectado a ≤ 2 cm distal de la carina. Atelectasia total de un pulmón
	III-A (T1N2M0) (T2N2M0) (T3N1M0) (T3N2M0)	N2 : Compromiso de los ganglios ipsilaterales mediastinales o inferiores a la carina
	III-B (T1N3M0)	N3: Compromiso de los ganglios contralaterales o supraclaviculares
AVANZADO	IV-A (T4N1-3M0)	T4: Invasión de mediastino, corazón, grandes vaso, vértebras, carina, tráquea o esófago; Nódulos tumorales separados; Derrame pleural maligno
	IV-B (T1-4N1-3M1)	M1: Metástasis distales

Número de pacientes

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el mundo con una incidencia de 22,9 casos por 100.000 habitantes para el año 2008. En España, para ese mismo año la tasa de incidencia por 100.000 habitantes fue de 28,8 casos, situándose por encima de la tasa mundial²⁶. Según datos del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*²⁷ para el año 2010 en EEUU, el cáncer de pulmón es la segunda neoplasia más frecuente en hombres tras el cáncer de próstata, 47,1 por cada 100.000 varones, y en mujeres 52,4 por cada 100.000 mujeres tras el cáncer de mama. Además, la estimación de los nuevos casos para 2013 en EEUU, por parte del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU, es de 228.190 casos nuevos hasta el momento actual²⁵.

En cuanto a la mortalidad²⁶, constituye a nivel mundial la causa principal de muerte relacionada con cáncer, tanto en hombres como en mujeres, con cifras de mortalidad alrededor del 19 ‰ en 2008. España presenta una mortalidad²⁶ superior para el mismo periodo con 23,8 ‰. En 2010 en EEUU, la tasa de mortalidad fue de 60,1 por cada 100.000 hombres y 37,9 por cada 100.000 mujeres²⁷.

La tasa de supervivencia observada²⁸ a los 5 años para pacientes diagnosticados entre 1998 y 2010 osciló entre 49 % y 1 %, dependiendo del estadio presentado en el momento diagnóstico, aunque de manera global teniendo en cuenta todos los estadios, menos del 20 % sobrevive 5 años y en estadios a partir de III la supervivencia es menor de 1 año²⁹. Datos de supervivencia en estadios avanzados detallados en la Tabla 4.

Tabla 4. Supervivencia en estadios avanzados	
Estadio CPCNP	Tasa de supervivencia a 5 años
III A	14%
III B	5%
IV	1%

Las previsiones de incidencia y mortalidad para el 2013 en España son de 28,8 y 23,3 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente (13.211 casos nuevos y 20.327 defunciones)²⁶.

En Andalucía, en 2009 la tasa de mortalidad estandarizada por cáncer de pulmón en hombres era de 63,5 por 100.000 habitantes y en mujeres era de 7,7 por 100.000 habitantes. En los hombres está descendiendo (un 15% entre 1999 y 2009) y en las mujeres aumentando (un 49% entre 1999 y 2009)³⁰.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

En el momento diagnóstico, entre el 50 y el 70 % de los cánceres de pulmón presentan enfermedad loco-regional avanzada o metástasis, lo que se corresponde con estadio III o IV, el cual, a pesar de las distintas estrategias utilizadas para el tratamiento, continúa presentando un pronóstico desfavorable con un 50 % de recurrencias tras la cirugía y menos de un 25 % de respuestas a la quimioterapia sistémica³¹.

Estos datos sustentan la investigación de formas de tratamiento más eficaces para este tipo de cáncer, siendo la inmunoterapia activa un enfoque muy prometedor, en el que se han obtenido resultados positivos en otros tipos de cáncer³². En abril de 2010 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la primera vacuna de tratamiento para el cáncer de próstata, sipuleucel-T (Provenge[®]; Dendreon Corp., Seattle, WA) y debido a la personalización en la fabricación que requieren algunas de estas vacunas, supone una evolución de la medicina hacia la individualización de los tratamientos. Este hecho, unido al reciente desarrollo y aprobación para su uso en el cáncer de pulmón en estadios avanzados (III o IV) de una vacuna terapéutica, en Cuba y Argentina, ha impulsado la revisión de este tipo de tratamientos para evitar su inclusión en los sistemas sanitarios sin una adecuada evaluación.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es segura y efectiva — en términos de supervivencia, tiempo de evolución y progresión — la inmunoterapia activa frente al cáncer de pulmón avanzado (estadios III y IV)?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad mediante la evaluación de la mortalidad, tiempo de supervivencia, tiempo libre de progresión de la enfermedad (periodo libre de sintomatología, aumento de número y tamaño de las metástasis, aumento del tamaño tumoral), y seguridad, como frecuencia de efectos adversos y tipología, de las vacunas terapéuticas frente al cáncer de pulmón.

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^E. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*^F.

2. Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar revisiones sistemáticas, informes de síntesis, ensayos clínicos y series de casos. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta octubre de 2013: MedLine, EMBASE, *Web of Science* y el registro de ensayos clínicos de la *Cochrane Library*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA*) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*, en la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency, EMA*), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov>).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, *National Cancer Institute*, la Organización Mundial de la Salud (OMS), *The Emergency Care Research Institute (ECRI)*, CDC y el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

^E Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511.

^F Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgo: SIGN; 2011. Available from: www.sign.as.uk. Acceso: 11-10-2013.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón en estadio III o IV.
- **Intervención:** inmunoterapia activa específica.
- **Resultados:** estudios que incluyan resultados de seguridad y efectividad medidos como mortalidad, supervivencia y tiempo libre de progresión de enfermedad.

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- Estudios preliminares o con población contenida en otros trabajos en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

4. Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como la supervivencia, evolución de la enfermedad, indicadores de respuesta inmunológica, tanto humoral como celular, así como la frecuencia y severidad de reacciones adversas para la evaluación de la seguridad.

5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica y la probabilidad de riesgo de sesgo se realizó por dos investigadores. Para ello se utilizó la escala de Jadad^G y la escala SIGN 50 para ensayos clínicos.

^G Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*.1996;17:1-12.

6. Análisis estadísticos de los resultados. Meta-análisis.

La combinación estadística de los datos se realizó con el programa estadístico Review Manager versión 5.1.

Se procedió al cálculo de la diferencia de medianas del tiempo de supervivencia global como medida de índice agrupado utilizando el inverso de la varianza (modelo de efectos aleatorios). La mediana es una medida muy similar a la media cuando los datos siguen una distribución normal, de forma que puede ser utilizada directamente en la realización del meta-análisis. La desviación estándar (*standar desviation*, SD) se considera 1,35 cuando el tamaño muestral es grande y los resultados de la distribución se comportan de manera similar a la normal.

Se evaluó la presencia de heterogeneidad en la diferencia de medianas entre los resultados de los estudios mediante la prueba estadística Q y mediante su representación gráfica con *Forest Plot*. Se consideró que existía heterogeneidad significativa cuando se obtuvieron valores de $p < 0,10$.

Se consideraron valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos, con intervalos de confianza al 95 %.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales, así como de otras fuentes de datos, se recuperaron 296 referencias bibliográficas. Después de eliminar las 18 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 32 artículos a texto completo, 25 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 7 artículos originales³³⁻³⁹ de las cuales 6 fueron ensayos clínicos³³⁻³⁸ y 1 estudio de cohortes ambispectivo³⁹ (Anexo 2). Dos de los estudios originales^{33,34} estuvieron realizados sobre la misma población.

Descripción y calidad de los artículos

Los documentos seleccionados fueron 7 artículos originales, de los cuales 6 fueron ensayos clínicos, 5 de ellos^{33-35,37,38} de dos brazos y el sexto³⁶ de tres, y un estudio de cohortes ambispectivo o estudio mixto³⁹, ya que la intervención se desarrolló de manera prospectiva pero se realizó la comparación con una cohorte histórica de pacientes con cáncer de pulmón que recibieron el tratamiento estándar. Los ensayos clínicos de dos brazos enfrentaron un tipo de inmunoterapia activa específica contra el cáncer de pulmón frente al tratamiento estándar y el ensayo clínico que presentó tres brazos comparó tres dosis diferentes de inmunoterapia activa.

Ensayos clínicos

Descripción de la población

El número de pacientes estudiados estuvo entre 171 en el trabajo de Butts *et al.*^{33,34} y 28 en el estudio de Zhong *et al.*³⁸ En los trabajos Nemunaitis *et al.*³⁶, Quoix *et al.*³⁷ y Neninger *et al.*³⁵ se citó explícitamente la ausencia de diferencias significativas en cuanto a factores demográficos y pronósticos. Butts *et al.*^{33,34} y Zhong *et al.*³⁸ mostraron en tablas dichas características, siendo las poblaciones de los grupos control y experimental similares.

En relación a las características del tumor, todos los pacientes estudiados presentaron cáncer de pulmón no microcítico en los que se exigió confirmación histológica. Sólo se incluyeron pacientes en estadio de la enfermedad IIIb y IV, según criterios de la *World Health Organization (WHO)*, a excepción de Nemunaitis *et al.*³⁶, que incluyeron 14 pacientes en

estadio II y IIIA, los cuales analizaron por separado. El grado funcional/calidad de vida según la *ECOG* fue igual o inferior a 2.

En cuanto a la esperanza de vida mínima, fue requisito en los estudios de Quoix *et al.*³⁷ y Butts *et al.*^{33,34} 4 meses, y en Neninger *et al.*³⁵ de 3 meses. Como característica especial, en el estudio de Quoix *et al.*³⁷ se seleccionaron sólo a participantes con expresión tumoral del marcador MUC1. Por otro lado, Zhong *et al.*³⁸ incluyeron sólo a participantes HLA-A2 positivos, tanto en el grupo control como en el grupo experimental, asociados a un buen pronóstico, y con un nivel elevado de antígeno carcinoma-embriionario (CEA) en sangre periférica, asociado a estadios avanzados de la enfermedad (sólo incluye pacientes en estadios IIIb y IV).

En relación al tratamiento recibido antes del estudio, en general los pacientes habían completado el tratamiento estándar al menos 3-4 semanas antes del inicio del reclutamiento. No obstante, Quoix *et al.*³⁷ excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido con anterioridad una terapia sistémica para estadios avanzados de cáncer de pulmón y Nemunaitis *et al.*³⁶ supeditaron la inclusión al hecho de haber recibido o rechazado ésta misma terapia.

Los criterios de exclusión se encontraron correctamente definidos en los estudios y en general se excluyeron las alteraciones orgánicas, enfermedades inmunes y autoinmunes, presencia de otros tumores activos, proceso infeccioso activo, embarazo y lactancia. Las metástasis cerebrales o en el sistema nervioso central fueron criterio de exclusión para Quoix *et al.*³⁷

Descripción de la intervención

Los trabajos seleccionados mostraron diferentes tipos de inmunoterapia activa, tanto en composición y estructuras como en las dianas celulares a las que iba dirigida. Así, dos de las vacunas fueron antígeno específicas³³⁻³⁵, ambas en forma de péptidos, un estudio utilizó vacuna de células tumorales³⁶, otro células dendríticas pulsadas³⁸ y el último, vacunación mediante moléculas de ADN³⁷. Por ello las pautas, dosis y vías de administración fueron diferentes.

En cuanto a las cointervenciones, las pautas de quimioterapia fueron similares para el grupo control y experimental en los estudios de Quoix *et al.*³⁷, Zhong *et al.*³⁹ y Nemunaitis *et al.*³⁶ En el caso de Butts *et al.*^{33,34}, la quimioterapia fue administrada a los pacientes que la requirieron de manera enmascarada para los investigadores. Neninger *et al.*³⁵ y Butts *et al.*^{33,34} administraron, además, radioterapia paliativa para alivio sintomático a los pacientes que lo requirieron en ambos grupos; en el primer caso las visitas de control fueron similares en ambos grupos del estudio y en el segundo, su administración estuvo enmascarada al igual que la de quimioterapia.

Por otra parte, en el trabajo de Neninger *et al.*³⁵, los pacientes recibían dosis bajas de ciclofosfamida (200 mg/m²) 3 días antes de la vacunación.

- Vacunas antígeno específicas: ambos trabajos utilizaron vacunas peptídicas compuestas por antígenos tumorales. La primera frente a los marcadores MUC1, en dosis de 1.000 µg de L-BLP25 administrada de forma subcutánea, una vez a la semana durante 8 semanas^{33,34}. Neninger *et al.*³⁵ utilizaron dosis de 50 µg subcutáneos frente al factor de crecimiento epidérmico (EGF), administrada una vez a la semana durante 4 semanas.
- Vacunas de células tumorales: Nemunaitis *et al.*³⁶ estudiaron una vacuna formada por células tumorales alogénicas y se administró una vez al mes o cada dos meses, máximo 16 dosis, con diferentes dosis según el grupo a estudio al que hubieran sido asignados; 1,25 ó 2,5 ó 5 x 10⁷ células/ inyección intradérmica.
- Vacuna de células dendríticas³⁸: en un estudio la vacuna fue de células dendríticas autólogas pulsadas con CEA, acompañadas de citoquinas (inmunoterapia pasiva). La dosis fue de 1 x 10⁶/ml al 0,9 % en solución salina, intravenosa una vez al mes durante 4 meses.
- Vacuna de moléculas ADN con vector: Quoix *et al.*³⁷ utilizaron como vector viral el virus Ankara. Las dosis fueron de 10⁸ UFP intravenosa una vez a la semana, durante 6 semanas, en combinación con quimioterapia y a partir de ahí, una dosis de 10⁸ UFP cada 3 semanas hasta el sexto mes.

Nemunaitis *et al.*³⁶ nos presentaron un ensayo clínico de tres brazos, a diferencia del resto que sólo presentaban dos, en el que no existió grupo control, ya que a todos los grupos se les administró intervención en diferente dosis.

Descripción de las medidas de resultados

Supervivencia global

- Definida como el tiempo hasta el fallecimiento desde la aleatorización para Butts *et al.*^{33,34}, Nemunaitis *et al.*³⁶, Quoix *et al.*³⁷ y Neninger *et al.*³⁵, o desde el inicio del tratamiento para Zhong *et al.*³⁸
- Calculada de acuerdo al método de Kaplan-Meier con comparación de medianas mediante el test de long-rank para Neninger *et al.*³⁵, Quoix *et al.*³⁷ y Butts *et al.*^{33,34}
- Calculada de acuerdo al modelo de regresión de Cox en los estudios de Butts *et al.*^{33,34} y Quoix *et al.*³⁷, tomando ambos el tiempo hasta la muerte como variable dependiente y como independientes:

- Asignación del tratamiento.
- Estadio IIIb o IV.
- Respondedores o no al tratamiento de primera línea^{33,34}.
- Grado funcional³⁷.

Tiempo hasta la progresión

- Definido como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la progresión objetiva de la enfermedad según *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* para Nemunaitis *et al.*³⁶ y Zhong *et al.*³⁸.
- En el estudio de Quoix *et al.*³⁷ se definió como el tiempo transcurrido desde la asignación al tratamiento hasta la progresión objetiva de la enfermedad según los criterios de progresión de la *WHO* (ver Tabla 5).
- Fue calculado en los estudios de Zhong *et al.*³⁸ (TAC/4 semanas), Nemunaitis *et al.*³⁶ y Quoix *et al.*³⁷ utilizando el modelo de Kaplan-Meier con comparación de medianas mediante el test de *long-rank*.

Tabla 5. Tiempo hasta la progresión de la enfermedad

	Criterios WHO	Criterios RECIST
Medida	Suma de los productos de los dos diámetros más largos	Suma de los dos diámetros más largos
Respuesta Completa (CR)	Desaparición de las lesiones. Confirmado pasadas 4 semanas	Desaparición de las lesiones. Confirmado pasadas 4 semanas
Respuesta Parcial (PR)	Disminución de un 50% de las lesiones. Confirmado pasados 4 semanas	Disminución de un 50% de las lesiones. Confirmado pasados 4 semanas
Enfermedad estable (ED)	No cumple criterios de PR ni de EP	No cumple criterios de PR ni de EP
Enfermedad Progresiva (PD)	20% de incremento. No se documentan CR, Pr o ED previos	25% de incremento. No se documentan CR, Pro ED previos
RECIST vs. WHO		

Otros resultados

1. Calidad de vida

Butts *et al.*^{33,34} analizaron la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio mediante la prueba *Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FAC-L)*, instrumento diseñado para medir la calidad de vida (URL: <http://hdl.handle.net/10477/1890>), que se pasó a los participantes antes de su aleatorización entre las semanas 4 y 8, y posteriormente en las subsiguientes visitas. Este cuestionario incluye 36 preguntas valoradas en una escala de 5 puntos, que van desde 0 = nada a 4 = mucho y mide cinco subescalas: el

bienestar físico (*Physical well-being*, PLP), el bienestar social (*social well-being*, SWB), el bienestar emocional (*emotional well-being*, EWB), bienestar funcional (*functional well-being*, FWB) y la subescala relacionada con el cáncer de pulmón (*lung cancer subscales*, LCS), que mide los síntomas relacionados con el cáncer y el tabaquismo. Se incluyeron en el análisis los pacientes que contestaron el cuestionario al menos dos veces. Los resultados se midieron como los cambios en la puntuación.

2. Respuesta inmune

Tres ensayos analizaron, como resultado intermedio, indicadores de respuesta humoral y celular mediante:

- Respuesta humoral: Quoix *et al.*³⁸ y Neningen *et al.*³⁵ cuantificaron la respuesta inmune mediante *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)*^{35,37} o interleucina 6 y CD54 soluble, también conocido como ICAM1 (Luminex)³⁵, cuantificando los títulos de anticuerpos frente a MUC1 y EFG respectivamente. Neningen *et al.*³⁵ clasificaron en GAR, buen respondedor (1:4000) o PAR, bajo respondedor (menor proporción), según la proliferación de anticuerpos.
- Respuesta celular: Quoix *et al.*³⁷ y Butts *et al.*^{33,34} cuantificaron la proliferación de poblaciones de linfocitos mediante flujo de citometría.

Estudio de Cohortes

Alfonso *et al.*³⁹ realizaron un estudio de cohortes ambispectivo, sobre una población de 71 pacientes, con una edad media de 59 años, rango entre 34 y 80 años. De ellos, 42 fueron hombres y 27 mujeres, que compararon con un grupo control retrospectivo.

En cuanto a las características del tumor, todos ellos tuvieron diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIb y IV según criterios del AJCC y un grado funcional menor o igual a 2 según ECOG. Además se requirió una esperanza de vida mínima de 3 meses.

Los criterios de exclusión se presentaron bien definidos destacando metástasis cerebrales, embarazo o lactancia, enfermedad crónica o infección activa.

El grupo control fue una cohorte histórica, compuesta por 163 pacientes de estadios similares y mismo grado funcional que la cohorte prospectiva, que habían sido tratados con las pautas de quimio-radioterapia que se consideraron estándares en dicho estudio.

Para la intervención se utilizó un anticuerpo monoclonal murino, anti-idiotipo llamado 1E10, que reacciona con un glucoesfingolípido glicosilado, NeuGC3 que está sobreexpresado en el cáncer de pulmón y funciona como antígeno. La pauta fueron 15 dosis inyectadas de manera subcutánea, de 1

mg de precipitado 1E10 con hidróxido de aluminio, las 5 primeras cada 14 días y posteriormente cada 28 días.

En cuanto a los resultados presentados, analizaron la supervivencia global estimada según el método de *Kaplan-Meier* y comparada con el control mediante el test *log-rank*, y se evaluaron los efectos adversos de acuerdo al NCI *Common Toxicity Criteria* (versión 3.0).

La descripción de los ensayos clínicos y estudio de cohortes se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Descripción de los ensayos clínicos y estudio de cohortes.					
Autor, año		Quoix, 2011 ³⁷	Zhong, 2011 ³⁸	Butts, 2005-2011 ^{33,34}	
Lugar		Francia - Polonia Alemania - Hungría	China	Canadá - UK	
Características de los estudios	Fase de estudio	Fase IIB	Fase IIB	Fase IIB	
	N total	148	28	171	
	N grupo experimental	74	14	88	
	N grupo control	74	14	83	
	Tipo de control		Tto Estándar: QT Cisplatino + Gemcitabine	Tto Estándar: QT Cisplatino + Vinorelbine	Tto: Estándar + QT 2ª línea RT
	Estatus	Experimental	≤2	≤2	≤2
Control		≤2	≤2	≤2	
Población	Edad (a), Media (r)	Experimental	58.5 (35-79)	50 (39-68)	59.9
		Control	58.5 (37-78)	48 (40-65)	59
	Estadio		IIIB - IV	IIIB - IV	IIIB - IV
Intervención	Tipo vacuna		Vector viral -Ankara	Cel. Dendríticas+CEA	Ag Tumorales
	Marcador diana		MUC1	CEA	MUC1
	Cointervención		QT	QT y CIK	Ciclofosfamida. Posible 2ª línea: Qt RT Qx
	Seguimiento		49 meses	13 meses	26meses / 3 años
Respuesta	Indicadores respuesta clínica		Supervivencia global 6 SLP. Tiempo hasta progresión. Tasa respuesta Seguridad	Supervivencia global Tiempo hasta progresión. Seguridad	Supervivencia global. Calidad de vida Seguridad
Seguridad	Escala de seguridad		CTCAE 3.0	CTCAE	CTCAE

Autor, año		Neninger, 2008 ³⁵	Nemunatis, 2006 ³⁶	Alfonso, 2007 ³⁹	
Lugar		EEUU	EEUU	EEUU - Cuba	
Características de los estudios	Fase de estudio	Fase II	Fase II	Estudio de cohortes	
	N total	80	61: IIIb/IV	71	
	N grupo experimental	40	3 brazos: 20, 20, 21	71	
	N grupo control	40	--	163-> Histórico	
	Tipo de control	Tto Estándar: QT cisplatino +/-RT	--	Histórico retrospectivo: RT+QT	
	Estatus	Experimental	≤2	≤2	≤2
	Control	≤2	≤2	≤2	
Población	Edad (a), M (r)	Experimental	54 (30-72)	63 (41-82)	59 (34-80)
		Control	58.5 (32-78)	--	57,4 +/- 9,4 *
	Estadio	IIIB-IV	IIIB-IV	IIIB-IV	
Intervención	Tipo vacuna	Ag específica	Cel Tumorales	Ag. específica	
	Marcador diana	EGF	TGF-B2	Gangliósido: NG3NM	
	Cointervención	QT previa RT paliativa	---	Qt: Cisplatino-Vinblastina	
	Seguimiento	24 meses	32 meses	30 meses	
Respuesta	Indicadores respuesta clínica	Supervivencia global Seguridad	Supervivencia global Tiempo hasta la progresión Seguridad	Supervivencia global Seguridad	
Seguridad	Escala de seguridad	NCI-CTC	NCI-CTC	NCI-CTC 3.0	

N: tamaño muestral; Tto: Tratamiento; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; Qx: Cirugía; CIK: Citoquinas; ≤: menor o igual; a: años; M: media; r: rango; Cel: célula; Ag: Antígeno.
 *: Datos obtenidos en Gonzalez *et al.*⁴⁰

Descripción del riesgo de sesgo

Ensayos clínicos

En general, de los seis ensayos clínicos seleccionados (cinco, ya que dos de ellos fueron realizados sobre la misma población, por lo que durante todo el trabajo son descritos como uno solo), uno³⁷ de ellos fue clasificado como de buena calidad (1++), y cinco^{33-36,38} (el resto) como calidad media (1+). El principal sesgo presentado en todos los trabajos fue de detección, debido a la ausencia de enmascaramiento en el momento diagnóstico, lo que pudo haber condicionado los resultados a favor del grupo experimental.

Sesgo de selección

La asignación al grupo experimental fue aleatoria y estratificada en todos los trabajos. Esto, junto con los estrictos criterios de inclusión y exclusión que dificultan la variabilidad, garantizaron un número y características similares de pacientes en los diferentes grupos. En los estudios de Nemunaitis *et al.*³⁶, Quoix *et al.*³⁷ y Neninger *et al.*³⁵ se citó explícitamente la ausencia de diferencias significativas en cuanto a factores demográficos y pronósticos. La generación de la secuencia de aleatorización fue descrita como enmascarada para los estudios de Butts *et al.*^{33,34}, Quoix *et al.*³⁷ y Neninger *et al.*³⁵

- Quoix *et al.*³⁷: algoritmo estocástico de asignación basado en la varianza y estratificado, no enmascarado para paciente e investigador.
- Neninger *et al.*³⁵: aleatorización centralizada a través de una web: ASAL versión 1.2.
- Butts *et al.*^{33,34}: aleatorización centralizada (ordenador).

Zhong *et al.*³⁸ mostraron en una tabla las características demográficas y pronósticas de sus grupos, siendo éstas similares.

Por tanto, el sesgo de selección fue bajo en los cinco estudios seleccionados.

Sesgo de realización

Ninguno de los 5 estudios seleccionados proporcionó información sobre si existió el enmascaramiento de la intervención, sin embargo en cuanto a las cointervenciones, los estudios de Zhong *et al.*³⁸, Quoix *et al.*³⁷ y Nemunaitis *et al.*³⁶ administraron la quimioterapia en la misma pauta en los grupos control e intervención y Butts *et al.*^{33,34} administraron quimioterapia de segunda línea o radioterapia en la misma proporción en los dos grupos.

En el estudio de Neninger *et al.*³⁵ no se aportaron datos en relación a la proporción de cointervenciones en los grupos.

La provisión de asistencia sanitaria y los cuidados básicos, dado la gravedad de la enfermedad, se impartió de manera igualitaria en los grupos control y experimental.

Por tanto, aunque no exista enmascaramiento, el riesgo de sesgo de realización se consideró bajo en todos los estudios gracias a la protocolización de la asistencia, con excepción de Neninger *et al.*³⁵ que presentaron un riesgo no claro, ya que no proporcionaron los datos.

Sesgo de desgaste

En general, los estudios realizaron el análisis por intención de tratar con la excepción de Neninger *et al.*³⁵, que lo hicieron por protocolo aunque no apareció explícito. No obstante, sólo se contabilizaron 3 pérdidas en cada grupo (7,5 %), aunque los autores no explicaron las causas.

El sesgo de desgaste fue por tanto bajo en todos los estudios, ya que en el único caso en el que el análisis fue por protocolo³⁵ las pérdidas fueron similares en el grupo control y experimental.

Sesgo de detección

En la medición de la supervivencia global, el riesgo de sesgo de detección fue bajo por tratarse de un resultado objetivo. Para la progresión de la enfermedad, sólo Quoiix *et al.*³⁷ describieron el enmascaramiento en el momento diagnóstico, mediante radiólogos externos no conocedores de la asignación del tratamiento.

En el resto de estudios sólo se hace referencia a que las mediciones de resultados fueron llevadas a cabo en idénticos momentos en ambos grupos.

Por tanto, a excepción del estudio de Quoiix *et al.*³⁷, que presentó riesgo de detección bajo, gracias al enmascaramiento, los estudios presentaron un riesgo de sesgo no claro.

Estudio de Cohortes

Alfonso *et al.*³⁹ mostraron una buena descripción de la población estudiada, que además fue homogénea, incluido el grado de evolución de la enfermedad (estadio III y IV, estado funcional menos o igual a 2), aunque podían existir diferencias en el pronóstico, dado que la cohorte tomada como control no presentó una distribución similar. El periodo de seguimiento, 1 año, fue adecuado (analizaron la supervivencia en pacientes con esperanza de vida entre 8 meses y 1 año).

En cuanto a los sesgos, existió un riesgo alto de sesgo de detección ya que no se pudo asegurar que los criterios diagnósticos fueran similares en ambos grupos. La probabilidad de sesgo de realización y desgaste fue baja ya que indicaron que ambos grupos recibieron la misma pauta de quimio-radioterapia y el análisis se llevó a cabo por intención de tratar, es decir, sobre todos los pacientes incluidos en el estudio.

En la Tabla 7 se muestra el nivel de evidencia de los ECAs analizados y del estudio de cohortes y en la Figura 1 la evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane.

Tabla 7. Nivel de evidencia de ECAS y estudio de cohortes

Artículo	Nivel de evidencia
Quoix <i>et al.</i> ³⁷	Presenta bajo riesgo de sesgo de selección, realización, desgaste y detección: 1++
Zhong <i>et al.</i> ³⁸	Presenta bajo riesgo de sesgo de realización, desgaste (no pérdidas) y selección. No describe enmascaramiento en el momento diagnóstico por lo que el sesgo de selección es bajo para la supervivencia y no está claro para la progresión de la enfermedad: 1+
Butts <i>et al.</i> ^{33,34}	Presenta bajo riesgo de sesgo de selección (Aleatorización centralizada), realización, desgaste. No describe enmascaramiento en el momento diagnóstico por lo que el sesgo de selección es bajo para la supervivencia y no está claro para la progresión de la enfermedad: 1+
Nenninger <i>et al.</i> ³⁵	Presenta bajo riesgo de sesgo de selección (aleatorización centralizada) y de desgaste, pues no presenta ITT pero las pérdidas son similares en ambos grupos. El sesgo de realización no está claro, ya que no podemos asegurar que no existan diferencias en las cointervenciones, y no describe enmascaramiento en el momento diagnóstico por lo que el sesgo de selección es bajo para la supervivencia y no está claro para la progresión de la enfermedad: 1+
Nemunaitis <i>et al.</i> ³⁶	Presenta bajo riesgo de sesgo de selección, realización y desgaste. No describe enmascaramiento en el momento diagnóstico por lo que el sesgo de selección es bajo para la supervivencia y no está claro para la progresión de la enfermedad: 1+
Alfonso <i>et al.</i> ³⁹	Estudio Cohortes: 2+

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane

	Sesgo de selección	sesgo de realización	Sesgo de desgaste	Sesgo de detección
Butts <i>et al.</i>	+	+	+	?
Nemunaitis <i>et al.</i>	+	+	+	?
Neninger <i>et al.</i>	+	?	+	?
Quoix <i>et al.</i>	+	+	+	+
Zhong <i>et al.</i>	+	+	+	?

Principales resultados

Ensayos Clínicos

Supervivencia Global

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ensayos clínicos entre grupo experimental y control en ninguno de los ensayos clínicos de dos brazos, expresada como $HR^{33,34,37}$ entre 0,745 y 2,2. Sí se encontró dicha diferencia en el estudio de cohortes³⁹, $p < 0,001$, y en el ensayo clínico de tres brazos³⁶, agrupando los grupos que recibieron mayor dosis (581 días vs. 252 días $p = 0,018$).

Del mismo modo, en el estudio de Butts *et al.*^{33,34} cuando se ajustó por tratamiento, estadio y respuesta al tratamiento de primera línea en el modelo de regresión de Cox, el único de los factores incluidos en el modelo como variable independiente que influyó en la supervivencia global fue el estadio (HR= 0,548; IC 95 % 0,301–0,999) con una supervivencia para el estadio IIIb loco-regional en el grupo experimental de 30,6 meses frente a 13,3 meses en el grupo control. Quoix *et al.*³⁷ ajustaron por tratamiento, estadio y grado funcional en la regresión de Cox, no encontrando diferencias significativas en cuanto al total de la población, aunque sí influyó el tratamiento a favor del grupo control (quimioterapia) cuando se incluyó en el modelo como población general aquella con CD16+CD56+CD69+ pretratamiento ($p = 0,0023$).

Así mismo, en el análisis por subgrupos llevado a cabo por Neninger *et al.*³⁵ se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia para los pacientes vacunados en los que se monitorizó una buena respuesta inmune (elevado incremento de anticuerpos anti-EFG) frente a los pacientes vacunados en los que la respuesta fue pobre (mediana 11,7 meses frente a 5,33 meses; $p = 0,002$). Del mismo modo, los pacientes mayores de 60 años tuvieron mayor supervivencia respecto a los menores a esta edad (mediana 11,57 meses frente a 5,33 meses, $p = 0,0124$). En el trabajo de Quoix *et al.*³⁷, los pacientes que mostraron elevados niveles de linfocitos CD16+CD56+CD69+ pretratamiento mejoraron su supervivencia en el grupo control con respecto al experimental de manera significativa (mediana= 10,5 meses frente a 5,3 meses; $p = 0,041$).

En el estudio de Nemunaitis *et al.*³⁶ encontraron diferencias significativas en la supervivencia comparando los dos brazos que recibían una dosis más elevada con la de menor dosis (mediana= 581 días frente a 525 días $p = 0,0186$).

Resultados de supervivencia mostrados en Tabla 8.

En el meta-análisis, que incluyó 5 de los 6 ensayos clínicos³³⁻³⁷ dado que Zhong *et al.*³⁸ no aportaron medianas de supervivencia global si no tasas de

supervivencia, se observó una ligera tendencia hacia un mayor tiempo de supervivencia en el grupo experimental, aunque lejanos a la significación estadística (diferencias de medianas= 4,15; IC 95 %: 0,36-7,95) (Tabla 9). El sentido del efecto no se modificó al eliminar cualquiera de los artículos en el análisis de sensibilidad, por lo que en la representación gráfica se muestra sólo el eje a favor del grupo experimental (Figura 2).

Tiempo libre de progresión de la enfermedad

En los tres estudios que calcularon el tiempo hasta la progresión de la enfermedad³⁶⁻³⁸, según criterios RECIST^{35,38} o criterios WHO³⁷, sólo Zhong *et al.*³⁸ mostraron diferencias significativas en cuanto al tiempo medio hasta la progresión (6,9 meses vs. 5,2 meses. Log-rank $p = 0,03$) comparando las medianas mediante el método de *log-rank*.

En el estudio de Quoix *et al.*³⁷ no se encontraron diferencias entre el grupo control y experimental, ni para el tiempo de progresión ni para la tasa de progresión al sexto mes. Aunque sí las hubo en el grupo de pacientes con CD16+CD56+CD69+, en los que el grupo control mostró una progresión menor que el experimental al igual que ocurrió con la supervivencia (mediana: 5,8 meses vs. 4,9 meses, Log-rank $p = 0,05$).

Nemunaitis *et al.*³⁶ no encontraron diferencias significativas entre las diferentes cohortes ($p = 0,3816$).

La Tabla 8 muestra los resultados clínicos de los ECAs y del estudio de cohortes analizados.

Otros resultados

1. **Calidad de vida:** Butts *et al.*^{33,34} realizaron este análisis para 166 de sus 171 pacientes, excluyendo a 5 participantes del grupo control que sólo rellenaron el primer cuestionario. A lo largo del estudio, significativamente más pacientes del grupo control empeoraron con respecto al grupo experimental, que experimentaron mejoría o sin cambios.

2. Respuesta Inmune:

Respuesta humoral:

Neninger *et al.*³⁵ midieron con ELISA títulos de anticuerpos anti EFG clasificando en GAR (1:4000) o PAR (menos) y valores de EFG (punto de corte arbitrario: 168 pg/mL) para el grupo que recibe la intervención. Obtuvo una buena respuesta humoral en el 51,4 % de los pacientes vacunados, así como una disminución de la concentración de EFG. Además, se apreció una correlación inversa de títulos de anticuerpos y concentración de EFG para el grupo experimental pero no para el control. No se aportaron datos de significación estadística. En el estudio de Quoix *et al.*³⁷ no se encontraron diferencias significativas en la respuesta inmune contra MCU1.

Respuesta celular:

Butt *et al.*^{33,34} cuantificaron la respuesta inmune celular mediante la medición de proliferación de células T en el grupo experimental mediante citometría de flujo y la correlacionaron con una mejor supervivencia sin dar datos de significación estadística: 27,6 meses vs. 16,7 meses. (16 pacientes de 88, además lo correlacionaron con el transporte de la sangre). Por su parte, en el estudio de Quoix *et al.*³⁷ no se aportaron datos de respuesta inmunitaria diferentes a los ya expresados en el apartado de supervivencia global.

Estudio de cohortes.

Alfonso *et al.*³⁹ obtuvieron una supervivencia global significativamente mayor que en el grupo control, mediana= 9,93 meses IC 95 % 8,61-11,25 vs. 4,53 meses IC 95 % 3,70 -5,56; p= 0,001 (Test long-rank). Esta diferencia se acentuó cuando se compararon los pacientes que respondieron a la primera línea de tratamiento oncológico previo a la intervención, mediana= 11,50 meses; IC 95 %: 7,97 -15,03 vs. 5,70 meses; IC 95 %: 3,27 -8,13; p= 0,0001 (Test long-rank).

Además, presentó un análisis por subgrupos, donde se observó que no hubo diferencias significativas entre los pacientes vacunados según estadio, edad, sexo y clasificación histológica.

Tabla 8. Resultados clínicos de los ECAs y del estudio de cohortes.

Estudios	Grupos/ subgrupos	Supervivencia global						Tiempo hasta la progresión		
		Mediana en meses (IC95%)	Tasa a los 3 años (%)	Mediana (meses)	p	Tasa	HR (IC 95 %)	Mediana en meses (IC95%)	p	HR (IC95%)
Butts et al. ^{33,34}	Todos	Control	13,0	17	0,112	0,035	0,745 (0,533-1,042)	ND	ND	ND
		Experimental	17,2	31						
	IIIB infiltrante / IV	Control	12,9	11	ND	0,278	0,878 (0,587-1,313)			
		Experimental	15,1	19						
	IIIB loco-regional	Control	13,3	27	ND	0,007	0,548 (0,301-0,999)			
		Experimental	30,6	49						
Quoix et al. ³⁷	Todos	Control	10,3 (8,3-12,5)	ND	0,594	0,9 (0,6-1,3)	5,2 (4,0-5,9) 5,9 (5,4-6,4)	0,01	0,7 (0,5-1,0)	
		Experimental	10,7 (8,8-18,0)	ND						
	Respuesta objetiva	Control	12,5 (8,5-20,0)	ND	ND	ND	0,6 (0,3-1,1)	ND		
		Experimental	23,3 (15,9-31,5)	ND						
Zhong et al. ³⁸	Grupo experimental	Control	10,5 (7,2-21,9)	ND	ND	2,2 (0,9-4,2)	4,9 (1,3-6,4) 5,8 (5,2-6,7)	0,05	2,9 (1,2-7,1)	
		Experimental	5,3 (3,8-10,2)	ND						
		ND	Al año: 64,3 A los 2 años 49,8 T3: 21	0,18	ND	5,2 (3,3-6,0) 6,9 (5,0-8,8)	0,003	ND		

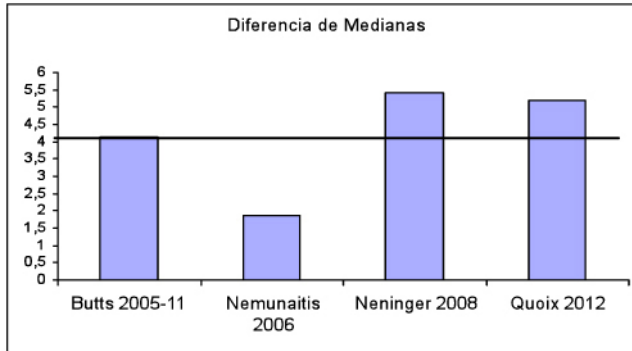
ND: sin datos disponibles; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 8. Resultados clínicos de los ECA y del estudio de cohortes. Continuación												
Estudios	Grupos/ subgrupos		Supervivencia Global				Tiempo hasta la progresión					
			Mediana en meses (IC95%)	Tasa a los 3 años (%)	Mediana (meses)	p	Tasa	HR (IC 95 %)	Mediana en meses (IC95%)	p	HR (IC95%)	
Neninger <i>et al.</i> ³⁵	Todos	Control	5,33	ND	0,098	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
		Experimental	6,47	ND	ND	ND						
	Edad	<60 años	5,33	ND	0,0124	ND	ND					
		>60 años	11,57	ND	ND	ND	ND					
	Títulos de anticuerpos	GAR	11,7	ND	0,002	ND	ND					
		PAR	3,6	ND	ND	ND	ND					
Valor de EEG	<168-E	13	ND	0,024	ND	ND						
	>168-E	5,6	ND	ND	ND	ND						
Nemunaitis <i>et al.</i> ³⁶	Dosis	1,25	252 días	ND	ND	ND	T16: 0,2	ND	0,3816	ND		
		2,5	581 días	ND	0,0186	ND	T16: 0,6	ND	ND			
		5		ND	<0,0001	ND	T16: 0,4	ND	ND			
Alfonso <i>et al.</i> ³⁸	Todas las cohortes	No vacunados	4,53 (3,7-5,56)	ND	<0,0001	ND	ND	ND	ND	ND		
		Vacunados	9,93 (8,61-11,25)	ND	ND	ND						
	Grado funcional 1	No vacunados	5,7 (3,27-8,13)	ND	<0,0001	ND	ND					
		Vacunados	11,5 (7,97-15,03)	ND	<0,0001	ND	ND					

ND: sin datos disponibles; IC95%: intervalo de confianza al 95%; T16: Tasa sin progresión semana 16 (Calculada por la investigadora)

Tabla 9. Resultados Meta-análisis						
Autor, año	Supervivencia (mediana)		Diferencia medianas	IC 95%	Gráfico Forest Plot. Diferencia de medianas. Efectos aleatorizados, (IC: 95 %)	Peso %
	Inmunoterapia	Control				
Quoix <i>et al.</i> ³⁷ 2005-11	10,7	10,3	0,40	(0,09-0,71)		25,1
Neninger <i>et al.</i> ³⁶ 2006	6,47	5,43	1,04	(0,45-1,63)		25,0
Butts <i>et al.</i> ^{33,34} 2008	17,2	13,0	4,20	(3,80-4,60)		25,1
Nemunaitis <i>et al.</i> ³⁶ 2012	19,4	8,4	11,0	(10,28-11,72)		24,9
Meta-análisis			4,15	(0,36-7,95)		100
Heterogeneidad: $X^2= 803,088$; $df = 3$; ($p = 0,0001$); $I^2= 100\%$						

Figura 2. Análisis de Sensibilidad. Representación gráfica



La línea continua representa el resultado de la diferencia de medianas del meta-análisis global, y las barras, el meta-análisis realizado sin el estudio cuyo nombre aparece en el eje de las X.

Riesgos y seguridad

Ensayos clínicos

En todos los trabajos, la seguridad, medida como eventos adversos y toxicidad, fue objetivada simultáneamente en los grupos control y experimental. Se hizo mediante dos escalas e incluyendo parámetros anormales de laboratorio, especificado solo en QuoiX *et al.*³⁷ y relacionándolas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

- *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) para los estudios QuoiX *et al.*³⁷ y Zhong *et al.*³⁸
- *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) para los estudios Butts *et al.*^{33,34}, Neninger *et al.*³⁵, Nemunaitis *et al.*³⁶ y Alfonso *et al.*³⁹

Los eventos adversos más frecuentes fueron los relacionados con el lugar de administración (prurito, dolor, induración, eritema), así como el síndrome pseudogripal y fiebre. Zhong *et al.*³⁸ fueron los únicos que encontraron diferencias significativas, con una mayor frecuencia de rash, acné y prurito (64,2 % vs. 7,1 %, $p = 0,004$), así como fiebre no infecciosa en el grupo experimental (71,4 % vs. 21,4 %, $p = 0,02$). Butt *et al.*^{33,34} presentaron un evento adverso grave en el grupo experimental que fue calificado como “posiblemente relacionado con el tratamiento”. Neninger *et al.*³⁵ y QuoiX *et al.*³⁷ no presentaron eventos adversos moderados o severos.

Nemunaitis *et al.*³⁶ no encontraron diferencias significativas entre las diferentes cohortes. Los eventos de grado 3-4 fueron atribuidos a la progresión de la enfermedad.

Los parámetros de laboratorios fueron medidos en los estudios de Butts *et al.*^{33,34}, Zhong *et al.*³⁸ y Quoix *et al.*³⁷ Ninguno de ellos atribuyó los desajustes de dichos parámetros a la intervención. Incluso en el estudio de Zhong *et al.*³⁸ la incidencia fue mayor en el grupo control.

Estudio de cohortes

Los efectos adversos³⁹ fueron independientes del número de dosis recibidas. No se hallaron alteraciones de parámetros de laboratorio. El efecto adverso más común fue el eritema y la ocasional induración en el lugar de la intervención que desapareció pocos días después (1-3 días) seguidos de fiebre, dolor de cabeza, prurito y artralgias. Tres pacientes, con historia previa de hipertensión, mostraron incremento de la presión sanguínea.

Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos, clinicaltrials.gov, se encontraron los siguientes estudios en marcha.

- ***Immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer (TIME) (NCT01383148)***: estudio en fase IIb/III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con asignación en paralelo. Tiene por objeto evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de primera línea combinado con TG4010 o con placebo en pacientes con CPNM en estadio IV. Este estudio está aún reclutando participantes.
- ***Immunotherapy with racotumomab in advanced lung cancer (NCT01460472)***: estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con asignación en paralelo. Su objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia activa con *racotumomab* más tratamiento de primera línea, frente al tratamiento de primera línea en solitario. Dirigido a pacientes con CPNM en estadios IIIA, IIIB y IV. Este estudio está aún reclutando participantes.
- ***Cancer immunotherapy GSK1572932A as adjuvant therapy for patients with tumour-antigen-positive non-small cell lung cancer. (NCT00455572)***: estudio de cohortes, no aleatorizado ni cegado, que tiene por objeto evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia activa con *GSK1572932A* más tratamiento de primera línea, frente al tratamiento de primera línea en solitario en pacientes con cáncer de pulmón MAGE-3 positivo en cualquier estadio. Este estudio está aún reclutando participantes.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

No se recuperó información sobre el coste por tratamiento administrado.

Estudios de evaluación económica

No se recuperaron estudios económicos relacionados con la vacunación terapéutica frente al cáncer de pulmón. Del mismo modo, los estudios seleccionados tampoco hicieron referencias a aspectos económicos.

Discusión

El cáncer de pulmón es un problema de salud pública global, y un reto para la medicina debido a su alta incidencia y mortalidad. En el momento diagnóstico, sólo el 15 % se encuentran en estadios iniciales. La supervivencia a 5 años es inferior al 20 %, y si sólo se tienen en cuenta los estadios avanzados (III y IV), la supervivencia media es menor de 1 año. Por ello, y porque los tratamientos de primera línea utilizados hasta el momento no han aportado resultados tan buenos como cabría esperar, es apremiante la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos que mejoren la supervivencia. De este modo, al igual que ya se venía haciendo con otros tipos de tumores sólidos como los de próstata, mama y melanoma, se está investigando la posibilidad de involucrar al sistema inmune en el tratamiento contra el cáncer de pulmón a través de la inmunoterapia, tanto activa como pasiva. La inmunoterapia pasiva ha demostrado ya resultados positivos¹⁹⁻²² en cuanto a supervivencia al administrarse junto con los tratamientos de primera línea, pero su acción no es duradera ni presenta memoria y son éstos los objetivos que se pretenden cubrir con la inmunoterapia activa^{29,31,41}.

En esta revisión se han evaluado vacunas terapéuticas frente al cáncer de pulmón, dirigidas a marcadores de membrana y citoplasmáticos. Estos han sido la mucina, el receptor del factor de crecimiento epitelial, el antígeno carcinoma embrionario y gangliósidos. Según su composición, las vacunas, todas ellas construidas a partir de un antígeno tumoral, han sido de varios tipos: peptídicas, vacunas por vectores virales, células dendríticas pulsadas y vacunas de células tumorales. Todas ellas presentaron un buen perfil de seguridad, con eventos adversos de tipo leve con excepción de la vacuna peptídica BPL-25, en el estudio de Butts *et al.*^{33,34}, que presentó un evento adverso grave en el grupo experimental.

En general, los ensayos clínicos no mostraron diferencias ni mejorías significativas en cuanto a la supervivencia global y al tiempo hasta la progresión (medida en los casos en que los pacientes estaban estables al inicio del estudio). Sí lo hizo el estudio de cohortes³⁹ (mediana= 9,93 meses IC 95 % 8,61-11,25 vs. 4,53 meses IC 95 % 3,70 -5,56; $p= 0,001$), que tiene la limitación de utilizar una cohorte retrospectiva de la que no podemos asegurar que no existan diferencias, tanto en sus características como en los tratamientos recibidos frente a la cohorte experimental. Esta diferencia aumentó cuando se compararon los pacientes que respondieron a la primera línea de tratamiento oncológico previo a la intervención, (mediana= 11,50 meses vs. 5,70 meses $p= 0,0001$).

Hubo cuatro ECAs^{33-35,37} en los que, al llevar a cabo el análisis por subgrupos, sí mostraron eficacia en los parámetros evaluados. Así, el estudio

de Butts *et al.*^{33,34} presentó una mejoría en la supervivencia al evaluar la población con estadio IIIb localizado. Neninger *et al.*³⁵ demostraron mejoría en la supervivencia para pacientes con buena respuesta inmune frente a los que la respuesta fue pobre (mediana 11,7 meses frente a 5,33 meses; $p=0,002$), así como en los pacientes menores de 60 años. En el estudio de Quoix *et al.*³⁷, contrariamente a lo esperado, los pacientes en los que se detectaron niveles elevados de linfocitos pretratamiento presentaron una supervivencia mayor en el grupo control frente al grupo experimental (mediana= 10,5 meses frente a 5,3 meses; $p= 0,041$). Nemunaitis *et al.*³⁶, único estudio en el que todos los participantes recibieron la vacuna en diferentes dosis, demostraron al agrupar los dos grupos que recibían las dosis mas elevadas, un aumento de la supervivencia frente al tercero (mediana= 581 días frente a 525 días $p= 0,0186$). Sólo en el estudio de Zhong *et al.*³⁸, que utilizó una vacuna a base de células dendríticas (inmunoterapia activa) acompañada de citoquinas (inmunoterapia pasiva), se encontró un aumento en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (mediana: 6,9 meses vs. 5,2 meses; $p= 0,03$) no mostrando resultados positivos en términos de supervivencia global. Esto podría explicarse tanto por la evolución natural de la enfermedad como por las características del ensayo, que además es el estudio con menor número de pacientes ($n = 28$). Este hecho lo convierte en un estudio de muy baja potencia, ya que ésta disminuye junto con el tamaño muestral y es posible que las diferencias en cuanto a mortalidad no sean halladas por este motivo, es decir, que se esté incurriendo en un error tipo II. Este hecho tiene importantes implicaciones bioéticas, ya que supondría exponer a los participantes a los riesgos y cargas de la investigación clínica, sin reportarles por otra parte los beneficios de la utilidad científica.

No obstante, también es posible que el hecho de que mejore el tiempo hasta la progresión sea real sin mostrar ningún efecto sobre la supervivencia global, lo que además de calificarse como contradictorio, plantea el problema de si es clínicamente relevante o si tiene la magnitud para influir una conducta terapéutica en el paciente individual. En este caso, parece razonable valorar positivamente el aumento en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, ya que hablamos de una patología extremadamente letal, con una calidad de vida relativamente baja y en ningún caso el objetivo final de los estudios incluidos fue la curación. Un factor importante y sólo medido en dos de nuestros ensayos clínicos^{33,34} y que debería valorarse junto con el tiempo hasta la progresión, proporcionando datos verídicos de relevancia clínica, es la calidad de vida. Este factor podría presentar una serie de limitaciones, dado que se mide mediante cuestionarios autocompletados y los pacientes incluidos en el presente trabajo se encuentran en avanzado estado de la enfermedad.

Al igual que la falta de resultados clínicos, los estudios en los que la respuesta inmunitaria fue medida no mostraron la respuesta esperada, aunque por otro lado, no podemos asegurar que la detección de anticuerpos en la sangre de los pacientes constituya una garantía para la mejora de resultados clínicos. En los estudios en los que se midió la inmunidad humoral, Neningen *et al.*³⁶ no aportaron datos de significación y para Quoix *et al.*³⁷ no existieron diferencias. En cuanto a la respuesta inmune celular, sólo fue cuantificada en el estudio de Butts *et al.*^{33,34} y sólo en el grupo experimental, demostrando elevación del número de linfocitos T sólo en 16 de 88 pacientes, lo cual podría ser explicado, bien por problemas con el almacenamiento y transporte de la sangre, o por el hecho de que la vacuna no provoque la reacción esperada en el sistema inmunitario.

Sólo uno de los estudios³⁸, monitorizó previamente a la inclusión de los pacientes en el ensayo el fenotipo de HLA, incluyendo a pacientes con HLA-A2 positivos, lo que, además de ser un factor de buen pronóstico, podría mejorar el reconocimiento de la célula tumoral por parte de la inmunoterapia, ya que es un modo de aumentar la posibilidad de expresión en el lugar correcto del antígeno deseado, en este caso el CEA, aunque no es el único requisito (moléculas coestimuladoras).

La calidad de los estudios analizados fue moderada o alta³⁷, siendo el sesgo de detección el que mayor probabilidad tuvo de producirse en todos los estudios a excepción de Quoix *et al.*³⁷, dado que no se produjo el cegamiento en el momento diagnóstico. El nivel de evidencia de los resultados obtenidos fue alto (1 + o 1 ++)³⁷. En todos los casos, con excepción del estudio de Alfonso *et al.*³⁹ que utilizó un control retrospectivo, las poblaciones fueron comparables. Todos los estudios incluidos salvo uno³⁹, fueron ensayos clínicos en fase IIb / III, con poblaciones que oscilaron entre 28 y 171 pacientes. Es posible que un aumento en el número de pacientes estudiados pueda aumentar la potencia en futuros ensayos clínicos para demostrar una mejoría significativa en la supervivencia. Aunque en cuanto a las poblaciones seleccionadas, los estudios mostraron poblaciones muy homogéneas entre sí, la principal dificultad encontrada en los estudios fue la heterogeneidad de la inmunoterapia, así como la expresión de los datos mediante indicadores diferentes. Algunos estudios expresaron sus datos mediante indicadores no estandarizados, como porcentaje de supervivencia en lugar de mediana. Otro factor importante es el hecho de que, aunque tanto las visitas como las cointervenciones fueron pautadas en todos los estudios, con excepción de uno³⁵, puede que más cuidados alternativos de los reflejados fueran llevados a cabo debido a la gravedad de la enfermedad.

Por otra parte, en cuanto a la población diana, esta vacunación podría plantearse en estadios más precoces, como tratamiento coadyuvante a

la cirugía y / o quimioterapia, una vez erradicado el tumor y sin que haya evidencia de metástasis. Además, la selección para futuros estudios de pacientes con mejor pronóstico, aumentaría el tiempo de seguimiento, que en este caso ha estado muy limitado por la rápida progresión de la enfermedad, y podría aportar datos más enriquecedores en términos de progresión.

Limitaciones

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo.

Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

La realización del meta-análisis se llevó a cabo utilizando las medianas de supervivencia, asumiendo que las distribuciones era normales y con muestras amplias. Aunque los resultados coinciden con lo extraído en la síntesis cualitativa, sólo 5 de los 6 ensayos pudieron ser incluidos en él, dado que el último no aportaba datos estandarizados (proporcionó tasa de supervivencia, no mediana), por lo que los resultados han de ser tomados con cautela.

Por otra parte, la gravedad de los pacientes pudo condicionar que fuera prestada una asistencia clínica diferente a la recogida en los estudios como intervención y cointervenciones a los pacientes. Además, el hecho de que sólo un estudio cegara la detección en el momento diagnóstico, hace posible la existencia de un resultado más favorable a la inmunoterapia.

Conclusiones

- La calidad de los ensayos clínicos incluidos fue moderada (1+) o alta (1++), así como la del estudio de cohortes (2+). El riesgo de sesgo fue bajo, con excepción del riesgo de detección, ya que sólo uno de los estudios enmascaró el momento diagnóstico tras la intervención.
- Los pacientes de los grupos experimentales no mostraron de manera general un aumento significativo de la supervivencia global con respecto a sus grupos control. Sí fueron halladas diferencias en determinados subgrupos con características bien definidas.
- El tiempo libre de progresión de la enfermedad, o tiempo hasta la progresión, sólo mostró diferencias en uno de los tres en los que se evaluó (5,2 vs. 6,9 meses; $p=0,003$).
- Los pacientes con linfocitos pretratamiento, subgrupo analizado en uno de los estudios, mostraron en el grupo control que sólo recibió quimioterapia mejores resultados, tanto en cuanto a tiempo hasta la progresión (4,9 vs. 5,8 meses) como en supervivencia global (5,3 vs. 10,9 meses), siendo éstas últimas significativas al ser introducidas en el modelo de regresión de Cox ($p= 0,0023$).
- No se encontraron eventos adversos graves en los estudios seleccionados, siendo los efectos más frecuentes aquellos relacionados con el lugar de la inyección, fiebre y síndrome pseudogripal.

Referencias

1. Gridelli C, Rossi A, Maione P, Ferrara ML, Castaldo V, Sacco PC. Vaccines for the treatment of non-small cell lung cancer: a renewed anticancer strategy. *Oncologist*. 2009;14:909-20.
2. Reck M, Vansteenkiste J, Brahmer JR. Targeting the immune system for management of NSCLC: the revival?. *Curr Respir Care Rep*. 2013;2:22-39.
3. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: The immune system in health and disease* [Internet]. 5th edition. New York: Garland Science; 2001 [citado 8 oct 2013]. Chapter 1, Basic Concepts in Immunology. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>
4. Brandan N, Aquino-Esperanza J, Codutti A. *Respuesta inmunitaria*. Chaco: Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica; 2007.
5. Limacher JM, Spring-Giusti C, Bellon N, Ancian P, Rooke R, Bonnefoy JV. Therapeutic cancer vaccines in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:263-70.
6. Hall RD, Gray JE, Chiappori AA. Beyond the standard of care: a review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer. *Cancer Control*. 2013;20:22-31.
7. Schott M, Seissler J. Dendritic cell vaccination: new hope for the treatment of metastasized endocrine malignancies. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:156-62.
8. Gilboa E. DC-based cancer vaccines. *J Clin Invest*. 2007;117:1195-203.
9. Ohyanagi F, Ohyanagi F, Horai T, Sekine I, Yamamoto N, Nakagawa K *et al*. Safety of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in japanese patients with unresectable stage III NSCLC after primary chemoradiotherapy: Preliminary Results from a Phase I/II Study. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:718-22.
10. Malvicini M, Puchulo G, Matar P, Mazzolini G. Inmunoterapia del cáncer. Importancia de controlar la inmunosupresión. *Medicina (Buenos Aires)*. 2010;70:565-70.
11. Anderson J, Schneider J. Plasmid DNA and viral vector-based vaccines for the treatment of cancer. *Vaccine*. 2007;25(Suppl 2):B24-34.

12. Castellanos-Martínez R, Guevara-Rosales M, Robinson-Rodríguez R, Vázquez-Ríos MC. Respuestas inmunes innata y adaptativa. MEDISAN. 2000;4:64-74.
13. Bradbury PA, Shepherd FA. Immunotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(Suppl 2):S164-70.
14. National Clinical Guideline Centre (NICE). The diagnosis and treatment of lung cancer [Internet]. Londres: NICE; 2011 [citado 14 oct 2013]. 47p. NICE clinical guideline 121. URL: guidance.nice.org.uk/cg121
15. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350: 379-92.
16. Schiller J, Harrington C, Chandra BP, Langer C, Sandler A, Krook J, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-8.
17. Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid (Oncosur). Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Madrid: Fundación Mutua Madrileña; 2007.
18. Cufer T, Ovcaricek T, O'Brien MER. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer.* 2013;49,1216-25.
19. Hirschowitz EA, Yannelli JR. Immunotherapy for lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6: 224-32.
20. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C *et al.* Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:300-08.
21. Castillo-Muñoz MA, Abdel-Kader-Martín L, Beltrán-Calvo C, Isabel Gómez R, Romero-Tabares A, Molina-López T. Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastático con mutación activadora del EFGR. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.
22. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:299-308.

23. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:958-67.
24. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Supple 7):vii56–64.
25. Comprehensive cancer information. National Cancer Institute. Non small cell lung cancer treatment (PDQ®) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2013 [citado 16/10/2013]. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional>
26. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lion: International Agency for Research on Cancer; c2010 [citado 2 sep 2013]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lung cancer statistics [Internet]. Atlanta: CDC; 2010 [citado 16/10/2013]. URL: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/>
28. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). SEER cancer statistics review 1975-2010 [Internet]. Bethesda: SEER; [s.a.] [citado 17/10/2013]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=15&pageSEL=sect_15_table.01.html#table6
29. Winter H, Van den Engel NK, Rusan N, Schupp N, Poehlein CH, Hu M, *et al.* Active-specific immunotherapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2011;3:105-14.
30. Mortalidad estandarizada por cáncer de pulmón según sexo. Andalucía, 1999-2009. [Internet]. Granada: Resultados y calidad del sistema sanitario público de Andalucía; 2012 [citado 21/10/2013]. URL: http://www.calidadsaludandalucia.es/es/efectividad_4_23.html
31. Wang J, Zou ZH, Xia HL, He JX, Zhong NS, Tao Ai-Lin. Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS ONE* [Internet]. 2012;7:1-12 [citado 17/12/2013]. URL: <http://www.plosone.org>
32. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, *et al.* Integrated data from 2 randomized, double blind, placebo

- controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in prostate cancer. *Cancer*. 2009;15:3670-79.
33. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulières D, *et al*. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:6674-81.
 34. Butts C, Maksymiuk A, Goss G, Soulières D, Marshall E, Cormier Y, *et al*. Update survival analysis in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BPL25): phase IIB randomized, multicenter, open-label trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1337-42.
 35. Neningen E, de la Torre A, Osorio M, Catala M, Bravo I, Mendoza M, *et al*. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1452-8.
 36. Nemunaitis J, Dillman RO, Schwarzenberger PO, Senser N, Cunningham C, Cutler J, *et al*. Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumour cell vaccine in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4721-30.
 37. Quoix E, Ramplay R, Westeel V, Papai Z, Madroszyk A, Riviere A, *et al*. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase IIB trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:1125-33.
 38. 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;60:1497-502.
 39. Alfonso S, Díaz RM, de la Torre A, Santiesteban E, Aguirre F, Pérez K, *et al*. 1E10 Anti-Idiotypic vaccine in non-small cell lung cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2007;6:1847-52.
 40. González G, Crombet T, Neningen E, Viada C, Lage A. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer. Analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccin*. 2007;3:8-13.
 41. Ruíz-Alonso A, Rodríguez-Gallego JC, Lloret-Sáez M, Lara-Jiménez PC. Hormonoterapia e inmunoterapia del cáncer. *Biocancer res. J* [Internet]. 2004 [citado 17/12/2013]. URL: <http://www.biocancer.com/journal/226/hormonoterapia-e-inmunoterapia-del-cancer>

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

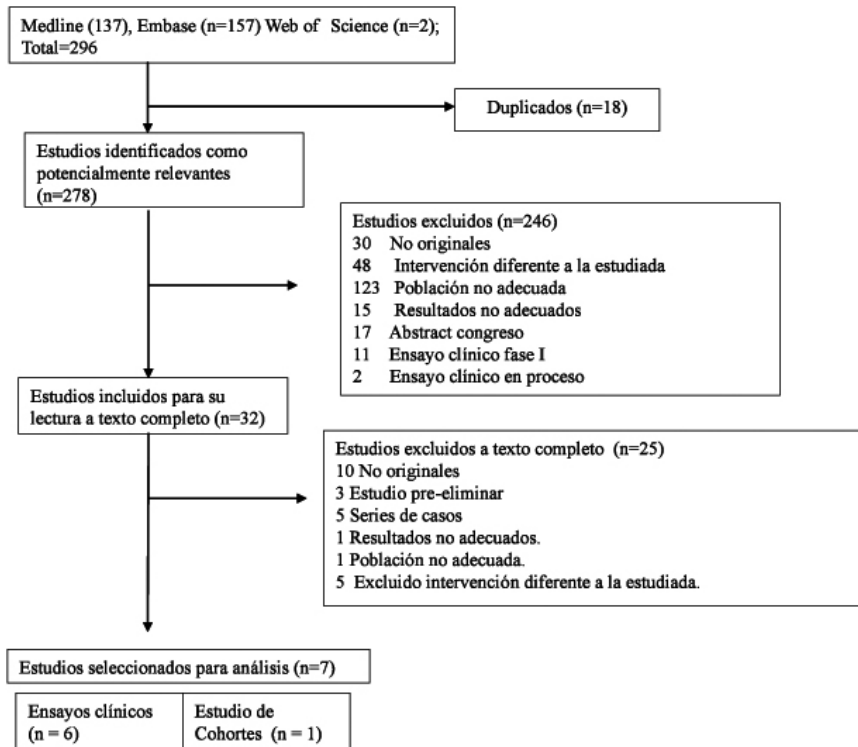
MEDLINE

- 1 exp *Lung Neoplasms/ (70674)
- 2 ((neoplasm* or cancer or tumor* or carcinom*) and lung).ti,ab. (110385)
- 3 2 or 3 (125125)
- 4 *Cancer Vaccines/ad, ae, ct, im, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Immunology, Therapeutic Use, Toxicity] (5280)
- 5 exp Immunotherapy, Active/ (31079)
- 6 *Immunization/ (4559)
- 7 (((immunothe* or immuniz* or vaccin*) and (activ* or therap* or treat*)).ti,ab. (81682)
- 8 5 or 6 or 7 or 8 (109760)
- 9 4 and 9 (1079)
- 10 (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/))) (96315)
- 11 (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Randomly.ti,ab. or trial.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/)) (550258)
- 12 10 and (11 or 12) (157)

EMBASE

- 1 'lung tumor'/exp/mj 158116
- 2 lung:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti) 209311
- 3 #1 OR # 2 253100
- 4 'cancer vaccine'/exp 9873
- 5 'active immunization'/exp 6571
- 6 vaccin*:ab,ti OR immunotherap*:ab,ti OR immuniz*:ab,ti AND (therap*:ab,ti OR treat*:ab,ti) 96554
- 7 #4 OR #5 OR #6 106572
- 8 #3 AND #7 3277
- 9 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta' NEXT/3 'analysis' OR metaanalys* OR 'systematic' NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp))) AND [2000-2014]/py 131231
- 10 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp))) AND [2000-2014]/py 700618
- 11 #9 OR #10 773679
- 12 #8 AND #11 285
- 13 #12 AND [medline]/lim AND [2000-2014]/py 148
- 14 #12 NOT #13 AND [2000-2014]/py 137

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Calidad de los ECAs

Sección 1: Validez interna. Criterios de evaluación según la escala propuesta por SIGN:

¿En qué medida se cumple este criterio?

- Se cumple adecuadamente.
- Se cumple parcialmente.
- No se cumple.
- No realizado.
- No recogido.
- No aplicable.

Sección 2: Evaluación global de los estudios:

¿En qué medida el estudio minimiza los sesgos?

- ++
- +
- -

Si la respuesta es + o -, ¿en qué dirección el sesgo puede haber desviado los resultados del estudio?

Evaluación de la calidad de los ECAs según la escala propuesta por SIGN				
Autor, año		Quoix, 2011 ³⁷	Zhong, 2011 ³⁸	Butts, 2005-11 ^{33,34}
Sección 1: Validez interna				
1.1	El estudio está dirigido a una pregunta adecuada y claramente formulada	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
1.2	La asignación de los participantes a los grupos de tratamiento fue aleatorizada	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
1.3	Se utilizó un método de ocultamiento de la secuencia de aleatorización adecuado	Adecuadamente	No recogido	Adecuadamente
1.4	Los participantes e investigadores se mantuvieron "ciegos" a la intervención recibida	No se cumple	No recogido/ No realizado	No se cumple/No recogido
1.5	Los grupos experimental y control fueron similares al inicio del estudio	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
1.6	La única diferencia entre los grupos fue el tratamiento bajo investigación	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
1.7	Todos los resultados relevantes fueron medidos mediante un método estándar, válido y reproducible	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
1.8	¿Qué porcentaje de los pacientes incluidos en cada grupo del estudio se perdieron antes de finalizar el estudio	Grupo I: 1 paciente: 1,35 % Grupo C. 2 paciente: 2,7 %	No existen pérdidas	No existen pérdidas
1.9	Todos los participantes fueron analizados en el grupo en el que fueron aleatorizados (análisis por intención de tratar)	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
2.0	Si el estudio fue realizado en más de un lugar (multicéntrico), los resultados fueron comparables para todos los centros	No recogido.	No aplicable	No recogido
Sección 2: Evaluación global del estudios				
		++	+	+
Si la respuesta es + o -, ¿en qué dirección el sesgo puede haber desviado los resultados del estudio?			El no describir la secuencia y la falta de cegamiento podría modificar el resultado a favor de la intervención. Aunque esto solo afectaría a "seguridad"	El no describir la secuencia y la falta de cegamiento podría modificar el resultado a favor de la intervención Aunque esto solo afectaría a "seguridad"

Evaluación de la calidad de los ECAs según la escala propuesta por SIGN (cont)			
Autor, año		Neninger, 2007³⁵	Nemunaitis, 2006³⁶
Sección 1: Validez interna			
1.1	El estudio está dirigido a una pregunta adecuada y claramente formulada	Adecuadamente	Adecuadamente
1.2	La asignación de los participantes a los grupos de tratamiento fue aleatorizada	Adecuadamente	Adecuadamente
1.3	Se utilizó un método de ocultamiento de la secuencia de aleatorización adecuado	Centralizada (ASAL)	No recogido
1.4	Los participantes e investigadores se mantuvieron "ciegos" a la intervención recibida	No se cumple	No recogido
1.5	Los grupos experimental y control fueron similares al inicio del estudio	Adecuadamente	Adecuadamente
1.6	La única diferencia entre los grupos fue el tratamiento bajo investigación	Adecuadamente	Adecuadamente
1.7	Todos los resultados relevantes fueron medidos mediante un método estándar, válido y reproducible	Sí	Sí
1.8	¿Qué porcentaje de los pacientes incluidos en cada grupo del estudio se perdieron antes de finalizar el estudio	Grupo I: 3 pc: 7,5 % Grupo C. 3 pc: 7,5 %	No se describen pérdidas
1.9	Todos los participantes fueron analizados en el grupo en el que fueron aleatorizados (análisis por intención de trata)r	No recogido	No aplicable
2.0	Si el estudio fue realizado en más de un lugar (multicéntrico), los resultados fueron comparables para todos los centros	No aplicable.	No aplicable
Sección 2: Evaluación global del estudios			
		+	+
Si la respuesta es + o -, ¿en qué dirección el sesgo puede haber desviado los resultados del estudio?		La falta de cegamiento podría modificar el resultado a favor de la intervención	El no describir la secuencia y la falta de cegamiento podría modificar el resultado a favor de la intervención

