

Seguridad y eficacia de los virus oncolíticos en el cáncer avanzado

Revisión Sistemática

Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

Safety and effectiveness of
oncolytic viruses in advanced
cancer. Systematic Review of
the Literature.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-3

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
AETSA Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Seguridad y eficacia de los virus oncolíticos en el cáncer avanzado

Revisión Sistemática
Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

Safety and effectiveness of
oncolytic viruses in advanced
cancer. Systematic Review of
the Literature.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-3

De Prado Hidalgo, María José

Seguridad y eficacia de los virus oncolíticos en el cáncer avanzado María José de Prado Hidalgo y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

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

1. Virus oncolíticos / uso terapéutico 2. Neoplasias / inmunología 3. Neoplasia / terapia I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Autores: María José de Prado Hidalgo y Aurora Llanos Méndez

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-03-9

NIPO: 725-12-049-0 (MINECO). 680-12-105-5 (MSSSI)

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

Seguridad y eficacia de los virus oncolíticos en el cáncer avanzado

Revisión Sistemática
Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

Safety and effectiveness of
oncolytic viruses in advanced
cancer. Systematic Review of
the Literature.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-3

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.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	9
Puntos clave.....	11
Key points	13
Descripción de la tecnología.....	15
Características clínicas	25
Justificación	29
Objetivos	31
Metodología	33
Resultados	35
Aspectos económicos	73
Discusión.....	75
Referencias	78
Anexo	85
Anexo 1: Estrategia de búsqueda.....	85
Anexo 2: Diagrama de flujo	86
Anexo 3: Criterios RECIST para la valoración de la respuesta tumoral	87

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Virus Oncolíticos en investigación.....	16
Tabla 2. Descripción de la población de los estudios con adenovirus serotipo 5.....	38
Tabla 3. Descripción de la población de los estudios con VHS-1.....	41
Tabla 4. Descripción de la intervención con vectores derivados de adenovirus serotipo 5.....	46
Tabla 5. Descripción de la intervención con vectores derivados de VHS-1.....	47
Tabla 6. Medidas de resultado utilizadas en los estudios con vectores derivados de adenovirus serotipo 5	51
Tabla 7. Medidas de resultado utilizadas en los estudios con vectores derivados de VHS-1	53
Tabla 8. Pérdidas en el seguimiento de los participantes en los estudios incluidos	57
Tabla 9. Principales resultados considerados en los estudios con vectores derivados de adenovirus serotipo 5	63
Tabla 10. Principales resultados considerados en los estudios con vectores derivados de VHS-1	65
Tabla 11. Aspectos relacionados con la toxicidad en estudios que valoran vectores derivados de adenovirus serotipo 5	67
Tabla 12. Aspectos relacionados con la toxicidad en estudios que valoran vectores derivados de VHS-1	69
Tabla 13. Estudios en marcha con Virus Oncolíticos (Clinical Trial.gov, julio 2011)	71

Puntos clave

- Los virus oncolíticos se sitúan, junto a otras alternativas de tratamiento génico (genoterapia), dentro de los nuevos tratamientos biológicos del cáncer, caracterizados por bloquear de forma específica y selectiva aspectos concretos de la biología celular o tumoral.
- Los virus que son modificados genéticamente, adquieren una mayor selectividad por las células tumorales y la capacidad de replicación y lisis en su interior sin afectación del tejido sano, consiguiendo así un mejor perfil de efectos adversos.
- Para evaluar la seguridad y eficacia de esta terapia se realizó una búsqueda sistemática en bases prefijadas que recuperó 10 estudios de intervención con virus modificados genéticamente en series de casos de pacientes con distintos tipos de cáncer en estadio avanzado.
- La calidad metodológica estuvo limitada por la ausencia de grupo control y la escasez de la muestra; además numerosas y heterogéneas cointervenciones, junto a la variabilidad en el empleo de las dosis, dificultaron identificar el auténtico efecto del tratamiento viral.
- Los resultados de la experimentación apuntaron a un buen perfil de seguridad, si bien los resultados en cuanto a eficacia parecieron modestos en su aplicación en tumores avanzados.
- La eficacia real respecto a la curación o retraso en la evolución del cáncer aún está por comprobar, se precisan nuevos estudios con un diseño de mayor calidad que evidencien los beneficios en la mejora de la respuesta tumoral.

Key points

- Oncolytic viruses are located, along with other gene treatment alternatives (gene-therapy), within the new biological treatments of cancer, characterized by specifically and selectively blocking concrete aspects of the cell or tumor biology.
- Genetically modified viruses acquire a greater selectivity for tumor cells and capacity for replication and lysis in their interior without affecting healthy tissue, thus achieving a better profile of adverse effects.
- To evaluate the safety and effectiveness, a systematic search was carried out on preset bases, which recovered ten treatment studies with genetically modified viruses in a series of cases of patients with different types of cancer in advanced stages.
- The methodological quality was limited by the absence of a control group and the smallness of the sample; also by numerous and heterogeneous co-treatments, together with the variability in the use of the doses, which hindered the identification of the true effect of the viral treatment.
- The results of the experimentation pointed to a good safety profile, although the results regarding effectiveness seemed modest in their application in advanced tumors.
- The real effectiveness regarding a cure or a delay in the evolution of the cancer is still to be proven. New studies with higher quality design are necessary to show the benefits in the improvement of the response by the tumor.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Viroterapia o terapia con virus oncolíticos para el cáncer de órgano sólido avanzado. Los virus oncolíticos en los que más ha avanzado la investigación¹⁻⁴ se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Virus Oncolíticos en investigación					
Virus salvaje	Virus oncolítico desarrollado	Fabricante	Modificación	Tipo de tumor	Fase de investigación
Adenovirus serotipo 5	ICOVIR-5	VCN Biosciences MD Anderson Cancer Center (Houston, EE.UU.)	Delección en gen E1A. Inserción péptido RGD	Miscelánea	I-II
	ICOVIR-7		Delección en gen E1A-24bp. Modificación cápside-RGD	Miscelánea	I-II
	DELTA24 (AdD24RGD)		Delección en gen E1A-24bp. Cápside quimérica 5/3. Expresión GMCSF en E3	Miscelánea	I-II
	VCN01		Expresión de enzima PH20	SCCHN, páncreas	Preclínica
Herpes virus simple tipo 1	H101® (oncorine)	Sunway Biotech, Co. (Shanghai, China)	Delección en gen E1B-55kD. Delección mayor en gen de E3	SCCHN	III
	H103 (AD-HE)		Delección en gen E1B-55kDa. HSP70 en E1	Miscelánea	I
	ONYX 015 (dl 1520)		Delección en gen E1B-55kDa	Miscelánea	II
Vaccinia virus	OncoVEXGM-CSF®	BioVex, Ltd. (EE.UU.)	Delección en gen γ34.5 y en ICP 47. Expresión de GM-CSF	Melanoma, SCC-HN	II, I-II
	NV-1020.	Medigene AG (Alemania) Catherex Inc. (EE.UU.)	Supresión de región UL24/timidina quinasa	Colorrectal metastásico	II
	G207	Jennerex Biotherapeutics, ULC (San Francisco, EE.UU.)	Delección gen γ134.5. Delección del gen UL35	Glioma, GBM	Ib
Reovirus	Reolysin	Oncolíticos Biotech (Canadá)	Modificación de vía de timidina quinasa y expresión de GM-CSF	Miscelánea	I-II
GBM: glioblastoma multiforme; SCCHN: cáncer escamoso de cabeza y cuello.					

Descripción de la tecnología

La **viroterapia** es una aproximación terapéutica en el tratamiento del cáncer, que se basa en el uso de virus que son capaces de replicarse y lisar selectivamente las células tumorales⁵. Se sitúa junto a otras alternativas de tratamiento génico (genoterapia), dentro de los nuevos tratamientos biológicos del cáncer, caracterizados por bloquear de forma específica y selectiva aspectos concretos de la biología celular o tumoral.

Los virus son los vectores más frecuentemente empleados en genoterapia, dada su gran capacidad de transducción en las células humanas. Se pueden dividir en dos categorías: virus de tipo salvaje con efecto oncolítico selectivo, como el virus de la enfermedad de Newcastle, myxomavirus, reovirus, parvovirus, herpesvirus, etc, y virus que son modificados genéticamente, de manera que adquieren una mayor selectividad por las células tumorales y capacidad de replicación y lisis en su interior^{6,7}. Tras la destrucción de la célula tumoral, se liberan viriones que infectan a las células tumorales adyacentes sin afectación del tejido sano^{1,2}.

Mecanismos de acción

Los principales mecanismos de acción^{1,4,6,8-11} en los que se basa esta terapia son:

- Adquisición de selectividad del virus por la célula tumoral: se puede obtener mediante:
 - Modificación de las proteínas de la cápside viral dotándole de una gran selectividad por las células tumorales, que no muestran por las células sanas.
 - Modificación del genoma del virus para que su replicación solo tenga lugar en el interior de la célula tumoral. Esto se consigue modificando la transcripción en la célula diana, o bien mediante atenuación, que implica introducir deleciones en el genoma viral para favorecer su entrada en las células tumorales y eliminar su capacidad para entrar en células sanas.
- Potenciación de la respuesta inmune antitumoral: los tumores expresan antígenos tumorales que son reconocidos por citoquinas, como es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Algunos virus oncolíticos son modificados para expresar esta citoquina, que identifica el Ag tumoral y se fusiona con él, potenciando la respuesta inmune y estimulando a los linfocitos T citotóxicos para atacar a las células cancerosas del paciente.

- Supresión de la angiogénesis: se introducen en el vector viral genes que estimulan la síntesis de endostatina y angiostatina, proteínas naturales inhibidoras de angiogénesis, con la consecuente necrosis del tumor.

Vías y pautas de administración

La administración de virus oncolíticos ha sido mayoritariamente intratumoral y son pocos los trabajos sobre su uso por vía intravenosa, línea de investigación que avanza con el objetivo de eliminar las metástasis a distancia². Según la localización y el tipo de tumor la inyección puede ser superficial (melanoma), intracavitaria (tumores pleurales o peritoneales), o intratumoral guiada por ultrasonidos o ecoendoscopia (tumores hepatobiliares o cáncer de páncreas)^{4,7}.

Con el objetivo de obtener el máximo territorio tumoral tratado, la inyección se administra en zonas de gran vascularización (infusión en arteria hepática) o bien se divide la masa tumoral en áreas equidistantes, entre las que distribuir la dosis de virus seleccionada (intratumoral), especialmente en la periferia del tumor y en la frontera entre tejido sano y tumoral. Este tipo de tratamiento se ha utilizado tanto en dosis única como en inyecciones en días consecutivos o alternos, independientemente de la vía de administración.

Generalmente se combina con otras alternativas terapéuticas, quimioterapia y/o radioterapia, debido a su potencial efecto sinérgico, si bien también se ha administrado en monoterapia^{1,2,4}.

Tipos de virus

En la actualidad se emplean distintos tipos de vectores virales, a continuación exponemos aquellos con los que más se ha avanzado en experimentación clínica⁶⁻¹¹.

Vectores desarrollados a partir de adenovirus serotipo 5

El genoma de los adenovirus consta de una doble cadena de ADN, de 36 kb, y posee capacidad de transducción en células que se encuentran en cualquiera de las fases del ciclo celular¹¹. Entre los beneficios que aportan los adenovirus destacan la estabilidad de sus partículas virales y de las modificaciones genéticas una vez integrado en la célula tumoral así como la fácil manipulación del genoma adenoviral mediante técnicas de recombinación de ADN¹.

Los vectores derivados del adenovirus serotipo 5 con los que más se ha avanzado en la investigación clínica son¹²⁻²²:

- **ONYX015 (dl1520):** es un adenovirus que carece de proteína viral E1B, implicada en la replicación. Sin esa proteína el virus no puede replicarse en las células que contienen p53 funcional, es decir, en las células normales. Las células tumorales tienen alterado el p53, por lo que permiten la replicación de este virus, favoreciendo finalmente la lisis celular¹³⁻²².
- **ICOVIR-7:** este vector necesita una modificación en el gen RGD-4C para que el virus presente selectividad por las células tumorales. Por otra parte, para respetar el tejido sano el adenovirus tiene que presentar una modificación en el promotor E2F, que está estructurado en palíndromos (tipo de secuencia de organización de ADN, relacionada con la señal para el inicio de la transcripción). Con ello se consigue su unión a la proteína del retinoblastoma Rb-p16, alterada en la mayoría o todos los tumores sólidos avanzados, constituyendo el complejo E2F-pRb, responsable de que la transducción en las células normales esté reprimida^{23,24}.
- **DELTA-24 (Ad5/3-D24-GMCSF):** resulta tras sustituir fibras del adenovirus serotipo 3 en el esqueleto del adenovirus 5. Con ello mejora la transferencia de genes, ya que la expresión del receptor coxsackie para el adenovirus 5 es muy variable, mientras que el adenovirus 3 se une a un receptor no coxsackie cuya expresión está aumentada en las células tumorales. Además, este vector quimérico 5/3 expresa GM-CSF, que induce actividad inmune antitumoral^{6,7,25}.

Vectores desarrollados a partir de virus herpes simple f[po1 (VHS-1)

Este virus presenta características que lo hacen idóneo como tratamiento oncolítico, al haber sido identificados los genes que presentan actividad oncolítica natural y le confieren neurotoxicidad. Por otra parte es el único virus de los empleados cuya infección puede ser tratada por antivirales, lo que lo hace idóneo para su uso como gen suicida. Los vectores en base al VHS tienen tropismo por el SNC y capacidad para transportar por lo menos 30 kb de material génico^{3,8}.

La primera modificación a la que se sometió a este virus fue la delección del gen timidina-kinasa¹, con lo que aumentó su selectividad hacia las células tumorales; posteriormente el gen γ 34.5, responsable de la capacidad neurovirulenta del virus, capta la atención de las investigaciones, ya que este gen codifica la proteína 34.5 (llamada ICP34.5)^{3,10,26}, cuya función es

romper los mecanismos de defensa de las células tumorales ante la invasión viral al unirse a la fosfatasa-1. Mediante la modificación de este gen se podría controlar el paso del virus al interior de las células tumorales. Además, la capacidad neurovirulenta del gen γ 34.5 disminuiría al suprimir el gen, disminuyendo su capacidad patogénica en células sanas⁹.

Posteriormente se creó el vector viral G207, que agrupa la citada delección del gen γ 34.5 junto a la del gen UL39, que supone reducir la capacidad del virus para mutar hacia su forma salvaje, con lo que disminuye la capacidad de provocar infecciones herpéticas^{1,3}.

Los vectores derivados del VHS-1 con los que más se ha avanzado en la investigación clínica son:

- **NV-1020**, en este caso el gen que codifica la timidina-kinasa endógena se inactiva por supresión de la región UL24/TK de VHS-1. Esta modificación se inserta en el genoma de NV-1020, haciéndolo competente para replicación y muy atenuado²⁷.
- **ONCOVEX^{GM-CSF} (JS1/34.5-/47-/GM-CSF)**, es un derivado del vector G207 que expresa la citoquina GM-CSF, un potente inductor de actividad antitumoral, de manera que la destrucción oncolítica del virus se suma a la acción inmunoestimulante del GM-CSF para inducir la respuesta inmune antitumoral^{9,28-30}. La secuencia de codificación de GM-CSF humano se inserta en el lugar de la proteína 34.5 y así mejora la respuesta inmune ante los antígenos tumorales que se liberan tras la replicación viral. También tiene lugar la delección de la proteína ICP47, de modo que se restaura la presentación de los antígenos víricos por parte del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (CMH-1). Con ello se consigue aumentar la capacidad de crecimiento y replicación del virus en las células tumorales^{28,30}.

Estado de desarrollo de la tecnología

En la actualidad este tratamiento se encuentra en experimentación, habiéndose aplicado ya en humanos, si bien son pocos los estudios clínicos en fase II que han sido publicados.

Difusión

El empleo de estos tratamientos está limitado a aquellos lugares donde se está realizando la investigación, principalmente EE.UU., donde se llevan a cabo el 73% de los ensayos clínicos registrados³¹, le sigue Canadá, Europa, China, Corea, Israel y Australia.

En China, el vector adenoviral H101^{12,32} fue aprobado en el año 2006 para su comercialización, pero en EE.UU., Europa y resto de países aún no se ha aprobado ninguno de los vectores oncolíticos en los que se está investigando².

En España, el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge^{5,33,34} y el grupo de Biotecnología Celular del Instituto de Salud Carlos III^{24,35} colaboran en el desarrollo de adenovirus oncolíticos para el tratamiento del cáncer. En el Hospital Niño Jesús de Madrid, se llevó a cabo un estudio en 4 niños diagnosticados de neuroblastoma, en los que se administró el vector adenoviral ICOVIR-5²⁴.

Tecnologías alternativas

Los tratamientos oncológicos actuales son multidisciplinarios, con distintas técnicas que bien se utilizan solas o combinadas, siendo la cirugía temprana el método con mayor tasa de curación³⁶⁻³⁹.

Cirugía

- Radical o curativa: extirpación total y definitiva de un tumor localizado y de su drenaje linfático regional.
- Paliativa: dirigida a solucionar complicaciones provocadas por tumores irrecesables, como son cuadros dolorosos o compresivos.
- Cirugía de las recidivas, de metástasis: indicada en ciertos tipos de tumores, según accesibilidad quirúrgica.

Radioterapia

- Radical: en neoplasias de radiosensibilidad moderada o alta. Se puede asociar a quimioterapia previa (neoadyuvante) o simultánea (radioquimioterapia).
- Complementaria: pre o postoperatoria para disminuir el riesgo de recidiva local o regional.

- Paliativa: para el control de síntomas de cánceres localmente avanzados e irresecables o de sus metástasis. Busca efecto antiálgicos, decompresivo o hemostático.

Las modalidades de radioterapia son:

- Externa: radiación producida por un generador y dirigida a una región específica del organismo.
- Braquiterapia: radioterapia a corta distancia mediante la inserción de fuentes radiantes en el seno del tumor (intersticial) o en cavidades (endocavitaria).
- Radioterapia metabólica: se administra un isótopo vía oral o endovenosa.

Quimioterapia

- Complementaria: el objetivo es eliminar las metástasis subclínicas en el momento del primer tratamiento. Se debe realizar inmediatamente después del tratamiento local de erradicación.
- Neoadyuvante: previa a la cirugía de extirpación tumoral.
- Alternante: cuando un cáncer presenta dos o más subpoblaciones celulares con distinta sensibilidad a los citostáticos.
- Local o dirigida (intraarterial, intrapleurar, intraperitoneal...).
- Los agentes quimioterápicos³⁷ se clasifican en varios grupos: agentes alquilantes, platino y análogos, como es el cisplatino, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, agentes antimicrotúbulo, etc.

Hormonoterapia

Es un tratamiento paliativo eficaz en cánceres hormonodependientes, como los tumores de mama o próstata. Las modalidades son:

- Terapéutica aditiva: se administran sustancias exógenas que modifican el ambiente tumoral, como estrógenos en cáncer de próstata.
- Terapéutica competitiva: impiden la acción de ciertas sustancias bloqueando la acción de determinados receptores por distintos mecanismos, como antiestrógenos (tamoxifeno), antiandrógenos (ciproterona).

Tratamientos biológicos

Los nuevos tratamientos o tratamientos dirigidos (*targeted therapies*)^{36,39} lo forman un grupo de medicamentos que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral, en lugar de destruir de modo indiscriminado todas las células que se reproducen rápidamente; de esta manera actúan frente al cáncer con un perfil de efectos secundarios más tolerables. Incluidos en estos nuevos tratamientos están las citocinas, bloqueantes de la angiogénesis, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia activa con el desarrollo de vacunas antitumorales y la terapia génica.

Dentro de este último grupo, los procedimientos de **manipulación genética** aplicados al tratamiento del cáncer no sólo han desarrollado virus oncolíticos. Existen otras técnicas que en base a principios génicos se estudian como tratamiento antitumoral, entre ellas la manipulación génica de células de la médula ósea, técnicas que incrementen la respuesta inmune celular, manipulación de ribozimas (biocatalizadores de ARN), empleo de ARN antisentido que actúe en las distintas etapas de transformación del ARN, entre otras. Merece una mención especial la técnica de tratamiento con “gen suicida”, en la que se manipula un gen viral y se inyecta en algunas células tumorales, cuando se expresa ese gen cambia el fenotipo de las células tumorales sensibilizándolas a un fármaco exógeno (se ha llevado a cabo con herpes virus y ganciclovir^{40,41}).

Características clínicas

Tipo de tecnología

Tratamiento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario. No obstante, se apunta en un futuro a la administración ambulatoria, con seguimiento del paciente^{2,23,25}.

Indicaciones

La tecnología en desarrollo se ha utilizado en pacientes diagnosticados de cáncer en estadio avanzado, refractario a tratamientos previos (al menos 3 ciclos de quimioterapia), o de pronóstico sombrío desde el momento del diagnóstico. En general se indica a pacientes en estadios III-IV de la enfermedad, con afectación de ganglios linfáticos y/o metástasis a distancia.

Se ha empleado en tumores que generalmente se diagnostican en fases muy avanzadas o frente a los que no disponemos de tratamientos efectivos, por lo que destacan por un mal pronóstico (supervivencia inferior al 20% a los 5 años)^{36,42-44}:

- **Cáncer colorrectal:** es un cáncer muy frecuente. A pesar de los avances logrados en su tratamiento, más de la mitad de los pacientes mueren por enfermedad metastásica, a la vez que un 25% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Aproximadamente un 65% de los carcinomas colorrectales presentan mutación en p53^{17,36}.
- **Cáncer de páncreas:** a pesar que no tener una alta incidencia en la población, sí presenta una alta mortalidad, dado que generalmente es irreseccable en el momento del diagnóstico, con un comportamiento fulminante por su gran capacidad metastásica y de extensión local al recibir vascularización por la arteria mesentérica, así como debido a la falta de tratamientos eficaces que ayuden a mejorar la supervivencia. En general, menos de un 5% de los enfermos estarán vivos tras 5 años del diagnóstico de su enfermedad^{120,36}.

- **Cáncer hepatobiliar:** el cáncer de hígado y el cáncer de vía biliar se caracterizan por ser tumores localmente agresivos, que una vez fuera del alcance de la resección quirúrgica, son generalmente refractarios a la mayoría de agentes quimioterápicos empleados; otra característica común que destacar es una alta tasa de mutaciones de p53. El carcinoma de vías biliares es un tumor poco frecuente que incluye el colangiocarcinoma (tumor de la vía biliar propiamente) y el tumor de vesícula biliar; la supervivencia media, cuando se ha descartado la cirugía radical, está entre 6 meses y un año. El hígado, junto al pulmón, son los órganos más frecuentemente afectados por metástasis de tumores de otra localización. Como tumor primario en hígado, destaca en frecuencia y malignidad el hepatocarcinoma (80-90%), cuya frecuencia de aparición es muy variable dependiendo del sexo, grupo étnico y región geográfica^{14,36}.
- **Cáncer espinocelular de cabeza y cuello:** el pronóstico de este cáncer resulta desalentador, debido a la progresión local del tumor, que conlleva complicaciones que pueden llevar a la muerte en gran número de pacientes. Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas. En Europa la localización más frecuente es la laringe, seguida de orofaringe, cavidad oral y nasofaringe³⁶. A pesar de un tratamiento intensivo, un 35-55% desarrollan recurrencia local o metástasis a los 2 años, de éstos un 30-40% pueden responder a una combinación de quimioterápicos. Sin embargo, la duración de la respuesta es breve y la supervivencia media es menor de 6 meses²². El 65% de cáncer escamoso de cabeza y cuello se diagnostica en etapas avanzadas³⁰.
- **Melanoma:** presenta una elevada mortalidad relativa, debido a su capacidad de metastatizar rápida y precozmente. En estadio avanzado (IV) el pronóstico es muy malo, siendo la probabilidad de supervivencia a 5 años inferior al 10%^{28,36}.

Número de pacientes

Según el informe de la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC)⁴³, dentro de 20 años, el cáncer en el mundo crecerá un 70% y causará 13,2 millones de muertes, un 72% más que en 2008.

A nivel mundial, destacan en incidencia para ambos sexos el cáncer de mama, próstata, pulmón, colorrectal y vejiga, siendo responsables de la mortalidad por cáncer fundamentalmente el cáncer de pulmón, mama, estómago e hígado⁴⁴.

En España han aumentado las cifras de incidencia y mortalidad respecto al año 2002. En 2008⁴³, se diagnosticaron 196.902 casos nuevos de cáncer (60,7% en hombres y 39,3% en mujeres) y fallecieron por esta causa 104.200 personas (63% hombres y 37% mujeres), siendo las principales causas: pulmón, mama, colorrectal, y próstata.

Determinados tipos de cáncer, por su menor incidencia, no destacan como causa más frecuente de mortalidad, sin embargo, presentan un pronóstico sombrío desde el momento del diagnóstico, por lo que están siendo subsidiarios de investigación con virus oncolíticos:

- **Cáncer colorrectal:** en los países occidentales ocupa el segundo lugar en incidencia, detrás del cáncer de pulmón en el hombre y del cáncer de mama en la mujer¹⁷. Supone, aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres. En España^{36,42} en 2006, el cáncer colorrectal causó el 12% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, constituyendo la segunda localización tumoral en importancia para ambos sexos. Se estima que el número de casos nuevos anuales se aproxima a 22.000 para ambos sexos, con 13.075 defunciones. Estas cifras son menores que las identificadas en el norte de Europa, estando por debajo del promedio.
- **Cáncer de páncreas:** el cáncer de páncreas representa un 1% de las neoplasias que afectan a los hombres y un 2,5% de las neoplasias que afectan a las mujeres. A pesar de la baja incidencia de este tumor, es la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo, representando un 5% de las muertes por cáncer. En España cada año mueren alrededor de 2.400 varones y 2.000 mujeres por esta enfermedad. La edad de diagnóstico está alrededor de los 65-70 años^{20,36}.

- **Cáncer hepatobiliar:** en el contexto de la Unión Europea, España presenta una incidencia de cáncer de hígado de aproximadamente 12 casos por cada 100.000 hombres y 3,5 de cada 100.000 mujeres. La prevalencia es de 3.000 hombres y 1.300 mujeres diagnosticados cada año, viéndose incrementada la frecuencia de hepatocarcinoma en relación con la infección por el virus de la hepatitis C. La edad de aparición habitual en zonas de baja incidencia se sitúa en torno a los 60 años y en las áreas de alto riesgo en los adultos jóvenes. El carcinoma de vías biliares es un tumor poco frecuente, constituye del 2 al 8 % de los tumores malignos del tubo digestivo, siendo tres veces más frecuentes en mujeres y a partir de los 60 años^{14,36}.
- **Cáncer espinocelular de cabeza y cuello:** se considera un tumor infrecuente, representa un 5% de todos los tumores. Afecta fundamentalmente a varones (10:1) a partir de los 50 años, aunque debido al hábito tabáquico la incidencia comienza a aumentar en mujeres^{30,36}.
- **Melanoma:** en nuestro país el melanoma representa el 1,3% y el 2,5% de todos los tumores malignos en varones y mujeres respectivamente, mientras que los valores mundiales son del 2,4% y del 4,9%. En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma. Es una de las neoplasias que más se está incrementando, tanto en jóvenes como en edades más avanzadas, solo superado por el cáncer de hígado y tiroides. En España la tasa de mortalidad por melanoma maligno es de 1,9 por cada 100.000 habitantes^{28,36}.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta 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.

Las enfermedades neoplásicas constituyen la segunda causa de mortalidad tras las enfermedades cardiovasculares en la mayor parte de países desarrollados, y esta tendencia comienza a reproducirse en los menos desarrollados o “en transición”. Se estima que la incidencia mundial del cáncer podría aumentar en un 50% y llegar a 15 millones de nuevos casos en 2020, favorecido por el aumento de supervivencia de los enfermos oncológicos y la mayor esperanza de vida de la población en general⁴⁵.

A pesar de los grandes avances logrados en el tratamiento del cáncer, que han contribuido a la mejora de la supervivencia y la calidad de vida, aún asistimos a situaciones en las que desde el momento del diagnóstico no es posible indicar una alternativa terapéutica con opciones curativas, bien debido a retraso en el diagnóstico o por la propia evolución fulminante de la enfermedad.

Los avances en manipulación genética, que investigan el desarrollo de vectores virales dirigidos selectivamente a destruir las células tumorales, han generado expectativas para aquellos pacientes que se encuentran en situaciones en las que el cáncer resulta incurable. Este tipo de tratamiento puede ser una alternativa prometedora, que acabe incorporándose al arsenal terapéutico frente al cáncer, lo que justifica revisar la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia del tratamiento del cáncer avanzado con virus oncolíticos.

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:

¿Son seguros y eficaces los virus oncolíticos en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado?

Los objetivos específicos se centran en valorar el tratamiento con virus oncolíticos en cuanto a seguridad y eficacia. Para valorar la eficacia se atiende a:

- a. Supervivencia.
- b. Respuesta tumoral.
- c. Progresión de la enfermedad.

Metodología

1.1. Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud. La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados.

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta julio de 2011: 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 (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *Technology Evaluation Centre* (TEC), en *Drug Effectiveness Review Project* (DERP), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov*^a. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials*^b y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^c. Fueron también consultadas las páginas Tripdatabase, Up to Date y *Clinical Evidence*.

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, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *International Agency for Research on Cancer* (IARC), *European Cancer Observatory*, *European Cancer Organization*, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIH), 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.

^a <http://clinicaltrial.gov/>

^b <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

^c <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

1.2. Criterios de selección de los artículos recuperados

Se realizó una primera selección de artículos tras la lectura de título y resumen según los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Los trabajos seleccionados se recuperaron a texto completo para su lectura aplicando de nuevo los criterios señalados para determinar qué artículos serían seleccionados definitivamente para esta revisión.

Criterios de inclusión

- Población: paciente con tumor sólido en estadio avanzado (III-IV).
- Intervención: tratamiento con virus oncolíticos modificados genéticamente.
- Resultados: como medida de resultado estudios que valoren seguridad y/o eficacia del tratamiento medido como supervivencia, reducción del tamaño tumoral, descenso de marcadores tumorales y/o progresión de la enfermedad.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones no sistemáticas, cartas al director, artículos de opinión.
- Estudios *ex vivo*, en animales o modelos matemáticos.
- *Abstracts* a congresos.
- Estudios clínicos en fase I.
- Estudios en los que el tamaño muestral fue menor de 15 participantes.
- Estudios en chino.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Tras realizar una búsqueda sistemática en las bases bibliográficas consultadas se recuperaron 193 artículos, de los que 21 se eliminaron por estar duplicados. Tras la lectura de título y resumen se descartaron 140 artículos por no ajustarse a los criterios de inclusión del estudio. Se leyeron a texto completo 32 documentos de los que se eligieron finalmente 10 de ellos para el análisis (Anexo 2). Además, se utilizaron algunos documentos procedentes de páginas web de instituciones de referencia para la introducción y discusión.

Descripción y calidad de los artículos

Los estudios que se incluyeron fueron trabajos de intervención experimental en series de casos de pacientes con cáncer avanzado.

Los autores hacen referencia a dos fases de experimentación, 7 de los trabajos se identifican en fase II^{14,16,17,22,23,25,28} y 3 en fase I-II^{20,27,30}. Tres de los estudios^{22,27,30} contemplaron una fase previa exploratoria en 1 ó 2 pacientes para determinar la dosis ideal a utilizar en el estudio.

De los 10 trabajos 7 estudiaron vectores adenovirales, 5 con el vector ONIX-015^{14,16,17,20,22}, Nokisalmi *et al.*²³ con ICOVIR-7 y Koski *et al.*²⁵ con DELTA-24. El resto trabajaron con derivados del VHS-1, dos de ellos^{28,30} usaron el ONCOVEX y el trabajo de Geevarghese *et al.*²⁷ el vector NV- 1020.

El 80% de los estudios que se analizaron en esta revisión tuvieron lugar en EE.UU^{14,16,17,20,22,27,28,30} y un 35% de éstos se realizaron en colaboración con Universidades del Reino Unido^{16,28,30}. Dos de los ensayos que se analizaron se desarrollaron en Finlandia^{23,25} y uno de ellos contó con la colaboración del Instituto Catalán de Oncología²³.

Descripción de la población

Los trabajos con ONYX-015 se realizaron en pacientes con cáncer de páncreas irresecable (n=21)²⁰, cáncer colorrectal metastásico (n=18)¹⁷, cáncer escamoso de cabeza y cuello refractario (n=37¹⁶ y n=40²²)

y en tumores hepatobiliares (n=19)¹⁴. Los vectores ICOVIR-7²³ y DELTA-24²⁵ fueron administrados en pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos avanzados, metastásicos y refractarios a tratamiento estándar (n=21 en ambos trabajos).

De los 3 trabajos^{27,28,30} que estudiaron los vectores generados a partir del VHS-1, Geevarghese *et al.*²⁷ valoraron la administración de NV1020 en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis en hígado (n=22) y Harrington *et al.*³⁰ y Senzer *et al.*²⁸ evaluaron el vector ONCOVEX^{GM-CSF} en el cáncer escamoso de cabeza y cuello (n=17) y en pacientes con melanoma metastásico irreseccable (n=50), respectivamente.

En general el número de pacientes incluido en todos los trabajos osciló entre 17 y 50, con una mediana de edad entre 56-67 años; cabe señalar la inclusión en uno de los ensayos²³ de un niño de nueve años. En todos los estudios, se incluyeron pacientes de ambos sexos, siendo generalmente mayor la proporción de hombres a excepción de dos de los trabajos incluidos^{25,28}. Las características de la población participante se resumió en la Tabla 2 y 3.

Los autores que estudiaron el efecto viral en cáncer escamoso de cabeza y cuello excluían la localización nasofaríngea^{16,22,30} y fueron estrictos en la ubicación anatómica del tumor para favorecer la aplicación del tratamiento. Este criterio también se exigió en el estudio sobre melanoma²⁸ señalando como exclusión la proximidad a grandes vasos, médula espinal y vía aérea. Respecto a los tumores hepáticos o aquellos con metástasis en hígado, como fue el caso del cáncer colorrectal o de páncreas, se añadieron como criterios de exclusión antecedentes de coagulopatía^{15,27}, enfermedad hepática intercurrente²⁷ o previa²⁰, estado de portador de hepatitis B¹⁴ o serología positiva para hepatitis B y C¹⁷, hemorragia digestiva alta en las 4 semanas previas y obstrucción duodenal por invasión tumoral²⁰.

La situación clínica de los pacientes fue similar en la mayoría de los trabajos, salvo algunos matices inherentes al tipo de tumor en cada uno de los casos. Los participantes debían contar con el diagnóstico histológico del tipo de tumor, tener las funciones orgánicas básicas conservadas, una puntuación en la escala de Karnofsky^d mayor o igual a 60-70 o en otros casos una puntuación en la escala *Eastern Cooperative Oncologic Group*^{46,47} de 0/1^{14,30} o menor o igual a 3²⁵ (ECOG-WHO^e).

^d Escala que mide la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. La puntuación oscila entre 0 (muerte) y 100 (actividad normal sin signos de enfermedad). La puntuación 70 indica que el paciente es capaz de cuidar de sí mismo, aunque no es capaz de llevar una vida laboral activa.

^e Escala que mide la calidad de vida de los pacientes oncológicos. La puntuación oscila entre 0 (actividad normal sin signos de enfermedad) y 5 (muerte). El grado 1-2 es el equivalente a 70 puntos en la escala Karnofsky

La esperanza de vida de los pacientes debía ser superior o igual a 3–4 meses^{17,20,22,27,28}, si bien en otros trabajos no se especificaron límites al respecto^{14,16,23,30}. En todos los estudios la enfermedad se encontraba en estadio avanzado, por lo que los participantes ya habían sido sometidos a múltiples y variados tratamientos, y en ocasiones, el avance de la enfermedad los situaba fuera del alcance de determinadas terapias, como la resección quirúrgica^{14,16,22}. Algunos ensayos^{14,16,17,22,28} fueron estrictos respecto al tamaño tumoral, con el objetivo de facilitar la administración del tratamiento y su posterior evaluación.

Los criterios de exclusión se explicitaron en todos los trabajos salvo en uno²³. Algunos estudios compartieron una serie de criterios, como son: haberse sometido a tratamiento con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia en las 4 semanas previas^{17,20,27,28}, neoplasia maligna en los 5 años previos^{14,20,27}, enfermedad autoinmune^{28,30} o viral^{17,20,25}, embarazo, lactancia o no emplear un método anticonceptivo adecuado durante y tras el tratamiento viral^{17,20,27,30}.

Fueron motivos de exclusión en algunos casos, determinados porcentajes de ocupación metastásica de algunas estructuras, como pulmón¹⁷, hígado²⁰, cerebro¹⁴ y hueso²⁸. No obstante, Senzer *et al.*²⁸ modificaron sus criterios de exclusión y admitieron participantes con metástasis en cerebro e hígado. Además, durante el reclutamiento, fue identificado un paciente con metástasis óseas, que a pesar de constituir en este trabajo una causa de exclusión fue incluida en el análisis final de resultados.

Tabla 2. Descripción de la población de los estudios con adenovirus serotipo 5

Autor/Año	Vector Tipo de Tumor N	Edad mediana (rango) % hombres	Estado funcional*	Características del tumor	Tratamientos previos	Aspectos bioquímicos
Khuri 2000¹⁸	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N=37	63 (22-78) 86%	Karnofsky - 90-100 = 35% - 70-80 = 65%	Tamaño tumoral (cm) diámetro máximo medio 3,8 (rango 1,0-10,5) Localización recurrencia: - lengua: n=6 - cervical: n=13 - naso-orofaríngea: n=8 - supraclavicular: n=3 - facial: n=1 - otra: n=6	- cirugía: 94% - RT: 89% - QT: 5% (89% ≥2 reg)	Ac neutralizantes: 34% <1:20 56% ≥1:20 indeterminado en 1
Hecht 2003²⁰	ONYX-015 Páncreas N= 21	63 (34-78) 57%	Karnofsky: media 90 (rango 60-100)	Estadio tumoral: - III: 48% - IV: 52%	QT: - gemcitabina 29% - otro 10% - ninguno 62%	No datos
Hamid 2003¹⁷	ONYX-015 Colorrectal N= 18	67 (41-74) 72%	Karnofsky - 90-100 = 67% - 70-80 = 33%	Metástasis: - hígado en 16 (89%) - pulmón en 9 (50%) - varios en 13 (72%)	- cirugía (mx) 11% - QT 1-2 reg 22% - QT 3-5 reg 78% - RT 22%	CEA: 22% <50 ng/ml 72% >50 ng/ml
Makower 2003¹⁴	ONYX-015 Hepatobiliar N= 19	60 (34-78) 52,6%	ECOG - 0 = 25% - 1 = 75%	Localización: - 9 colangiocarcinoma - 5 carcinoma de vesícula - 5 carcinoma hepatocelular - 1 carcinoma de ampolla de vater.	QT: - 0 ciclos: 12/19 - 1 ciclo: 6/19 - 2 ciclos: 2/19	

Tabla 2. Descripción de la población de los estudios con adenovirus serotipo 5 (Continuación)

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Edad mediana (rango) % hombres	Estado funcional*	Características del tumor	Tratamientos previos	Aspectos bioquímicos
Nemunaitis 2010²²	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N= 40	Régimen estándar (n=30): 58 (39-74) 77%	Karnofsky - 90-100 = 54% - 70-80 = 46%	Localización recurrencia: - laringea: 13% - lengua: 7% - cervical: 57% - otra: 23% Tamaño tumoral (cm): media de: - área máxima 12,76 (rango:1,56-38,50) - diámetro máximo: 3,4 (rango:1-8,4)	- cirugía: 70% - RT: 93% - QT: 63% (90% ≥2reg)	Ac neutralizantes: 47% <1:20 53% ≥1:20 Estado de p53: - mutación 40% - salvaje 37% - indeterminado 23% CD4: 334;22† (79,24-1.318,05)
		Régimen hiperfraccionado (n=10): 70 (49-78) 80%	Karnofsky - 90-100 = 20% - 70-80 = 80%	Localización recurrencia: - laringea: 20% - cervical: 10% - Otra: 70% Tamaño tumoral(cm): media de: - área máxima 10,99 (rango:1,1-69) - diámetro máximo: 3,85 (rango:0,9-7)	- cirugía: 70% - RT: 100% - QT: 60% (80% ≥2reg)	Ac neutralizantes: 22% <1:20 78% ≥1:20 Estado de p53: - mutación 60% - salvaje 20% - indeterminado 20% CD4 294: (rango 188-789)
Koski 2010²⁵	DELTA-24 Tumores sólidos N=21	63 (17-78) 47,6%	WHC: mediana 1 (rango 0-3)	Tipo de tumor: - 4 cáncer de ovario - 3 sarcomas - 3 páncreas - 3 melanoma - 2 colorrectal - 1 vesícula - 1 colangiocarcinoma - 1 escamoso de cabeza y cuello - 1 pulmón no "oat cell" - 1 mesotelioma - 1 próstata - 1 útero	- cirugía: 71,4% - RT: 23,8% - QT: 100% (mediana 3 reg/paciente)	Ac neutralizantes: - negativos o mínimo = 12 - nivel bajo = 9 - nivel alto = 0

Tabla 2. Descripción de la población de los estudios con adenovirus serotipo 5 (Continuación)

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Edad mediana (rango) % hombres	Estado funcional*	Características del tumor	Tratamientos previos	Aspectos bioquímicos
Nokisalmi 2010²³	ICOVIR-7 Tumores sólidos N=21	56 (9-68) 47,6%	WHO: - 0= 5% - 1 =57% - 2=24% - 3=14%	Tipo de tumor: - 4 escamoso de cabeza y cuello - 3 mama - 3 páncreas - 3 ovario - 2 colon - 1 vejiga - 1 colangiocarcinoma - 1 gástrico - 1 próstata - 1 leiomiomasarcoma - 1 tumor de Wilms	- cirugía: 81% - RT: 67% - QT: 10% (mediana 5 reg/paciente) - trasplante células madre autólogas: 5%	No datos

CEA: Antígeno carcinoembrionario; mx: metástasis; reg: regímenes de tratamiento; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

* Escalas Estado funcional: ECOG(puntuación 0-5)^{46,47}; WHO performance score (puntuación 0-5); Karnofsky (puntuación 0-100)⁴⁸.
† valor medio y rango.

Tabla 3. Descripción de la población de los estudios con VHS-1

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Edad mediana (rango) % hombres	Estado funcional*	Características del tumor	Tratamientos previos	Otros
Geevarghese 2010 ²⁷	NV1020 Colorrectal con metástasis hepáticas N=22	60 (39-79) 73%	Karnofsky ≥ 90 en 21 (96%)	Metástasis pulmonares en 8 (36%)	QT: mediana 4 regímenes (rango 1-8)	CEA: mediana de 24 ng/ml (rango 2-2806) Tiempo desde el diagnóstico del primario: 19 meses (rango 5-51)
Senzer 2005 ²⁸	ONCOVEX Melanoma N=50	62 (34-88) 44%	ECOG - 0 = 62% - 1 = 38%	Estadio tumoral: - III: 20% - IV: 80%	- QT: 50% - inmunoterapia: 44% - otros: 12% (imiquimod, crioterapia) - ninguno: 26% (excluye RT y cirugía) Número de tratamientos: - 26% con 1 - 16% con 2 - 32% con ≥ 3	Ac neutralizantes: 26% seronegativo 72% seropositivos 1 indeterminado
Harrington 2010 ³⁰	ONCOVEX Escamoso cabeza-cuello N=17	58 (41-74) 88%	ECOG - 0 = 64,7% - 1 = 35,3%	Estadio tumoral: - III en 1 paciente (6%) - IV en 16 (94%) Localización: - 13 orofaríngeo - 2 supraglóticos - 2 hipofaríngeos.		

CEA: Antígeno carcinoembrionario; RT: radioterapia, QT: quimioterapia.

* Escalas Estado funcional: ECOG (puntuación 0-5)^{46,47}; Karnofsky (puntuación 0-100)⁴⁸.

Descripción de la intervención

Vectores desarrollados a partir de adenovirus serotipo 5

ONYX-015 (dl1520)

De los cinco trabajos que estudiaron el vector viral ONYX-015, tres de ellos lo combinaron con quimioterapia^{16,17,20}. Los otros dos estudios lo administraron sin combinarlo con otros tratamientos^{14,22}.

Vía de administración: la inyección intratumoral se usó en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello^{16,22}, en pacientes con cáncer de páncreas²⁰ (ayudado por ecoendoscopia) y en pacientes con tumores hepatobiliares¹⁴. En el estudio sobre cáncer colorrectal metastásico¹⁷ se administró el tratamiento mediante perfusión intravenosa.

Dosis: Khuri *et al.*¹⁶ emplearon 1×10^{10} PFU, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico¹⁷ se usó 2×10^{12} partículas virales y 2×10^{11} partículas virales en cáncer de páncreas²⁰. Los pacientes con tumores hepatobiliares¹⁴ recibieron dosis desde 6×10^9 PFU a 3×10^{10} PFU, según el tamaño del tumor (generalmente la dosis fue un tercio del volumen tumoral, así lesiones de 2 cm reciben 1 inyección y lesiones mayores de 4 cm 3 inyecciones) y en el caso de pacientes que presentaban ascitis maligna la inyección fue intraperitoneal a dosis de 1×10^{10} PFU (4 pacientes). Nemunaitis *et al.*²² compararon dos regímenes de administración de ONYX-015, una pauta estándar a dosis de 10^{10} partículas virales y un régimen hiperfraccionado cuadruplicando la dosis anterior.

Pauta de administración: Khuri *et al.*¹⁶ emplearon inyecciones diarias durante 5 días consecutivos, los pacientes con cáncer colorrectal metastásico¹⁷ recibieron tratamiento los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días (6 ciclos) y pacientes con cáncer de páncreas²⁰ fueron tratados semanalmente durante 8 semanas. Makower *et al.*¹⁴ administraron el tratamiento en sala de radiología guiado por tomografía computarizada a intervalos de 3 semanas. Nemunaitis *et al.*²² trataron a los pacientes durante cinco días consecutivos (ciclos de 21 días) y usaron una inyección diaria en la pauta estándar (70 ciclos) y dos inyecciones al día en pauta hiperfraccionada (127 ciclos), distribuida en 5 secciones en las que se dividió el tumor.

Combinación con otros tratamientos: Khuri *et al.*¹⁶ combinaron el tratamiento experimental administrando el primer día cisplatino a dosis de 80 mg/m^2 y los 5 días siguientes 5-fluouracilo a dosis de $800 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (la dosis fue de 1000 mg , en caso de que el paciente recibiera tratamiento

radioterápico). En el estudio sobre cáncer colorrectal¹⁷ todos los pacientes recibieron quimioterapia con 5-fluouracilo y un 78% recibió al menos tres regímenes quimioterápicos, combinando también irinotecan (89%) y/o oxalipaltino (67%). Hecht *et al.*²⁰ combinaron las últimas cuatro semanas el tratamiento viral con gemcitabina a dosis de 1000mg/m².

Makower *et al.*¹⁴ en cáncer hepatobiliar y Nemunaitis *et al.*²² en cáncer escamoso de cabeza y cuello no combinaron el vector viral con otros tratamientos antitumorales.

En los pacientes con tumores hepatobiliares¹⁴ se planteó la administración de cobertura antibiótica profiláctica para prevenir la formación de abscesos en la zona de inyección. A los primeros 8 pacientes se les indicó el día previo al tratamiento viral y en las 24 horas posteriores cobertura con eritromicina y kanamicina vía oral. Además recibieron ticarcilina/clavulánico y gentamicina intravenosa desde el día previo, continuando una semana tras el tratamiento viral. Finalmente el protocolo fue modificado eliminándose dicha profilaxis y los pacientes restantes recibieron antibiótico tan solo en el caso de signos infecciosos. (Tabla 4).

ICOVIR-7 y DELTA-24

Vía de administración: en principio se indicó la administración vía intratumoral guiada por ultrasonidos, si no era posible esta vía se usó la vía intravenosa para el vector ICOVIR-7²³, lo que ocurrió en 3 participantes. Además, en este trabajo al menos una quinta parte de la preparación viral se inyectó intravenosa en todos los participantes. En el estudio de Koski *et al.*²⁵, el vector DELTA-24 se administró mediante inyección intracavitaria en el caso de tumores intrapleurales o intraperitoneales (3 pacientes).

Dosis: generalmente el virus se presentó en suspensión de 10ml y una vez seleccionada la zona a inyectar se distribuyó dicho volumen en la masa tumoral. El rango de dosis se fue incrementando en grupos de pacientes en función de la tolerancia al fármaco y varió en el caso de ICOVIR-7²³ desde 2×10^{10} hasta 1×10^{12} partículas virales, mientras que con el vector DELTA-24²⁵ se administraron dosis de 1×10^{11} , 2×10^{11} , 3×10^{11} y 4×10^{11} partículas virales, excepto en el primer participante, al que se le administró una dosis de 8×10^{10} .

Pauta de administración: ambos vectores se evaluaron ante un conjunto de tumores sólidos administrándose en una sola ronda de tratamiento.

Combinación con otros tratamientos: Para reducir la actividad de las células T reguladoras se administró, si no había contraindicación, 50mg/día vía oral de ciclofosfamida metronómica (administración continua a baja dosis) en el caso del estudio con DELTA-24²⁵. Nokisalmi *et al.*²³

también contemplaron la administración de ciclofosfamida, aunque no se generalizó para todos los pacientes. Los participantes fueron monitorizados 24 horas en el hospital y durante 4 semanas en régimen ambulatorio.

Vectores desarrollados a partir de virus herpes simple tipo 1

ONCOVEX^{GM-CSF}(JS1/34.5-/47-/GM-CSF)

Vía de administración: se administró en inyección intratumoral en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello³⁰ y en pacientes con melanoma²⁸.

Dosis: Harrington *et al.*³⁰ utilizaron dosis desde 10^6 a 10^8 PFU/ml. Los pacientes con melanoma²⁸ recibieron un máximo de 4ml de 10^8 PFU/ml.

Pauta de administración: en el trabajo sobre cáncer escamoso de cabeza y cuello³⁰, cuatro cohortes (n=4, n=4, n=4, n=5) recibieron hasta 4 inyecciones administradas con un intervalo de 3 semanas entre ellas (días 1-22-43-64) y se determinó la finalización del tratamiento en caso de remisión en el que el tumor fuera inapreciable. Los pacientes con melanoma²⁸ recibieron inyecciones cada 2 semanas hasta un máximo de 24 tratamientos, siempre que tras la octava dosis se constatará actividad biológica (mejoría o estabilización de la enfermedad). En cada visita se trató un máximo de 10 localizaciones tumorales, administrando diferentes dosis del vector viral según el tamaño (tumores de 0,5-1,5 cm recibieron inyección de 0,5 ml; 1,5-2,5 cm recibieron 1 ml; >2,5 cm 2 ml).

Combinación con otros tratamientos: Harrington *et al.*³⁰ combinó cada inyección con radioterapia (administrada momentos antes) y quimioterapia con cisplatino (posterior a la inyección). En el estudio sobre melanoma²⁸, el virus oncolítico no se administró en combinación con otros tratamientos.

NV-1020

Vía de administración: en pacientes con cáncer colorrectal metastásico²⁷ se utilizó infusión en la arteria hepática a través de catéter transfemoral bajo guía fluoroscópica (10 minutos). En caso de pacientes que portaran bomba de infusión hepática la administración fue *in situ*.

Dosis: 1×10^8 PFU, dosis óptima biológica que fue determinada en una fase previa del estudio.

Pauta de administración: el virus diluido en solución salina se administró en 4 dosis fija semanales.

Combinación con otros tratamientos: Aproximadamente 1 semana tras la cuarta infusión viral los pacientes comenzaron 2 ciclos de quimioterapia adicional (100% 5-fluouracilo y 50% oxaliplatino e irinotecan) y/o un tratamiento biológico (86% un tratamiento y 24% recibieron dos o más tratamientos) seleccionado por el investigador según la situación del paciente. El 29% de participantes habían sido sometidos a tratamiento de las metástasis hepáticas con ablación por radiofrecuencia²⁷. (Tabla 5).

Tabla 4. Descripción de la intervención con vectores derivados de adenovirus serotipo 5

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Vía de administración y dosis	Pauta de tratamiento	Combinación con otros tratamientos
Khuri 2000¹⁶	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N=37	Inyección intratumoral - dosis: 1×10^{10} PFU/ día durante 5 días consecutivos	Intervalo de tratamiento: 3 semanas	QT desde día 1 Cisplatino: 80 mg/m ² (día 1) 5-Fluoracilo: 800-1000 (si RT) mg/m ² /día (día 1-2-3-4-5)
Hecht 2003²⁰	ONYX-015 Páncreas N= 21	Inyección intratumoral ecoendoscópica (días: 1-5-8-15-36-43-50-57) - dosis: - fase I (n=3) 2×10^{10} VP - fase II (n=18) 2×10^{11} VP	Intervalo de tratamiento: 1 semana Tratamientos recibidos: 8	QT: Gemcitabina (1000mg/m ²) (días 96-43-50-57)
Hamid 2003¹⁷	ONYX-015 Colorrectal N=18	Intravenoso - dosis: 2×10^{12} VP en perfusión 2 semanas	Intervalo de tratamiento: 2 semanas (días 1-15 de ciclo de 28 días) Tratamientos recibidos: 6	QT 100% 5- Fluoracilo 89% Irinotecan 67% Oxaliplatino 78% al <3 regímenes
Makower 2003¹⁴	ONYX-015 Hepatobiliar N=19	Intratumoral - dosis: n=2-→ 6×10^9 PFU n=17-→ 1×10^{10} PFU (máximo de 3×10^{10} PFU)	Intervalo de tratamiento: 3 semanas	Profilaxis antibiótica oral e intravenosa (n=8)
Nemunaitis 2001²²	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N= 40	ESTANDAR (n=30) - 1 inyección /día, 5 días consecutivos - dosis: 10^{10} PFU HIPERFRACCIONADO (n=10) - 2 inyección /día, 5 días consecutivos - dosis: 4×10^{10} PFU	Intervalo de tratamiento: 3 semanas Tratamientos recibidos - estándar: 70 - hiperfraccionado: 27	NP
Koski 2010²⁵	DELTA-24 Tumores sólidos N=21	1 dosis intratumoral 1/5 de dosis intravenoso Rango de dosis: 2×10^{11} , 3×10^{11} , 4×10^{11} , con dosis de inicio 10^{10} VP	1 dosis	Ciclofosfamida metronómica (50mg/día) oral
Nokisalmi 2010²³	ICOVIR-7 Tumores sólidos N=21	1 dosis intratumoral Rango de dosis: 2×10^{10} a 1×10^{11} VP	1 dosis	Ciclofosfamida (50mg/día) oral

NP: no presenta; PFU: unidades formadoras de placas (1placa = 20 unidades formadoras de partículas); VP: partículas virales; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

Tabla 5. Descripción de la intervención con vectores derivados de VHS-1					
Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Vía de administración y dosis	Pauta de tratamiento	Combinación	Cointervención
Geevarghese 2010 ²⁷	NV1020 Colorrectal con metástasis hepática N=22	Infusión(10 min) arteria hepática 4 dosis fijas Fase I: - 1ª Cohorte (n=3): 3x 10 ⁶ PFU - 2ª Cohorte (n=3): 1x 10 ⁷ PFU - 3ª Cohorte (n=4): 3x 10 ⁷ PFU - 4ª Cohorte (n=3): 1x 10 ⁸ PFU Fase II (n=19): 1x 10 ⁸ PFU Análisis ODB (n=22): 1x 10 ⁸ PFU	Intervalo de tratamiento: 1 semana Tratamientos recibidos: 4	Tras la 4ª infusión viral inician 2 ciclos de QT y/o tratamiento dirigido QT - 100% 5-Fluouracilo - 50% oxaliplatino e irinotecan Otros - 86% 1 tratamiento dirigido - 24% ≥2 de tipo biológico	29% ablación por radiofrecuencia
Senzer 2009 ²⁸	ONCOVEX Melanoma N=50	1ª Inyección intratumoral de máximo 4ml de 10 ⁶ PFU/ml 2ª 3 semanas después máximo 4ml de 10 ⁶ PFU/ml	Intervalo de tratamiento: 2 semanas Tratamientos recibidos: máximo 24	NP	77% ≥ 1 tratamiento no quirúrgico (incluye dacarbazina/ temozolamida e IL-2)
Harrington 2010 ²⁹	ONCOVEX Escamoso cabe- za-cuello N=17	Inyección intratumoral en ganglios linfáticos malignizados combinado con QT 4 inyecciones días: 1-22-43-64 - 1ª Cohorte (n=4): 10 ⁶ -10 ⁶ -10 ⁶ -10 ⁶ PFU /ml - 2ª Cohorte (n=4): 10 ⁶ -10 ⁷ -10 ⁷ -10 ⁷ PFU /ml - 3ª Cohorte (n=4): 10 ⁶ -10 ⁶ -10 ⁶ -10 ⁶ PFU /ml - 4ª Cohorte (n=5): 10 ⁶ -10 ⁶ -10 ⁶ -10 ⁶ PFU /ml	Intervalo de tratamiento: 3 semanas Tratamientos recibidos: 4	QUIMIOTERAPIA 1ª RT 70 Gy/35 fracciones (7 semanas) 2ª inyección viral 3ª QT días 1-22-43: Cisplatino 100 mg/m ²	100% cirugía; disección cuello radical/ modificada 4 semanas tras última inyección

PFU: unidades formadoras de placas (1 placa= 20 unidades formadoras de partículas); VP: partículas virales; NP: no presenta; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; IL-2: interleuquina 2; ODB: dosis óptima biológica.

Descripción de las medidas de resultado

Supervivencia

La supervivencia se analizó en 8 de los trabajos incluidos en esta revisión^{16,20,22,23,25,27,28,30}, 6 de ellos explicitaron haber realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier^{16,22,25,27,28,30}. Los resultados se expresaron como:

- Supervivencia mediana en meses^{16,20,22,27,28}.
- Porcentaje de supervivencia a los 6^{20,25,27}, 9²³ y 12 meses^{16,27,28}.
- Porcentaje de supervivencia global, supervivencia de la enfermedad y supervivencia libre de recaída tras el seguimiento³⁰.

El tiempo de seguimiento no se definió en el trabajo de Koski *et al*²⁵, dos de los estudios^{16,17} establecieron 5-6 meses y el resto^{14,17,20,22,23,27,28,30} entre 12 y 24 meses de seguimiento.

Respuesta tumoral

Criterios RECIST

Como valoración global de la respuesta tumoral al tratamiento experimental en todos los estudios se emplearon los criterios RECIST⁴⁷⁻⁴⁹ (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) que engloban los resultados de las pruebas de imagen para la medición del tamaño tumoral en lesiones diana y no diana y el posible movimiento de marcadores tumorales en algunos tipos de tumores. Cada uno de los estudios, en función del momento de su desarrollo emplearon alguna de las 3 versiones de estos criterios de valoración de respuesta al tratamiento oncológico (criterios OMS-1979, RECIST-2000, RECIST-2009.v1.1) (Anexo 3). En los trabajos incluidos en esta revisión se respetó dicha clasificación, si bien algunos autores matizaron determinados rangos de respuesta según el tipo tumoral (Tabla 6). El resultado se expuso como tasa de control de la enfermedad, calculado como la suma de pacientes que presentaron respuesta parcial, respuesta completa, respuesta menor y pacientes con enfermedad estable, entre el total de pacientes incluidos en el estudio.

Criterios Choi⁵⁰

Nokisalmi *et al.*²³ valoraron también la respuesta tumoral en tumores sólidos aplicando los criterios Choi, que incorporan a la valoración del tamaño tumoral por imagen algunas modificaciones en tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) junto con la evaluación de la densidad del tumor.

Tamaño tumoral por imagen⁵¹

Los cambios en el tamaño del tumor como respuesta al tratamiento viral se evaluaron mayoritariamente mediante medidas seriadas de la masa tumoral por distintas pruebas de imagen, mayoritariamente TC. Algunos investigadores^{20,27} especificaron el empleo de los criterios OMS⁵² para valorar los resultados obtenidos mediante TC. En dos de los trabajos que estudiaron pacientes con cáncer escamosos de cabeza y cuello^{16,22}, las lesiones superficiales se evaluaron por examen físico cada 3 semanas y las lesiones profundas cada 6 semanas mediante pruebas de imagen, empleando como medida del tumor el área trasversal; este intervalo se amplió a 8 semanas cuando finalizó la administración del tratamiento experimental. Harrington *et al.*³⁰, que también trabajaron este tipo de cáncer, establecieron su evaluación mediante TC al inicio del estudio y cada 3 semanas.

La TC también se utilizó para medir tumores hepatobiliares¹⁴ y cáncer colorrectal metastático¹⁷ con intervalos de 4 semanas, empleando como medida la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles. En tumores sólidos^{23,25} la evaluación se realizó previa al tratamiento viral y 6-8 semanas tras el mismo^{23,25}.

Junto a la tomografía computarizada y de modo complementario se emplearon para valorar el tamaño tumoral otras técnicas de imagen, entre las que destacan la RM^{16,22,23}, ultrasonidos²⁸ y la tomografía por emisión de positrones (PET)^{17,27,28}.

Marcadores tumorales

Se emplearon en cuatro de los trabajos incluidos^{14,17,23,25}. Makower *et al.*¹⁴ definieron respuesta en marcadores tumorales (CEA, CA19-9, CA125, α FP) como una reducción del 50% en al menos un marcador tumoral sérico, asociado a estabilización radiográfica de la enfermedad y mejora del estado funcional. Nokisalmi *et al.*²³ valoraron el descenso de marcadores (CEA, CA15-3, CA19-9, CEA12-5) en relación a la respuesta tumoral. En pacientes con cáncer colorrectal¹⁷ se estudió el nivel del antígeno

carcinoembrionario (CEA) al inicio del estudio y se valoró el porcentaje de cambio tras el tratamiento. Koski *et al.*²⁵ valoraron la respuesta de marcadores (CA12-5, CA19-9) utilizando los mismos porcentajes que en la valoración del tamaño tumoral.

Tiempo hasta la progresión

Lo analizaron 4 de los trabajos^{16,20,22,27}, tres de ellos especificaron valorarlo mediante análisis de Kaplan-Meier^{16,22,27}. Se informó sobre:

- Mediana de tiempo hasta la progresión^{20,22,27}.
- Porcentaje de progresión a los 6 meses^{16,20,27} y un año²⁷.

Los tiempos de seguimiento fueron 6, 12 y 14 meses^{16,20,22,27}.

Tabla 6. Medidas de resultado utilizadas en los estudios con vectores derivados de adenovirus serotipo 5						
Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Respuesta Tumoral			Supervivencia	Progresión Tumor
		Tamaño tumoral	Criterios RECIST	Otros		
Khuri 2000 ¹⁶	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N=37	- tumores superficiales: examen físico cada 3 semanas - lesiones profundas: estudio de imagen cada 6 semanas, TC, RM	CR: desaparición completa de la masa tumoral medida PR: disminución del área transversal en un 50-100% SD: disminución tumoral < 50% y aumento < 25% PD: aumento área tumoral > 25% respecto al inicio	NV	- % a los 12 meses - Mediana	% a los 6 meses
Hecht 2003 ²⁰	ONYX-015 Páncreas N = 21	- TC días 35-63 y cada 6-8 semanas o hasta progresión de la enfermedad		Criterios WHO	- % a los 6 meses - % a los 12 meses - Mediana	Tiempo hasta la progresión (mediana)
Hamid 2003 ¹⁷	ONYX-015 Cáncer colorrectal mx. N=18	- TC cada 2 ciclos de tratamiento	CR: desaparición completa de enfermedad. PR: reducción $\geq 50\%$ en producto de diámetros perpendiculares de lesiones medibles PD: incremento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros medibles SD: no cumple criterios de CR, PR, o PD	Marcadores tumorales: CEA	NV	NV
Makower 2003 ¹⁴	ONYX-015 Hepatobiliar N=19	- TC cada 6 semanas	CR: no evidencia radiológica del tumor, estabilización de marcadores y mejora estado funcional PR: reducción $\geq 50\%$ en el producto de los diámetros perpendiculares de las lesiones medibles PD: incremento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros medibles SD: no CR, PR, PD.	Marcadores tumorales: cada 6 semanas (CEA, CA19-9, CA125, α FP) [†]	NV	NV

Tabla 6. Medidas de resultado utilizadas en los estudios con vectores derivados de adenovirus serotipo 5 (Continuación)

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Tamaño tumoral	Respuesta Tumoral		Supervivencia	Progresión Tumor
			Criterios RECIST	Otros		
Nemunaitis 2001²²	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N= 40	- examen físico cada 3 semanas - estudio de imagen cada 6 semanas, TC, RM	CR: desaparición completa de tumor evaluable PR: reducción $\geq 50\%$ y $<100\%$ área trasversal de tumor no necrótico MR: reducción $\geq 25\%$ y $<50\%$ área trasversal de tumor no necrótico PD: aumento del área del tumor no necrótico $\geq 25\%$ SD: reducción $< 25\%$ y aumento del área $<25\%$	NV	Media	Tiempo hasta la progresión (mediana)
Koski 2010²⁵	DELTA-24 Tumores sólidos N=21	- TC contraste previo y 2 meses tras tratamiento	CR: tumor indetectable PR: reducción $\geq 30\%$ en suma de diámetros tumoriales MR: reducción $< 30\%$ y $> 20\%$ PD: $\geq 20\%$ incremento tumoral SD: ni reducción ni aumento	Marcadores tumorales: CA12-5, CA19-9	- % a los 6 meses - % a los 12 meses	NV
Nokisalmi 2010²³	ICOVIR-7 Tumores sólidos N=21	- TC, RM previo tratamiento y hasta 6 semanas des- pués	CR: tumor indetectable PR: reducción $\geq 50\%$ MR: 10-30% reducción del tamaño de la lesión PD: $\geq 25\%$ incremento tumoral SD: reducción $<50\%$ o incremento $<25\%$	Marcadores tumorales: CEA, CA15-3, CA19-9, CEA12-5. Densidad tumoral	% a los 9 meses	NV

CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; MR: respuesta mínima; SD: enfermedad estable; PD: progresión de la enfermedad; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; NV: resultado no valorado en el estudio.

†: valora la reducción del 50% en al menos un marcador elevado pretratamiento.

Tabla 7. Medidas de resultado utilizadas en los estudios con vectores derivados de VHS-1

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Respuesta Tumoral		Supervivencia	Progresión Tumor
		Tamaño tumoral	Criterios RECIST		
Geevarghese 2010 ²⁷	NV1020 Colorrectal con metástasis hepáticas N=22	- TC (criterios OMS ²⁵), PET - Revisión ciega por 3 expertos indepen- dientes	CR: tumor indetectable PR: reducción \geq 50% MR: reducción <50% del tamaño de la lesión PD: \geq 25% incremento tumoral SD: reducción <50% o incremento <25% valora la suma de todas las lesiones hepáticas medibles	- % a los 6 meses - % a los 12 meses - Mediana	- % a los 6 meses - % a los 12 meses - Tiempo hasta la progresión (mediana)
Senzer 2009 ²⁸	ONCOVEX Melanoma N=50	- Evaluación clínica, TC - Biopsia	CR: tumor indetectable MR: reducción <50% del tamaño de la lesión PD: \geq 25% incremento tumoral SD: reducción <50% o incremento <25% PR: reducción carga tumoral \geq 30% respecto a inicio (suma del diámetro mayor de todas las lesiones)	- % a los 12 meses - Mediana	NV
Harrington 2010 ³⁰	ONCOVEX Escamoso de cabeza y cuello N=17	- TC contraste, al inicio y 3 semanas pre-post CRT	Versión no especificada	- % Global - % Específica del cáncer - % Libre de recaída	NV

CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; MR: respuesta mínima; SD: enfermedad estable; PD: progresión de la enfermedad; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; NV: resultado no valorado en el estudio; CRT: quimiorradioterapia.

Evaluación de la calidad de los estudios

Los trabajos que se han incluido en esta revisión describieron una intervención experimental en series de casos de pacientes con cáncer avanzado.

Las series de casos representan el grado más bajo de evidencia. Al no contar con grupo control, la efectividad de este tratamiento no puede ser determinada de manera definitiva hasta que no se realicen estudios en los que se comparen las opciones establecidas actualmente con la terapia con virus oncolíticos.

No obstante, entre los trabajos revisados algunos investigadores realizaron diversas comparaciones: Nemunaitis et al.²² compararon dos regímenes de administración del virus, describiendo la respuesta en ambas pautas y de manera global, si bien los grupos no fueron comparables. Otro estudio que analizó ONYX-015 en cáncer escamoso de cabeza y cuello¹⁶ estableció un control interno seleccionando 11 pacientes, a los que se siguieron tumores no inyectados, para comparar con los que sí fueron tratados. En este caso los autores afirmaron que no se encontraron diferencias en cuanto a supervivencia, progresión de la enfermedad, tamaño tumoral, marcadores o respuesta entre los tumores inyectados y no inyectados.

Los estudios presentaron las siguientes características metodológicas:

Validez interna

- **Heterogeneidad en la intervención y cointervenciones:** la intervención experimental, a excepción de aquellos trabajos que emplearon una única dosis^{23,25} se administró con disparidad según los participantes se incorporaban al estudio^{23,27,28}. Los tratamientos concomitantes fueron numerosos y variados (RT, QT, cirugía, antibióticos, anticuerpos monoclonales), determinados por la situación de los pacientes. Esto dificultó la identificación clara del papel de la intervención experimental en la valoración de la respuesta. Estas intervenciones fueron descritas de manera detallada en cada caso. Además, dos trabajos^{14,20} describieron cambios en el manejo de los pacientes respecto al protocolo inicial, dificultando así el mantenimiento de la homogeneidad en la administración del tratamiento²⁰ y de las cointervenciones.
- **Pérdidas:** únicamente el estudio que valoró el virus DELTA-24²⁵ no sufrió pérdidas en el seguimiento. Se informó sobre las causas de las pérdidas en todos los trabajos a excepción del estudio que evaluó ICOVIR-7²³. El estudio que mayor número de pérdidas notificó fue el que evaluó el vector NV-1020²⁷ con un 40%.

Con ONYX-015 las pérdidas oscilaron entre el 5%²⁰ y 21%¹⁴ y con ONCOVEX fueron del 16%²⁸ y 12%³⁰. En su mayoría los autores relacionaron las pérdidas con el avance de la enfermedad. Las causas de abandono fueron fallecimiento, toxicidad, pauta incompleta y resultados no interpretables. (Tabla 8).

- **Análisis de resultados:**

- Análisis por intención de tratar: los resultados sobre respuesta tumoral fueron analizados por protocolo en tres de los estudios^{14,22,23}, los demás incluyeron a todos los participantes en el análisis por intención de tratar. En la presentación de resultados de esta revisión se ha recalculado la tasa de respuesta considerando todos los pacientes inicialmente incluidos para lograr mayor uniformidad y facilitar la lectura de los resultados.
 - Medidas de resultados subrogadas: hubo 3 trabajos que no estudiaron la supervivencia^{14,17,23} y otros^{16,25} no tuvieron en cuenta a todos los pacientes en determinados resultados (marcadores, título de anticuerpos, carga viral, etc.) justificado por la dificultad de obtención de muestras.
 - Lectura cegada de las medidas de resultado: no se ofreció una exposición clara sobre cómo se evaluaron las pruebas de imagen y la respuesta, a excepción de dos trabajos^{22,27} que señalaron que sus resultados fueron sometidos a evaluación ciega por profesionales externos al grupo investigador, aunque se desconoce si manejaron la información clínica. En cualquier caso, en todos los estudios la valoración de las pruebas de imagen se realizó mediante técnicas subjetivas, y el cegamiento habría sido más útil en caso de comparación con tratamiento estándar.
- **Seguimiento:** el tiempo de seguimiento de los pacientes no se especificó en uno los estudios²⁵. Salvo en los trabajo de Khuri *et al.*¹⁶ y Hamid *et al.*¹⁷ en los que se limitó a 5-6 meses, los restantes^{14,20,22,23,27,28,30} establecieron un seguimiento extendido entre 12 y 24 meses, que dado el avance de la enfermedad cuando los pacientes se incorporan al estudio podría considerarse aceptable para valorar la supervivencia. El manejo de los pacientes fue estrecho durante el tiempo de realización del estudio con controles semanales y mensuales, y una vez finalizada la intervención el seguimiento se amplió con un control más laxo mediante llamadas telefónicas, o bien a demanda según el avance de la enfermedad.

Validez externa

- Todos los estudios contaron con un número de participantes muy limitado.
- La heterogeneidad de la población seleccionada, en cuanto a la diversidad de tipos tumorales, mayor en algunos de los trabajos^{23,25} junto al empleo de unos criterios de inclusión estrictos en relación a la situación clínica dificultó la generalización de los resultados obtenidos limitando su aplicabilidad.
- Aún cuando la valoración de la respuesta en todos los trabajos se basó en el empleo de los criterios RECIST, hubo modificaciones justificadas por el momento de desarrollo de los estudios y el tipo de tumor, que dificultarían la comparación de resultados. Otras medidas de evaluación de la intervención también se expresaron de manera heterogénea.

Tabla 8. Pérdidas en el seguimiento de los participantes en los estudios incluidos						
Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Pérdidas				Seguimiento (meses)
		%	Abandono/ Exitus	Desviación protocolo	Resultados no valorables	
Khuri 2000 ¹⁶	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N=37	19%	rechazo a continuar (n=1)	- neumonía aspirativa (n=1) - mucositis por quimioterapia (n=1) - progresión de la enfermedad (n=4)	no	5
Hecht 2003 ³⁰	ONYX-015 Páncreas N= 21	5%	no	- absceso cístico (n=1)	no	12
Hamid 2003 ¹⁷	ONYX-015 Colorrectal N= 18	Clausurado	no	- progresión de la enfermedad (n= 17)	no	6
Makower 2003 ¹⁴	ONYX-015 Hepatobiliar N= 19	21%	éxito (n=3)	- no confirmación histológica (n=1)	Respuesta tumoral: 4/20	12
Nemunaitis 2001 ²²	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N= 40	10%	- éxito (n=2) - rechazo continuar (n=2)	no	Respuesta tumoral: 4/40	14

Tabla 8. Pérdidas en el seguimiento de los participantes en los estudios incluidos. (Continuación)

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Pérdidas				Seguimiento (meses)
		%	Abandono/ Éxito	Desviación protocolo	Resultados no valorables	
Koski 2010³⁵	DELTA-24 Tumores sólidos N=21	no	no	no	Respuesta radiológica: 9/21	No especificado
Nokisalmi 2010³³	ICOVIR-7 Tumores sólidos N=21	No hay datos	no	no	Respuesta tumoral: 4/21 Respuesta radiológica: 9/21	12
Geevaarg- hese 2010²⁷	NV1020 Colorrectal con metástasis en hígado N=22	sí	- éxito (n=1) - rechazo a continuar (n=2)	- progresión enfermedad (n=2)	no	12 Indefinido telefónicamente
Senzer 2009²⁸	ONCOVEX Melanoma N=50	sí	no	- progresión de la enfermedad (n=6)	no	18 (media)
Harrington 2010³⁰	ONCOVEX Escamoso de cabeza y cuello N=17	sí	- éxito (n=2)	no	no	29 (rango 19-40)

Principales resultados

Supervivencia

No estudiaron supervivencia los estudios con ONYX-015 en pacientes con cáncer colorrectal¹⁷ y tumores hepatobiliares¹⁴.

La mayoría de trabajos^{20,22,23,27,28,30} ofrecieron datos de supervivencia ajustados al tiempo de seguimiento del estudio, otros^{16,25} tuvieron un periodo de seguimiento muy reducido¹⁶ o no especificado²⁵. Los resultados se expresaron como mediana de meses de supervivencia^{16,20,22,27,28} y porcentaje de supervivencia en determinados meses^{16,20,23,25,27,28}.

- **Supervivencia mediana**^{16,20,22,27,28}: en estudios que trabajaron con ONYX-015 fue de 10,5 y 7,5 meses^{16,20}; Nemunaitis *et al.*²² lograron 4,2 y 2,5 meses en régimen estándar e hiperfraccionado respectivamente. Los trabajos en vectores derivados de VHS-1 notificaron 11,8 y 16 meses de supervivencia mediana^{27, 28}.
- **Porcentaje de supervivencia a los 6 meses**^{20,25,27}: fue del 67%²⁰, 38%²⁵, 77,3%²⁷.
- **Porcentaje de supervivencia a los 12 meses**^{16,27,28}: con ONYX-015 fue de 32%¹⁶ y 29%²⁰. Con DELTA24²⁵ fue de 19%. Con vectores derivados del VHS-1 se notificó un 47,2%(NV-1200)²⁷ y 58% (ONCOVEX)²⁸, en el último caso aumentó a 93% en pacientes que lograron respuesta completa o parcial tras la intervención (N=15).
- **Porcentaje de supervivencia en determinados meses**: Los pacientes en tratamiento con ICOVIR-7²³ alcanzaron un 19% de supervivencia a los 9 meses del estudio (260 días), siendo el seguimiento máximo de 371 días.
- **Porcentaje de supervivencia tras seguimiento**: con ONCOVEX, Harrington *et al.*³⁰ lograron una supervivencia global de 70,5% siendo la supervivencia específica por el cáncer 82,4% y el tiempo medio de seguimiento de 29 meses.

Respuesta tumoral

Los investigadores ofrecieron los resultados de respuesta al tratamiento en función de los criterios RECIST⁴⁷⁻⁴⁹ (Anexo 3), considerando tamaño, respuesta de marcadores y signos de enfermedad, siempre que las variaciones respecto al inicio se mantuvieran al menos durante un mes.

1. Criterios de respuesta RECIST

ONYX-015

En pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello Khuri *et al.*¹⁶ lograron al inicio de la intervención una tasa de control de la enfermedad de 51,3% (respuesta completa: 21,6% y respuesta parcial: 29,7%) que se confirmó parcialmente a las 4 semanas, por lo que la tasa de control descendió a 40,5%.

Nemunaitis *et al.*²², independientemente del régimen al que se asignó el paciente, obtuvo una tasa de control de la enfermedad de 52,5% (enfermedad estable entre 41-58%). En cáncer de páncreas²⁰ fue de 47,6% (enfermedad estable: 38,1% y progresión de la enfermedad: 52,4%) y no se constató respuesta tras el tratamiento inicial sólo con ONYX-015 (día 35). Hamid *et al.*¹⁷ obtuvieron un 38,8% de estabilización de la enfermedad a los 2 meses, respuesta que se mantuvo 16 semanas. Sin embargo, tras este tiempo se constató un 94,4% de pacientes con enfermedad progresiva, por lo que hubo de finalizar el estudio prematuramente. En tumores hepatobiliares¹⁴ se notificó una tasa de control de 68,4% (enfermedad estable: 63,15%).

DELTA-24 e ICOVIR-7

Los trabajos realizados en tumores sólidos presentaron una tasa de control de la enfermedad del 38% (enfermedad estable: 28,5% y progresión de la enfermedad: 19%) en el caso del vector DELTA-24²⁵ a los 2 meses del tratamiento y del 24% (enfermedad estable: 14,2%) en el caso de ICOVIR-7²³ tras 1,5 meses de recibir la inyección.

NV-1020

Geervaghese *et al.*²⁷ tras finalizar la intervención (5 meses) alcanzaron una tasa de control del 68% (enfermedad estable: 66,6%).

ONCOVEX

En pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello³⁰ se logró una tasa de control de la enfermedad del 82,3% (respuesta parcial: 58,8%), que se pudo explicar en parte por la disección quirúrgica tumoral que se realizó a todos los pacientes tras la intervención.

En el estudio sobre melanoma²⁸ se obtuvo una tasa de control tumoral del 26%, considerando 2 respuestas completas tras cirugía a los 4 meses. Los investigadores comunicaron una tasa de control mantenida durante 3 meses del 50% (respuesta completa+respuesta parcial+respuesta completa tras cirugía+enfermedad estable).

2. Criterios Choi⁵⁰

Los autores no ofrecieron resultados sobre la respuesta tumoral según estos criterios.

3. Tamaño tumoral

Tan solo en el estudio sobre ONYX-015¹⁶ en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello se notificó disminución del tamaño tumoral en 25 de 37 pacientes, y de éstos en 19 la variación de tamaño fue $\geq 50\%$.

4. Marcadores

Los marcadores tumorales fueron valorados en 4 de los trabajos con vectores derivados de adenovirus serotipo 5:

- *Antígeno carcinoembrionario*^{14,17,23,25}: en pacientes con cáncer colorrectal¹⁷ se presentó un mínimo descenso en 4 de los pacientes incluidos (7%, 7,5%, 15%, 36%).
- *Marcadores relacionados con tumores hepatobiliares (CEA, CA19-9, CA125, α FP)*: los autores¹⁴ constataron un descenso $>50\%$ en 8 de los 19 participantes durante un periodo de observación de 11,5 semanas (6,5-20,5 semanas).
- *Marcadores relacionados con tumores sólidos*^{23,25}(CEA, CA15-3, CA19-9, CA12-5): Koski *et al.*²⁵ valoraron marcadores en 9 pacientes, de éstos 2 disminuyeron sus cifras y 7 sufrieron elevación de las mismas. Nokisalmi *et al.*²³ informaron de 3 pacientes con descenso o estabilización en sus marcadores tumorales.

Tiempo de progresión tumoral

El tiempo hasta la progresión de la enfermedad no se analizó en dos de los trabajos que estudiaron el vector ONYX-015^{14,17}, en los pacientes con tumores sólidos en los que se estudió DELTA-24²⁵ e ICOVIR-7²³, ni en los estudios que valoraron el vector ONCOVEX^{28,30}. Tan solo cuatro de los trabajos^{16,20,22,27} dieron resultados a este respecto, 3 de ellos^{16,22,27} especificaron haber realizado la estimación por el método de Kaplan Meier.

La mediana de tiempo hasta la progresión tumoral fue de 0,7 meses²² a 6,4 meses²⁷. El porcentaje de recurrencia a los 6 meses de inicio del tratamiento fue desde 17%¹⁶ hasta 58%²⁷, y al año 22%²⁷.

En el estudio con ONYX-015¹⁶ en pacientes con cáncer de cabeza y cuello se seleccionaron 11 pacientes a los que se siguieron tumores no inyectados con el objetivo de establecer una comparación interna entre los tumores que recibieron el vector viral y aquellos que no, siendo el tiempo de progresión tumoral mejor en aquello que recibieron el tratamiento ($p=0,006$ long rank test). Ninguno de los 19 tumores que lograron respuesta tumoral objetiva recidivó más allá del tiempo medio de seguimiento, que fue de 5 meses.

Nemunaitis *et al.*²² distinguieron sus resultados en base al régimen asignado de tratamiento, y a su vez según se hubiera o no obtenido respuesta tumoral, no encontrándose diferencias significativas entre cada una de las pautas.

Tabla 9. Principales resultados considerados en los estudios con vectores derivados de adenovirus serotipo 5

Autor/Año	Vector Tipo de Tumor N	Respuesta tumoral		Supervivencia	Progresión tumoral
		Criterios	Marcadores		
Khuri 2000¹⁶	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N=37	CR: 8/30 (27%)* PR: 11/30 (36%) PD: 0 SD: 0 Tasa de respuesta: -al inicio 53% -4 semanas: 40,5% Disminución tamaño tumoral: 25/30 19/30 (63%) disminución ≥50%	NV	- Mediana: 10,5 meses - Al año 32%	A los 6 meses: 17%
Hecht 2003²⁰	ONYX-015 Páncreas N= 21	CR: 0 PR: 2/21 (10%) PD: 11/21 (52%) SD: 8/21 (38%) Tasa de respuesta: 47,6%	NV	- Mediana: 7,5 meses - A los 6 meses: 67% - Al año: 29%	- Mediana: 1,5 - A los 6 meses: 33%
Hamid 2003¹⁷	ONYX-015 Colorrectal N=18	PD: 2/18 a los 4 meses SD: 7/18 a los 2 meses: 16 semanas PD: 1/18 éxitus+ 17/18 PD	CEA:4/18 mínimo descenso (7-7,5-15-36%)	NV	NV
Makower 2003¹⁴	ONYX-015 Hepatobiliar N=19	CR: 0/19 PR: 1/19 SD: 12/19 PD: 3/19 Tasa de respuesta: 68,4%§	Descenso marcadores >50% 8/19, 11,5 sem (6,5-20,5)	NV	NV

Tabla 9. Principales resultados considerados en los estudios con vectores derivados de adenovirus serotipo 5 (Continuación)

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Respuesta tumoral		Supervivencia	Progresión tumoral
		Criterios	Marcadores		
Nemunaitis 2001²²	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N= 40	Estándar: -CR: PR: 4/29 (14%) -SD: 12/29 (41%) -PD: 13/29 (45%) Hiperfraccionado: -CR: 1/7 (14%) -SD: 4/7 (58%) -PD: 2/7 (29%) Tasa de respuesta: 52,5%	NV	Mediana (Estándar): 4,2 meses Mediana (Hiperfraccionado): 2,5 meses	Mediana (Estándar): 0,7 meses Mediana (Hiperfraccionado): 1,7 meses
Koski 2010²⁵	DELTA-24 Tumores sólidos N=21	MR: 2/12 PD: 4/12 SD: 6/12 Tasa de respuesta: 38%	2/9 mínimo descenso 7/9 aumento	A los 6 meses: 38% A los 13, 3 meses: 19%	NV
Nokisalmi 2010²³	ICOVIR-7 Tumores sólidos N= 21	MR: 1/12 PR: 2/12 SD: 2/12 Tasa de respuesta: 24%	3/10 descenso o estabilización	A los 9 meses: 19%††	NV

CR: respuesta completa; MR: respuesta mínima; NV: resultado no valorado en el estudio; PD: progresión de la enfermedad; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable.

* respuesta inicial. † (no especifican tipo de respuesta) no se confirman a los 4 meses.

†valoración cada 3-6-8 semanas.

†† seguimiento máximo 371 días.

§ durante 13,5 semanas

Tabla 10. Principales resultados considerados en los estudios con vectores derivados de VHS-1					
Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Respuesta tumoral		Supervivencia	Progresión tumoral
		Criterios	Marcadores		
Geevarghese 2010 ²⁷	NV1020 Colorrectal con metástasis hígado N=22	PR: 1/22 SD: 14/22 Tasa de respuesta: 68%	NV	- Mediana: 11,8 meses (rango 8,3-20,7) - A los 6 meses: 77,3% - A los 12m: 47,2%	Mediana: 6,4 meses (rango 2-8,9) A los 6 meses: 58% A los 12 meses: 22%
Senzer 2009 ²⁸	ONCOVEX Melanoma N=50	CR: 8/50 sCR: 2/50* PR: 5/50 Tasa de respuesta: 26%†	NV	- Mediana: 16 meses - A los 12 meses: 58%	NV
Harrington 2010 ²⁹	ONCOVEX Escamoso de cabeza y cuello N=17	CR: 4/17 (23,5%) PR: 10/17 (58,8%) Tasa de respuesta: 82,3% Tasa libre de recaída: 76,5%	NV	Tras 29 meses seguimiento: - Global: 70,5%. - Específica del cáncer: 82,4% (seguimiento medio 29 meses)	NV

CR: respuesta completa; NV: resultado no valorado en el estudio; sCR: respuesta completa tras cirugía; SD: enfermedad estable; PR: respuesta parcial.
*a los 4 meses de tratamiento.
†2-10 meses tras tratamiento viral.

Riegos y Seguridad

La valoración de la toxicidad del tratamiento, salvo algunas excepciones, se ajustó a los criterios *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events*^{47,53} (CTCAE) en sus diferentes versiones según el momento en el que se realizó el estudio (2.0^{14,17} y 3.0^{23,25,27,28,30}). Los efectos del tratamiento se gradúan de 0 a 4, siendo cero sin efectos tóxicos y 4 efectos tóxicos graves. Algún estudio²² estableció otros indicadores de seguridad (Tablas 11 y 12). Se realizó análisis por intención de tratar en todos los trabajos.

En general se consideró para el análisis aquellos pacientes que habían recibido al menos una primera dosis de la intervención. Algunos presentaron los resultados en función de la dosis recibida en cada grupo de pacientes^{27,30} o el régimen de tratamiento asignado²². Los autores no establecieron una relación clara entre la dosis de tratamiento experimental administrada y el tipo y frecuencia de los efectos adversos.

Dos de los grupos de investigación señalaron entre un 10%¹⁷ y 25%²² de toxicidad global provocada por el tratamiento experimental, describiendo paralelamente otras complicaciones que explicaron fueron debidas a la progresión de la enfermedad. En ningún caso se relacionaron los fallecimientos ocurridos durante la investigación (5%²²-16%¹⁴) con el tratamiento experimental.

En su mayoría, los efectos adversos relacionados con la administración de los vectores virales fueron de grado 1 y 2, destacando de manera característica el dolor en la zona de punción y síntomas gripales leves (fiebre, escalofríos, mialgias, etc) que se describieron autolimitados en 24-48 horas y de fácil control con tratamiento profiláctico. Algunos trabajos^{17,20,30} distinguieron entre los eventos adversos que eran debidos a la técnica, como abscesificación o infección en la zona de punción y perforación de víscera hueca, o bien los debidos al tratamiento combinado con quimio y/o radioterapia, como alteraciones hematológicas, disminución de peso, ototoxicidad por cisplatino o letargia.

Fueron pocos los autores que presentaron eventos de grado 4^{14,16,22}, o se hizo conjuntamente con los de grado 3^{20,30}, en su mayoría se relacionaron con la progresión de la enfermedad. Destacó neumonía, sepsis, fallo renal, fiebre, disnea, isquemia intestinal, si bien fueron menos frecuentes que los de tipo leve.

Tabla 11. Aspectos relacionados con la toxicidad en estudios que valoran vectores derivados de adenovirus serotipo 5						
Autor/Año	Vector Tipo de Tumor N	Criterios	Escala de gravedad de los efectos adversos			
			1	2	3	4
Khuri 2000¹⁶	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N=37	CTCAE 2000	53% dolor en zona punción 30-63% síntomas catarrales 21% alteración membranas mucosas		Total 46% 5,4% edema 24,3% digestivo 16% dolor zona punción 11% respiratorio	Total 14% 5% alteración cardiaca 3% neumonía, sepsis, alteración SNC, caquexia, fallo renal
Hecht 2003²⁰	ONYX-015 Páncreas N= 21	CTCAE 2003	síntomas gripales frecuentes: fiebre, mialgia, escalofríos 38% alteraciones hematológicas 9,5% infección bacteriana tras punción 5% toxicidad pulmonar			5% fiebre, alteración transaminasas y amilasa 10% perforación duodenal, absceso cístico, sepsis, alteración lipasa 33% leucopenia/neutropenia
Hamid 2003¹⁷	ONYX-015 Colorrectal N=18	CTCAE v. 2.0	síntomas gripales frecuentes 83% letargo 39% emesis 72% diarrea 56% náusea		Total 5,5% fiebre, diarrea y letargia sepsis 2ª isquemia intestinal letargia severa síndrome "lupus like"	NP
Makower 2003¹⁴	ONYX-015 Hepatobiliar N=19	CTCAE 2003	36,8% dolor abdominal 31,5% mialgias 21% fiebre 15,8% trombocitopenia 5,3% náuseas, vómito, leucopenia	47,3% fiebre 15,8% mialgias 10,5% náuseas, vómito 5,3% alteración hematológica, hepáticas, artritis	Total 21% 10,5% alteración hepática 5,2% anemia, alteración cardiaca	Total 10,5% 5,3% disfunción hepática 5,3% infección

Tabla 11. Aspectos relacionados con la toxicidad en estudios que valoran vectores derivados de adenovirus serotipo 5 (Continuación)

Autor/Año	Vector Tipo de Tumor N	Criterios	Escala de gravedad de los efectos adversos			
			1	2	3	4
Nemunatis 2001²²	ONYX-015 Escamoso de cabeza y cuello N= 40	Grados: leve/moderado/ grave/ amenaza la vida/ mortal/ desconocido	25% fiebre 17,5% dolor zona punción 15% escalofríos, astenia, 10% náusea 7,5% anorexia 5% cefalea, neumonía, infección bacteriana	40% fiebre 22,5% dolor zona punción, astenia, 17,5% cefalea, náusea 7,5% hiponatremia 5% infección bacteriana	17,5% astenia 15% dolor zona punción 12,5% náusea 5% anemia 2,5% fiebre, neumonía, hemorragia, TC, hipotensión	2,5% hiponatremia, hemorragia, alteración respiratoria 5% hipotensión
Koski 2010²⁵	DELTA-24 Tumores sólidos N=21	CTCAE v. 3.0	57% fiebre 42,8% alteración transaminasas 33,3% náusea, hiponatremia 19% CVA, vómito, dolor abdominal, dolor zona punción	28% fiebre, dolor abdominal 14% CVA 9,5% cefalea, dolor zona punción, alteración de transaminasas	19% alteración bioquímica 9,5% hematológicos 4,7% colecistitis	NP
Nokisalmi 2010³³	ICOVIR-7 Tumores sólidos N= 21	CTCAE v. 3.0	85,7% fiebre 76% fatiga/cansancio 62% anemia, aumento de transaminasas 57% hiponatremia 52,4% dolor abdominal 47,6% escalofríos		4,7% anemia	NP

CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Event; CVA: catarro vías altas; SNC: sistema nervioso central; TC: taquicardia.

Tabla 12. Aspectos relacionados con la toxicidad en estudios que valoran vectores derivados de VHS-1

Autor/ Año	Vector Tipo de Tumor N	Criterios	Escala de gravedad de los efectos adversos			
			1	2	3	4
Geevarghese 2010²⁷	NV1020 Colorrectal con metástasis hepáticas N=22	CTCAE v. 3.0	50-95% reacción transitoria con fiebre, nauseas, escalofríos, mialgia, cefalea 18-36% vómitos, cansancio, dolor abdominal, diarrea 100% alteraciones dosis-dependiente: dímero D, tiempo de protrombina, PCR, linfocitos, neutrofilos, plaquetas, citoquinas (8-24h, tras tratamiento)	9% linfopenia	NP	
Senzer 2009²⁸	ONCOVEX Melanoma N=50	CTCAE v. 3.0	Total 85% 52% fiebre 48% escalofríos 32% fatiga 30% nausea 20% vómito, dolor de cabeza	12% dolor 8% disnea y fatiga 6% vitiligo autoinmune 6% dolor muscular, astenia 4% hipoxia, trombocitopenia, dolor abdominal	NP	
Harrington 2010³⁸	ONCOVEX Escamoso de cabeza y cuello N=17	CTCAE v. 3.0	Total 86% 94% pérdida de peso 88% estreñimiento 82% lesión piel y mucosas 76% nausea, anemia 65% disminución ECOG score	>12% fiebre y fatiga 35,3% toxicidad por cisplatino		

CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Event; ECOG: escala Eastern Cooperative Oncologic Group; NP: no presenta; PCR: proteína C reactiva.

Estudios en marcha

En el momento en el que se realizó esta revisión, se encontraban registrados en Clinical Trial³¹ (*ClinicalTrial.gov*) 26 estudios de investigación clínica con virus oncolíticos, de ellos ocho estaban en fase II de investigación, seis en fase I/II y 12 en fase I. Siete de los registrados ya habían sido completados. El 73% de ellos se realizaba en Estados Unidos, un 34% en Canadá, 11,5% en Europa y un 7,5% en Corea, Israel y Australia (consultado 19 de julio de 2011).

En la página de la Sociedad Española de Oncología Médica³⁶ se consultó el buscador de ensayos clínicos que se desarrollan en nuestro país. No se encontraron registrados estudios clínicos con virus oncolíticos.

Tabla 13. Estudios en marcha con Virus Oncolíticos (Clinical Trial.gov, julio 2011)

Virus	Virus Oncolítico	Tumor	Fase	Estado	Lugar	Fecha prevista de finalización
Cosackie A21	CAVATAK	SCCHN	I	reclutando	Australia	Diciembre 2011
	CAVATAK	Melanoma Maligno IV	II	pre-reclutamiento	USA	Diciembre 2013
	Cosackie A21	Melanoma	I	completado	Australia	Septiembre 2009
Herpes Simplex 1	G207	Cerebral recurrente	I	completado	USA	Octubre 2003
	ONCOVEX	Melanoma Maligno III-IV	II	completado	USA, UK	Sin datos
	HSV1716	Sólido no SNC	I	reclutando	USA	Octubre 2012
	HF10	Melanoma, SCCHN	I	reclutando	USA	Febrero 2012
	REOLYSIN	Óseo con metástasis pulmonares	II	completado	USA	Abril 2011
Reovirus	REOLYSIN	Colorrectal	I	reclutando	USA	Diciembre 2011
	REOLYSIN	Pulmón no "oat cell"	II	reclutando	USA	Febrero 2012
	REOLYSIN	Glioma Maligno Recurrente	I-II	completado	USA	Junio 2010
	Reovirus	Varios	II	reclutando	USA	Diciembre 2012
	REOLYSIN	Melanoma	II	reclutando	USA	Enero 2012
Parvovirus	Parvovirus	Glioblastoma Multiforme	I-II	pre-reclutamiento	Alemania	Mayo 2013

13. Estudios en marcha con Virus Oncolíticos (Clinical Trial.gov, julio 2011) (Continuación)						
Virus	Virus Oncolítico	Tumor	Fase	Estado	Lugar	Fecha prevista de finalización
Sarampión	Sarampión	Ovario y peritoneo refractario	I	reclutando	USA	Julio 2012
	Sarampión	Mieloma Múltiple refractario	I	reclutando	USA	Junio 2012
SenecaValley virus	Seneca Valley virus	Sólido, Neuroendocrino	I	activo*	USA	Diciembre 2008
NDV	NDV	Glioblastoma Multiforme, Sarcoma, Neuroblastoma	I-II	pre-reclutamiento	Israel	Septiembre 2014
	GL-ONC1	Sólido avanzado	I	reclutando	UK	Octubre 2011
		Hepático primario o metastásico	I	completado	Corea	Julio 2007
		Hepático primario irreseccable	Ila	activo*	USA, Corea	Diciembre 2011
Vaccinia virus		Melanoma Maligno	I-II	completado	USA	Diciembre 2009
		Sólido (pulmón, riñón, melanoma, SCCHN)	I	activo*		Junio 2011
		Colorrectal metastásico refractario	I-II	pre-reclutamiento	USA, Canadá	Agosto 2013
		Sólido pediátrico refractario	I	reclutando	USA	Sin datos
		Hepático avanzado		IIb	pre-reclutamiento	USA, Canadá

ND: no disponible; NDV: virus de la enfermedad de Newcastle; SCCHN: cáncer de células escamosas de cabeza y cuello; SNC: sistema nervioso central
*activo: ya ha cesado el reclutamiento.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

No se ha localizado información sobre costes y precios.

Estudios de evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio económico.

Discusión

La gran heterogeneidad en cuanto a evolución y pronóstico de los distintos tipos de cáncer hace necesario plantear estrategias para su prevención y curación a distintos niveles. Sin dejar de reconocer la importancia de la detección precoz, la prevención de factores de riesgo identificados y el fomento de estilos de vida saludables, que en algunos tipos de cáncer pueden facilitar su prevención y curación, no se ha de olvidar que otros presentan un pronóstico sombrío desde el momento del diagnóstico.

A pesar de la contribución de los recursos terapéuticos clásicos y sus combinaciones a la mejora en la calidad de vida y supervivencia de los enfermos, las tasas de incidencia y mortalidad se mantienen y se prevé que empeoren durante los próximos años, por lo tanto se hacen necesarias nuevas herramientas terapéuticas.

Son numerosas las líneas de investigación en marcha sobre el tratamiento del cáncer, entre ellas los avances en biología molecular han dado un impulso al empleo de virus como vectores dirigidos en el tratamiento del cáncer, hecho ya conocido desde principios del siglo pasado⁵⁴, que en los últimos años se está potenciando avalado por la posible minimización de los efectos adversos característicos de los tratamientos actuales contra el cáncer.

Los objetivos iniciales de la investigación con virus oncolíticos buscaron conocer cuál era el comportamiento del virus en el organismo, si son capaces de generar respuesta inmune con producción de anticuerpos en el huésped, o si son capaces de replicarse y en qué medida, a la vez que precisar la dosis necesaria para producir el efecto deseado sin comprometer la seguridad. Estos resultados a su vez se presentaron en relación con la respuesta tumoral. Sin embargo, no necesariamente aquellos pacientes en los que se demuestra actividad viral son aquellos en los que la respuesta tumoral y los datos de supervivencia o progresión fueron mejores.

Los autores se mostraron esperanzados con los resultados obtenidos, teniendo en cuenta el infausto pronóstico de la población diana. La supervivencia al año en estudios con vectores adenovirales^{16,25} fue de 19% a 32% y alcanzó el 58% con derivados de VHS-1²⁸. La tasa de respuesta con ONYX-015 superó el 50% en determinados trabajos^{14,22}, siendo de 38% y 24% con DELTA-24²⁵ e ICOVIR-7²³, respectivamente. Con vectores herpéticos, la respuesta tumoral fue 68% en el trabajo sobre NV1020²⁷, y 26%-82% en los estudios con ONCOVEX^{28,30}. Además, los resultados ofrecidos en los distintos trabajos^{14,16,17,20,22} descartaron

correlación entre la respuesta tumoral de los pacientes, su supervivencia y el tiempo de progresión respecto a los resultados sobre la circulación o replicación viral y el título basal y posterior al tratamiento de anticuerpos neutralizantes.

No obstante, dada la etapa inicial de investigación en la que se encuentran estas terapias (fase I-II), los artículos recuperados describieron la intervención en series de casos de pacientes con cáncer avanzado, lo que conlleva problemas metodológicos de los estudios seleccionados. En este sentido, la calidad fue escasa, principalmente por falta de comparador con otras alternativas de tratamiento y escaso tamaño muestral, de modo que no se podría determinar la efectividad real del tratamiento de forma definitiva hasta que no se realicen estudios en los que se establezcan comparaciones con las opciones actualmente disponibles. No obstante, las características tan definidas de la población, en situación terminal y con una esperanza de vida muy limitada, que hasta cierto punto les hace subsidiarios de recibir un tratamiento compasivo, ayudaría a explicar la ausencia de comparador, en base al posible conflicto ético que supondría dejar de tratar, o emplear una alternativa terapéutica no del todo conocida.

Además, existieron otros problemas metodológicos a destacar, como la selección de pacientes con condiciones clínicas favorables y la modificación, en ocasiones, de los protocolos de actuación con la finalidad de mejorar las condiciones de tratamiento de los pacientes. Esta situación, unida a la gran variedad de cointervenciones a las que se vieron sometidos los participantes, hizo complicado poder conocer la magnitud real del efecto del tratamiento, posiblemente sobreestimado, así como su impacto en circunstancias clínicas habituales.

En cuanto a la toxicidad, los estudios apuntaron a un buen perfil de seguridad, si bien los resultados en cuanto a eficacia parecen modestos en su aplicación en tumores avanzados⁴, pudiendo estar en algunos casos relacionado con una posible infradosificación en el manejo de estos vectores, con el objetivo de minimizar la toxicidad en las fases iniciales de experimentación.

Avances en la investigación

A pesar de los escasos resultados y dado lo incipiente de la investigación, estas terapias continúan de forma rápida su desarrollo, presentando nuevos vectores virales que van superando a los que hasta ahora más se han usado (nuevas mutaciones o armazones). Además, se plantean mejoras en las formas de administración sistémica frente a la intratumoral, con el objetivo de actuar contra las células metastásicas del organismo;

y en las dosis, en un principio más conservadoras con las que se han conseguido efectos limitados. La escasa experiencia con estos tratamientos y la baja supervivencia de los pacientes hacen plantearnos si ante dosis repetidas y mejora del sistema inmune sería posible que el organismo actuara contra el virus eliminándolo.

Los últimos trabajos se han centrado en vectores derivados de *vaccinia*^{55,56} virus, sin embargo la escasez de estudios en fases avanzadas y las dificultades del entorno económico actual, que posiblemente afecten a las empresas líderes en esta área de investigación del cáncer, podrían retrasar aún la aprobación y comercialización de estos tratamientos².

La eficacia real respecto a la curación o retraso en la evolución del cáncer aún está por comprobar. Se precisan nuevos estudios en los que sea posible la comparación con grupos control para poner de manifiesto los beneficios en la mejora de la respuesta tumoral con este nuevo tratamiento.

Referencias

1. Merchan Barros JR, Madera Merchán JJ, Auz Ramírez SP, Vera Pérez EA. Viroterapia mediante virus oncolíticos en tumores sólidos. *MedPre*. 2011;1(1):21-27.
2. ECRI Institute. Virotherapy [Internet]. Plymouth: ECRI Institute, 2007. URL: <https://www.ecri.org>. Accessed: 2011-07-05. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68COTxhhh>).
3. Barzon L, Zanusso M, Colombo F, Palu G. Clinical trials of gene therapy, virotherapy, and immunotherapy for malignant gliomas. *Cancer Gene Ther*. 2006;13(6):539-54.
4. Pesonen S, Kangasniemi L, Hemminki A. Oncolytic adenoviruses for the treatment of human cancer: Focus on translational and clinical data. *Mol Pharm*. 2010;8(1):12-28.
5. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Viroterapia génica del càncer [Internet]. Barcelona: IDIBELL, 2012 URL:<http://www.idibell.cat/modul/viroterapia-genica-del-cancer/es>. Accessed: 2011-07-05. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CPF1k5G>).
6. Davis JJ, Fang B. Oncolytic virotherapy for cancer treatment: challenges and solutions. *J Gene Med*. 2005;7(11):1380-1389.
7. Cervantes-García D, Ortiz-López R, Mayek-Pérez N, Rojas_Martínez A. Oncolytic virotherapy. *Ann Hepatol*. 2008;7(1):34-45.
8. Kay MA, Glorioso JC, Naldini L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nature Medicine*. 2001;7(1):33-40.
9. Liu TC, Kirn D. Gene therapy progress and prospects cancer: oncolytic viruses. *Gene Ther*. 2008; 15:877-884.
10. McCaighy S. A comparative review of the potential role of adenovirus and Herpes Simplex Virus in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Radiother Pract* . 2009;8(3):147-55.

11. Mancheño-Corvo P, Martín-Duque P. Viral Gene Therapy. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(12):858-867.
12. Xu RH, Yuan ZY, Guan ZZ, Cao Y, Wang HQ, Hu XH, et al. Phase II clinical study of intratumoral H101, an E1B deleted adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with cancer. *Chin J Cancer.* 2003;22(12):1307-10.
13. Morley S, MacDonald G, Kirn D, Kaye S, Brown R, Soutar D. The dl1520 virus is found preferentially in tumor tissue after direct intratumoral injection in oral carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(13):4357-62.
14. Makower D, Rozenblit A, Kaufman H, Edelman M, Lane ME, Zwiebel J, et al. Phase II clinical trial of intralesional administration of the oncolytic adenovirus ONYX-015 in patients with hepatobiliary tumors with correlative p53 studies. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):693-702.
15. Lamont JP, Nemunaitis J, Kuhn JA, Landers SA, McCarty TM. A prospective phase II trial of ONYX-015 adenovirus and chemotherapy in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (The Baylor experience). *Ann Surg Oncol.* 2000;7(8):588-92.
16. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nature Medicine.* 2000;6(8):879-85.
17. Hamid O, Varterasian ML, Wadler S, Hecht JR, Benson III, Galanis E, et al. Phase II trial of intravenous CI-1042 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1498-504.
18. Habib N, Salama H, bu Median AAEL, Anis II, Al Aziz RAA, Sarraf C, et al. Clinical trial of E1B-deleted adenovirus (dl1520) gene therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2002; 9(3):254-9.
19. Galanis E, Okuno SH, Nascimento AG, Lewis BD, Lee RA, Oliveira AM, et al. Phase I-II trial of ONYX-015 in combination with MAP chemotherapy in patients with advanced sarcomas. *Gene Ther.* 2005;12(5):437-45.

20. Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, Lahoti S, Reid TR, Soetikno RM, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):555-61.
21. Reid TR, Freeman S, Post L, McCormick F, Sze DY, Reid TR, et al. Effects of Onyx-015 among metastatic colorectal cancer patients that have failed prior treatment with 5-FU/leucovorin. *Cancer Gene Ther.* 2005;12(8):673-81.
22. Nemunaitis J, Khuri F, Ganly J, Arseneau J, Posner M, Vokes E, et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):289-98.
23. Nokisalmi P, Pesonen S, Escutenaire S, Sarkioja M, Raki M, Cerullo V, et al. Oncolytic adenovirus ICOVIR-7 in patients with advanced and refractory solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16(11):3035-43.
24. García Castro J, Alemany R, Cascalló M, Martínez-Quintanilla J, Arriero M, Lassaletta A, et al. Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study. *Cancer Gene Ther.* 2010;17(7):476-483.
25. Koski A, Kangasniemi L, Escutenaire S, Pesonen S, Cerullo V, Diaconu I, et al. Treatment of cancer patients with a serotype 5/3 chimeric oncolytic adenovirus expressing GMCSF. *Molecular Ther.* 2010;18(10):1874-84.
26. Cytokines and Cells online pathfinder Encyclopedia (COPE). ICP34.5 [Internet]. URL:<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=ICP34.5>. Accessed: 2011-08-02. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CQpK3tE>).
27. Geevarghese SK, Geller DA, de Haan HA, Horer M, Knoll AE, Mescheder A, et al. Phase I/II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver. *Human Gene Ther.* 2010;21(9):1119-28.

28. Senzer NN, Kaufman H, Amatruda T, Nemunaitis M, Daniels G, Glaspy J, et al. Phase II clinical trial with a second generation, GM-CSF encoding, oncolytic herpesvirus in unresectable metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5763-5771.
29. Kaufman HL, Bines SD, Kaufman HL, Bines SD. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol.* 2010;6(6):941-9.
30. Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, Hickey J, Bhide SA, Clarke PM, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV (GM-CSF) in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(15):4005-15.
31. ClinicalTrials.gov. Search for Clinical Trials [Internet]. USA, 2011. URL: <http://clinicaltrial.gov/ct2/results?term=oncolytic+viruses>. Accessed: 2011-07-19. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CRSuccy>).
32. Cao Y-L, Hu X-H, Xie W-M, Cen H, Liu Z-H, Li Y-Q, et al. Oncolytic virus H101 increases the effectiveness of chemotherapy on lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma and its possible mechanism. *Chin J Cancer Biother.* 2008; 15(1):70-4.
33. Bayo-Puxan N, Gimenez-Alejandre M, Lavilla-Alonso S, Gros A, Cascallo M, Hemminki A, Alemany R. Replacement of adenovirus type 5 fiber shaft heparan sulfate proteoglycan-binding domain with RGD for improved tumor infectivity and targeting. *Hum Gene Ther.* 2009; 20(10):1214-21.
34. Martinez-Quintanilla J, Cascallo M, Fillat C, Alemany R. Antitumor therapy based on cellular competition. *Human Gene Ther.* 2009;20(7):728-38.
35. Rubio R, García-Castro J, Gutiérrez-Aranda I, Paramio J, Santos M, Catalina P, Leone PE, Menendez P, Rodríguez R. Deficiency in p53 but not retinoblastoma induces the transformation of mesenchymal stem cells in vitro and initiates leiomyosarcoma in vivo. *Cancer Res.* 2010;70(10):4185-94.

36. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Tipos de cáncer [Internet]. Madrid: SEOM, 2007. URL:<http://www.seom.org/>. Accessed: 2011-07-10. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CXTkWxY>)
37. Harrison Principios de Medicina Interna. 14^a ed. McGraw Hill Interamericana. Madrid; 2000.
38. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Primer libro blanco de la Oncología Médica en España 2006. Dossier, 2007 [internet]. Madrid: SEOM, 2006. URL:<http://www.seom.org/en/socios-y-profesionales/formacion-y-recursos/publicaciones-seom/2272-libro-blanco-de-la-oncologia-medica-en-espana>. Accessed: 2011-08-03. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CXz6vvi>).
39. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Gene therapy for cancer: questions and answers. Fact sheet 2006 [internet]. Bethesda: National Cancer Institute, 2006. URL:<http://www.cancer.gov/>. Accessed: 2011-08-03. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CYhK8jr>)
40. Finocchiaro L, Bumashny V, Karana L, Fizman G, Casais C, Glikin G. Herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir system in multicellular tumor spheroids. *Cancer Gene Ther.* 2004;11(5):333-345.
41. Martínez-Quintanilla J, Cascallo M, Gros A, Fillat C, Alemany R. Positive selection of gene-modified cells increases the efficacy of pancreatic cancer suicide gene therapy. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(11):3098-107.
42. La situación del cáncer en España 1975-2006: A. Cabanes, B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, M. Pollán, G. López-Abente. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 2009.
43. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. URL:<http://globocan.iarc.fr/>. Accessed: 2011-07-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68FQcauk4>).

44. Marzo Castillejo M, Bellas Beceiro B, Nuin Villanueva M, Cierco Peguera P, Moreno Baquerano M. Estrategias de prevención del cáncer (Grupo de expertos del PAPPs). *Aten Primaria*. 2007;39(Supp 13):47-66.
45. The World Health Organization's Fight Against Cancer: Strategies that prevent, cure and Care [Internet]. Ginebra: World Health Organization, 2007. URL:http://www.who.int/cancer/publications/fight_against_cancer/en/index.html. Accessed: 2011-07-16. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68FQpRvqZ>).
46. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG Performance status [internet]. Harvard: ECOG, 2006. URL http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html. Accessed: 2011-08-20. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68FVbYed7>).
47. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
49. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1760-1764.
50. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography (CT) and Positron emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated a single institution with imatinib mesylate proposal of new CT response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25:1753-1799.
51. González Barón M, Lacasta MA, Ordóñez A. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Buenos Aires-Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2006.
52. Miller AB, Hoogstraten B, Statquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981 47(1):207-214.

53. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS 2006 [internet]. Bethesda: National Cancer Institute, 2006. URL:<http://ctep.cancer.gov/>. Accessed: 2011-08-03. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68CZsmIQY>).
54. Kim DH. Series introduction:Replication selective microbiological agents: fighting cancer with targeted germ warfare. *J Clin Invest* 2000;105(7):837-839.
55. Breibach CJ, Burke J, Jonker D, Stephenson, Haas AR, Chow LQM. Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans. *Nature*. 2011;477(7362):99-102.
56. Liu TC, Hwang T, Park B, Bell J, Kirn D. The targeted oncolytic poxvirus JX-594 demonstrates antitumoral, antivascular, and anti-HBV activities in patients with hepatocellular carcinoma. *Mol Ther*. 2008;16(9):1637–1642.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MedLine

- #1. Oncolytic Virotherapy/ or Oncolytic Viruses/
- #2. ((oncolytic adj4 _vir*) or virotherap*).ti,ab.
- #3. 1 or 2
- #4. limit 3 to (clinical trial, all or controlled clinical trial or metaanalysis or randomized controlled trial or systematic reviews)

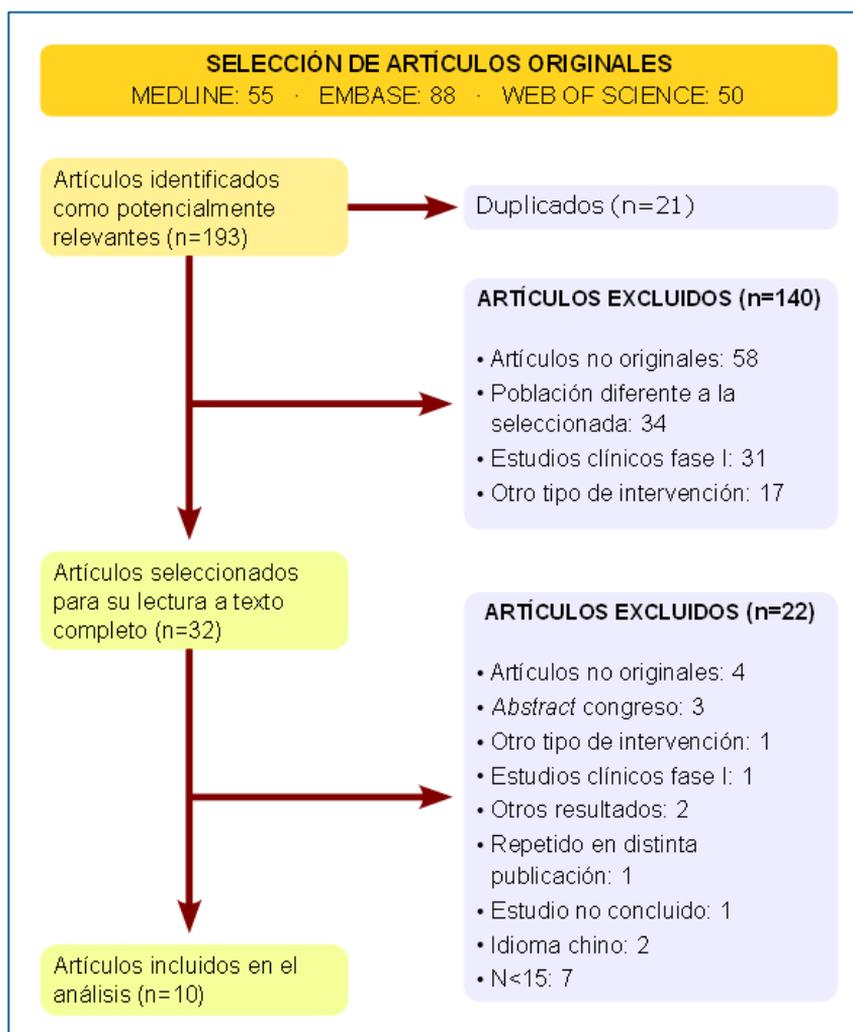
Embase

- #1. 'oncolytic virus'/exp/mj OR 'oncolytic virotherapy'/mj
- #2. (oncolytic NEAR/4 (_vir* OR virotherap*)):ab,ti
- #3. #1 OR #2 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de) AND [embase]/lim

Web of science

```
#Title=((oncolytic NEXT _vir*) or virotherap*) AND
Topic=(trial or systematic or random*)
#Refined by: Document Type=( ARTICLE OR REVIEW)
#Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI,
CPCI-S, CPCI-SSH.
Lemmatization=On
```

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Criterios RECIST para la valoración de la respuesta tumoral

Criterios de respuesta RECIST 1.1 (2009)

En los criterios RECIST se definen por separado la respuesta objetiva de las “lesiones diana” y los criterios utilizados en la valoración de la respuesta del tumor para el grupo de las “lesiones no diana”. La categorización final de la respuesta debe fundamentarse en la evaluación de los cambios tanto en las lesiones diana, como de las lesiones no diana así como en la notificación de la presencia o ausencia de nuevas lesiones durante al menos 1 mes.

Lesiones diana⁶

Respuesta Completa (CR): Desaparición de todas las lesiones diana (en el caso de las adenopatías, diana o no, deben haber reducido su eje corto a menos de 10mm).

Respuesta Parcial (PR): Al menos una reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros del estudio basal.

Progresión de la enfermedad (PD): Al menos un incremento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma menor en todo el estudio (incluye el estudio basal si es éste el de la suma menor de todos). Además del incremento relativo del 20%, la suma debe demostrar también un incremento absoluto de al menos 5mm.

Enfermedad Estable (SD): Ni la suficiente reducción para considerarse RP ni el suficiente incremento para calificarlo de PE, tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio.

Lesiones no diana

Respuesta completa (CR): Desaparición de la totalidad de las lesiones no diana y normalización del nivel de marcador tumoral (en el caso de los ganglios deben ser del tamaño no patológico, menores de 10mm).

No Remisión completa / No Progresión de la enfermedad (No-CR/No-PD): Persistencia de una o más lesiones no diana y/o niveles del marcador tumoral por encima de los límites normales.

⁶ CR respuesta completa, PR respuesta parcial, SD enfermedad estable, PD progresión de enfermedad, NE no evaluable

Progresión de la enfermedad (PD) o progresión inequívoca de enfermedad no diana: Sólo con un incremento moderado en el tamaño de una o varias lesiones no diana no es suficiente para la clasificación de progresión inequívoca.

