



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



“Relevamiento sobre investigación clínica de inmunoterapias oncológicas en Uruguay y la región”

**Departamento de Desarrollo Biotecnológico - Instituto de Higiene - Facultad de Medicina,
Universidad de la República**

Proyecto de investigación de pregrado - Ciclo Metodología Científica II - 2022

Grupo 7

Estudiantes: Br. Ferrando, Lucía¹; Br. Negrín, Sara¹; Br. Quintana, Antonella¹; Br. Rivero, Andreína¹;
Br. Sosa, Mariana¹; Br. Sosa, Diana¹.

Tutoras: Asis. Mónaco, Amy²; Prof. Agda. Moreno, María².

1- Ciclo de Metodología Científica II 2022 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2- Departamento de Desarrollo Biotecnológico - Instituto de Higiene - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Índice

Sección	Página
Índice de contenidos	2
Índice de figuras	2
Resumen	3
Marco Teórico	4
Objetivos	11
Materiales y métodos	12
Resultados de búsqueda	14
Discusión	22
Conclusiones y perspectivas	27
Referencias bibliográficas	28
Agradecimientos	30
Anexos	31

Índice de figuras

Figura	Página
Figura 1- Características distintivas del cáncer	5
Figura 2- Componentes celulares del microambiente tumoral	6
Figura 3- Blancos terapéuticos surgidos de las «características del cáncer»	7
Figura 4- Etapas del proceso de inmunomodulación	8
Figura 5- Ciclo de la inmunidad del cáncer	9
Figura 6- Diagrama de flujo del proceso de búsquedas y selección	14
Figura 7- Tipos de inmunoterapias	15
Figura 8- Tipos de neoplasias	17
Figura 9- Diagrama de Venn, estudios de inmunoterapias anti-checkpoint	20
Figura 10- Número de artículos por año	21
Figura 11- Cantidad de Artículos y Población	22
Figura 12- Gráfico de Gasto en investigación y desarrollo	25
Figura 13- Ensayos del área oncológica detenidos debido a COVID-19	26

Resumen

En la actualidad el cáncer es una patología de gran relevancia a nivel mundial, ubicándose dentro de las principales causas de morbi-mortalidad según la Organización Mundial de la Salud. Con el avance de la biología molecular, la profundización en los mecanismos subyacentes a la carcinogénesis, y el rol del sistema inmune en este proceso, impulsados por alcanzar la cura definitiva contra el cáncer, o al menos reducir los efectos secundarios de los tratamientos clásicos como son las quimioterapias y radioterapias (pero sin excluir su uso), las investigaciones han puesto su centro en las inmunoterapias. Basándose en la capacidad del sistema inmune de erradicar las células neoplásicas (conocida como inmunovigilancia) y conociendo los mecanismos a través de los cuales las neoplasias logran inhibir o evadir estas acciones, las inmunoterapias buscan modular estos mecanismos a distintos niveles, para generar una respuesta antitumoral más efectiva y duradera en el tiempo, con tratamientos más predecibles, dirigidos y personalizados. El fin de este trabajo es conocer y describir los tipos de inmunoterapias contra el cáncer que se investigan en fase clínica en Uruguay, ampliando la mirada a la región. Para ello, se realizará una revisión bibliográfica de tipo narrativa, focalizada en Uruguay y la región.

Palabras clave: cáncer, inmunoterapia, Uruguay, Argentina, Brasil, Chile.

Abstract

Cancer is a pathology of great relevance worldwide, being one of the main causes of morbidity and mortality according to the World's Health Organization. With the progress of molecular biology, the deepening of the underlying mechanisms of carcinogenesis, and the role of the immune system in this process, research has focused on immunotherapies to achieve a definite cure against cancer or at least reducing the side effects of classic treatments such as chemotherapy and radiotherapy (but not excluding their use). Based on the immune system's ability to eradicate neoplastic cells (also known as immunosurveillance) and knowing the mechanisms through which neoplasms are able to inhibit or evade these actions, immunotherapies seek to modulate these mechanisms at different levels to generate a more effective and durable antitumor response, with more predictable, directed and personalized treatments. The purpose of this work is to know and describe the types of cancer immunotherapies that are evaluated in clinical trials in Uruguay, broadening the scope of this work to the region. For this, a narrative-type bibliographic review will be carried out, focused on Uruguay and the surrounding region.

Keywords: cancer, immunotherapy, Uruguay, Argentina, Brazil, Chile.

Marco Teórico

El término cáncer se refiere a un grupo heterogéneo de patologías que surgen como consecuencia de diversas alteraciones celulares de tipo genéticas y/o epigenéticas, que llevan a la desregulación de los mecanismos de control del ciclo celular, habilitando a las células aberrantes a proliferar de forma ilimitada⁽¹⁾. La importancia de esta patología y su tratamiento radica en que se ubica dentro de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud se registraron aproximadamente 10 millones de muertes por esta causa en el año 2020 ⁽²⁾. En cuanto a los tipos de cáncer más frecuentes, se encuentran el de pulmón, colon, recto, próstata y mama, en hombres y mujeres, respectivamente⁽²⁾. Cabe destacar que si se detecta precozmente y realizando un tratamiento adecuado, muchas veces se consigue la cura. En nuestro país la epidemiología no difiere de la realidad mundial. En Uruguay en el año 2020, la principal causa de defunciones registradas fueron las enfermedades cardiovasculares (25,4%), seguido de las neoplasias (25,0%) ⁽³⁾. Dentro de los tipos de cáncer de mayor prevalencia se sitúan el cáncer de mama y próstata en mujer y hombre, respectivamente, seguidos de pulmón, colon y recto, y riñón. Los de mayor tasa de mortalidad son pulmón, seguido de mama, colon y recto, y próstata en dicho orden ⁽⁴⁾. Pese a la heterogeneidad de estas patologías e impulsada por el deseo de alcanzar la tan deseada cura contra el cáncer, la comunidad científica ha puesto gran empeño en dilucidar mecanismos comunes subyacentes a todas las neoplasias, esperando poder encontrar allí blancos terapéuticos para desarrollar mejores terapias. Es así que Hanahan y Weinberg, tras un largo proceso de investigación que aún se encuentra en actividad, propusieron 8 características comunes a todas las neoplasias que llamaron «sellos distintivos del cáncer», estos son:

I- Mantenimiento de la señalización proliferativa, II- Evasión de las señales antiproliferativas, III- Resistencia a la muerte celular, IV- Inmortalidad replicativa, V- Inducción de la angiogénesis, VI- Reprogramación del metabolismo energético, VII- Activación de la invasión y metástasis y, VIII - Evasión del sistema inmunológico. Junto a estos propusieron dos capacidades habilitadoras: la inestabilidad genómica y la inflamación ⁽⁵⁾ (Figura 1, derecha). Esto ha significado un hito en el área, impulsando la investigación, aprobación y aplicación clínica de distintos tipos de terapias, particularmente inmunoterapias, ya que el sistema inmune tiene un rol importante sobre seis de estas ocho características. Aún así, la comunidad científica no se detiene en el conocimiento y profundización de estos mecanismos, y como fruto de este proceso a comienzos del presente año Hanahan agregó 4 nuevos parámetros a los previamente mencionados. Estos son: I-

Desbloqueo de la plasticidad fenotípica, II- Reprogramación epigenética no mutacional, III- Microbiomas polimórficos y IV- Células senescentes⁽⁶⁾ (Figura 1, izquierda).

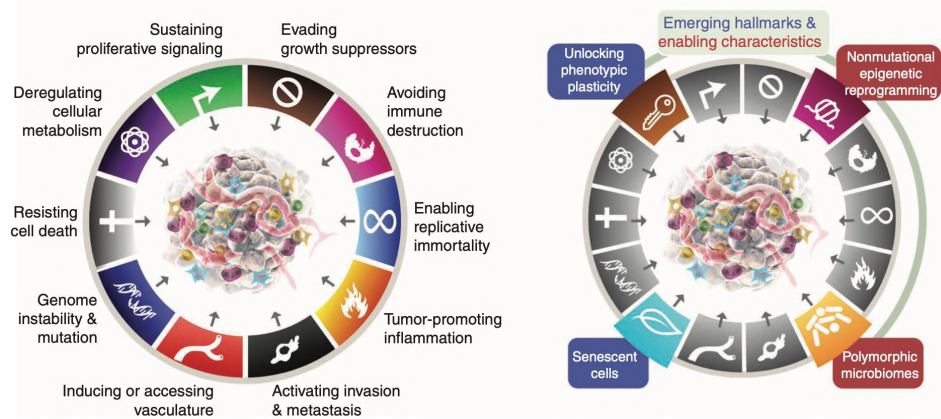


Figura 1. Características distintivas del cáncer. Imagen extraída de: Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. el 4 de marzo de 2011;144(5):646–74⁽⁶⁾

Se hace evidente que la carcinogénesis no sólo está mediada por mecanismos moleculares intrínsecos a la célula neoplásica, sino que, este proceso está modulado por señales extrínsecas que provienen de las interacciones que poseen las células neoplásicas con el entorno: las células del estroma, las células inmunes y las células angiogénicas vasculares, que junto con los mediadores producidos por estas conforman el microambiente tumoral. La composición del microambiente tumoral es tan variable como los orígenes celulares y las características de las neoplasias, así como las múltiples características de la persona en la que se desarrolla la patología. Esto no sólo ha dificultado la caracterización de los distintos tumores, sino que ha exigido la personalización tanto para el análisis del tumor y su microambiente, como para la aplicación de las distintas terapias, ya que se ha visto que no todos los pacientes con el mismo tipo de tumor responden de igual manera a las mismas terapias. Esto puede deberse a las diferencias en la composición del microambiente tumoral, y las interacciones moleculares que allí suceden. En líneas generales, dentro de las células que integran los microambientes tumorales se encuentran las propias células neoplásicas, células endoteliales, pericitos, fibroblastos asociados a tumor, adipocitos, células madre y poblaciones linfocitarias⁽⁷⁾ (Figura 2).

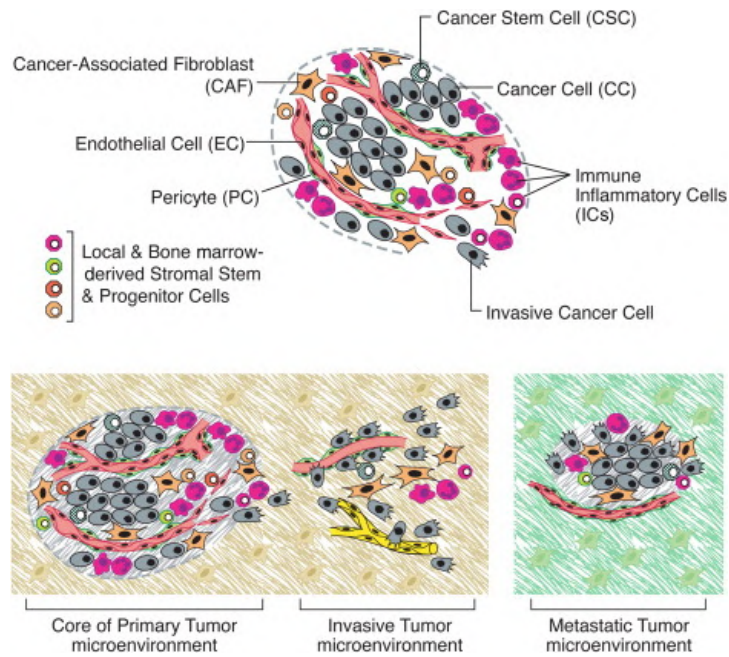


Figura 2. Componentes celulares del microambiente tumoral (arriba). Distintos tipos de microambientes tumorales (abajo). Imagen extraída y modificada de: Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell [Internet]. el 4 de marzo de 2011;144(5):646–74 ⁽⁵⁾.

Por ello, la alteración de la matriz extracelular, la inhibición de la angiogénesis, la inhibición de las células madre mesenquimales y el sistema inmune son actualmente considerados blancos terapéuticos a pesar de no apuntar directamente contra el tumor. Además, permite que las terapias sean más dirigidas minimizando los efectos adversos. A su vez, por la gran complejidad de las interacciones en el microambiente tumoral y la redundancia de mecanismos de “evasión” a las distintas vías de eliminación de células tumorales, se está poniendo la mirada cada vez más frecuentemente en el uso de terapias combinadas versus las monoterapias, sorteando así esta dificultad ⁽⁷⁾.

Es sabido que tanto el ciclo celular como la homeostasis del organismo están finamente regulados por múltiples mecanismos, pero también es evidente que la célula neoplásica con sus “características adquiridas” es capaz de evadir estos mecanismos, tanto intrínsecos como extrínsecos. Dentro de los mecanismos extrínsecos de control de la carcinogénesis se ubica al principal encargado de la homeostasis del organismo: el sistema inmune. Comprender que el objetivo del sistema inmune es destruir todas las agresiones que atenten contra la homeostasis es clave para entender que, pese a que las células neoplásicas se originan de células propias del individuo, éstas pueden ser reconocidas por el sistema inmune como señales de peligro y generar en éste una respuesta activa y efectiva. Sin embargo, la evasión de la inmunovigilancia,

es decir, el proceso mediante el cual el sistema inmune detecta y controla la carcinogénesis, es una de las características que permiten a las células cancerígenas proliferar. La caracterización del proceso de inmunovigilancia y los mecanismos evasores que utilizan las células neoplásicas son claves para definir blancos terapéuticos en el desarrollo de las inmunoterapias, así como para evaluar la posible respuesta a las mismas y el pronóstico del paciente, tal como se esquematiza en la Figura 3.

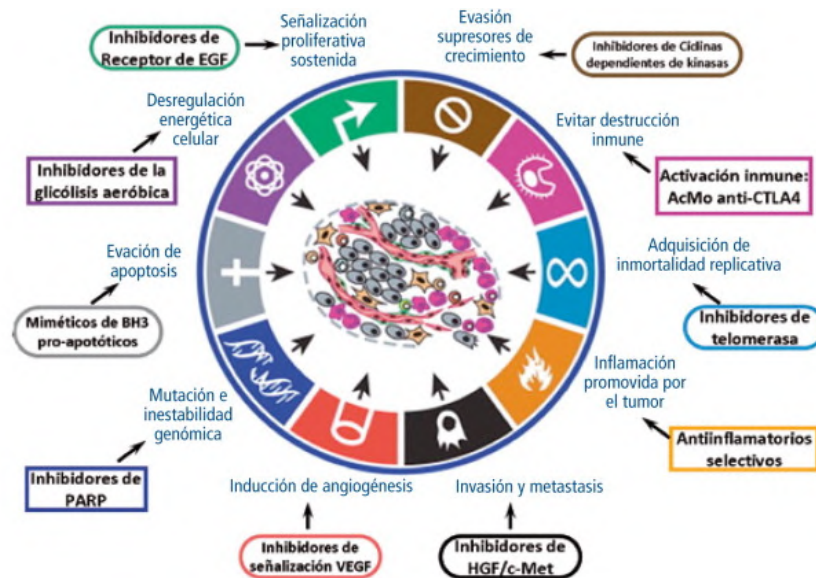


Figura 3. Blancos terapéuticos surgidos de las «características del cáncer». Imagen extraída y modificada de: Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell [Internet]. el 4 de marzo de 2011;144(5):646–74 ⁽⁵⁾.

Pese a la existencia de estos mecanismos antitumorales, las células neoplásicas pueden seguir adelante, y utilizarlos a su favor, permitiendo que sobrevivan y se multipliquen aquellos clones con capacidad de evadirlos. Este proceso se conoce como inmunoedición, y se da siguiendo una secuencia de tres pasos:

1- Fase de eliminación: este primer paso corresponde a la inmunovigilancia. El resultado de este proceso puede ser tanto la erradicación total del tumor, retomando la homeostasis del tejido, como la eliminación de un número significativo de células neoplásicas, pero con la persistencia de algunas células. En el segundo caso se da lugar al siguiente paso.

2- Fase de equilibrio: en esta, el sistema inmune aparentemente tiene el control de la situación, deteniendo la progresión pero sin erradicar la totalidad de las células transformadas. Aún así no hay enfermedad clínicamente evidente, sino que hay un equilibrio entre la proliferación de las células neoplásicas no erradicadas y la eliminación de las mismas por el sistema inmune.

Desde esta fase, el sistema inmune puede erradicar en su totalidad a las células neoplásicas, mantenerlas en estado de equilibrio o se puede dar la progresión a la siguiente fase.

3- *Fase de escape*: las células neoplásicas logran evadir la respuesta inmune y comienzan a proliferar hasta manifestar clínicamente la enfermedad ^(8,10).

Todo el proceso, así como las células principales involucradas en el mismo se esquematizan en la Figura 4.

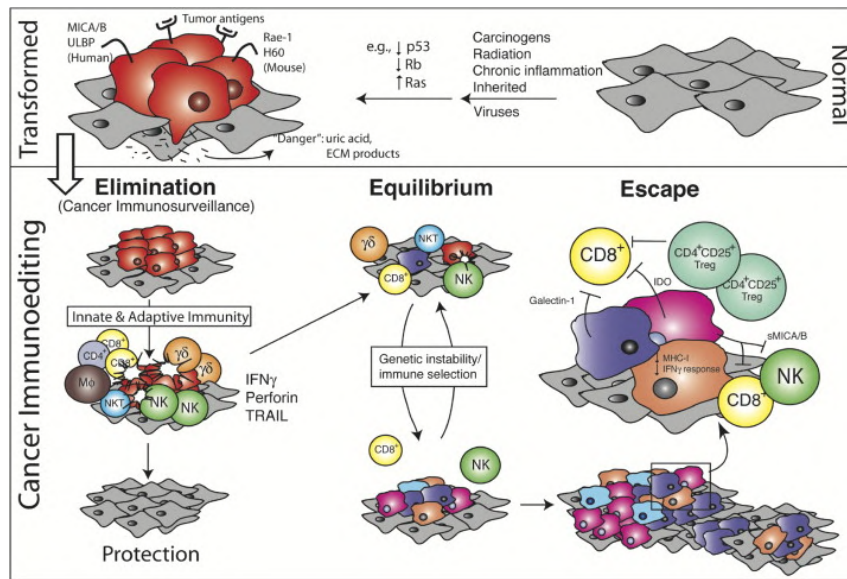


Figura 4. Etapas del proceso de inmunoección. The Three Phases of the Cancer Immunoección Process. Imagen extraída de: Dunn G.P., Old L.J, Schreiber R.D. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoección. Immunity [Internet]. 01 de agosto 2024;21⁽²⁾:137–48 ⁽¹⁰⁾.

De forma simplificada, el ciclo de la inmunidad frente al cáncer que permite la generación de una respuesta tumor-específica incluye los siguientes pasos: 1- Detección por parte de las células presentadoras de antígenos (APC) de señales de alarma por pérdida de la homeostasis o por reconocimiento directo de antígenos procedentes del tumor. Esto genera la maduración de estas células y posterior migración a los ganglios linfáticos para dar lugar al segundo paso: 2- Activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Una vez que los linfocitos son activados por la APC, se da paso a la tercera etapa: 3- La migración de los linfocitos hacia el tejido alterado y su extravasación para finalmente: 4- Poner en marcha los mecanismos inmunológicos para destruir la célula transformada, hecho que a su vez amplifica las señales inmunogénicas en el lugar y promueve la llegada de más efectores del sistema inmune ^(7, 10) (ver Figura 5).

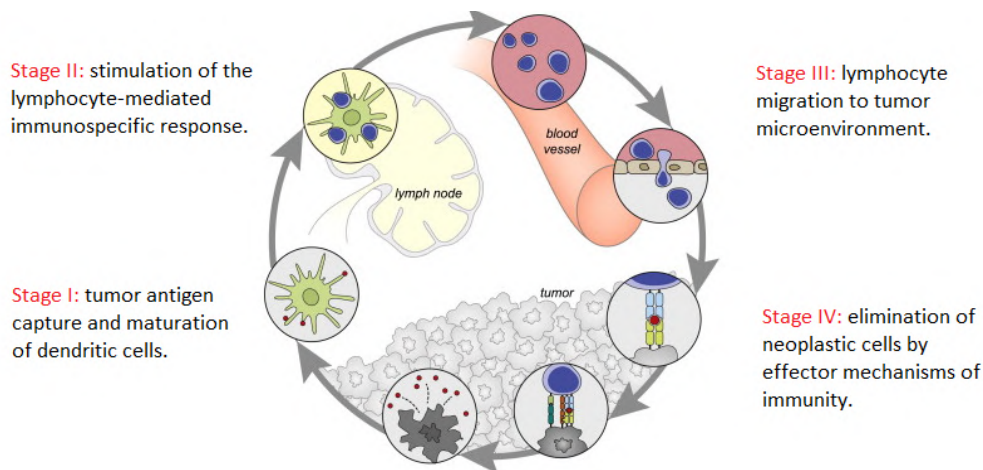


Figura 5. Ciclo de la inmunidad del cáncer. Imagen extraída y modificada de: De León J. Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. Horiz. Med. [Internet]. 2018 Jul;18(3): 80-89⁽⁷⁾.

Por lo anteriormente descrito, la caracterización del perfil inmunológico del microambiente tumoral es determinante para evaluar el pronóstico del paciente y su respuesta a los distintos tipos de terapias. De hecho, la participación del sistema inmune y la necesidad de las neoplasias de evadir sus mecanismos para poder progresar ponen de manifiesto la relevancia que tiene la manipulación de estos mecanismos como alternativa terapéutica⁽⁷⁾. Las inmunoterapias son un tipo de tratamiento que tiene como objetivo modular la respuesta inmune, buscando mejorar, potenciar o dirigir la misma, para así lograr un adecuado efecto antitumoral. Tal como lo menciona el trabajo de Reyes et al, “la definición más reconocida de inmunoterapia en cáncer es cualquier tratamiento que busque reducir la carga tumoral y genere memoria”⁽¹⁾. Al día de hoy, muchos de estos tratamientos ya están aprobados para su uso clínico por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En Uruguay, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) cubre actualmente algunos tipos de inmunoterapias, como Rituximab para la leucemia mieloide crónica (LMC) y el linfoma no-Hodgkin, Trastuzumab y Trastuzumab Emtansina para el cáncer de mama, Bevacizumab para el cáncer de colon, y Pembrolizumab para el cancer de pulmón y el melanoma cutáneo⁽¹²⁾. Dado que es un campo en profundo desarrollo y constante actualización, actualmente no hay una única forma de clasificar las inmunoterapias universalmente aceptada. Una clasificación las divide en activas o pasivas, en función de su acción sobre la activación/reactivación del sistema inmune en su actividad antitumoral, pero está comenzando a quedar en desuso, ya que se está viendo que las inmunoterapias pasivas en cierta medida también ejercen un rol activo⁽¹³⁾. A los

efectos de presentarlas de forma clara y sistemática para el presente estudio las clasificaremos en los siguientes 5 grandes grupos:

1- Las moléculas no específicas, dentro de las cuales se encuentran a la interleucina 2 (de baja utilidad clínica en la actualidad por su toxicidad) y a los interferones recombinantes⁽¹⁾.

2- Las vacunas, que pueden ser profilácticas o terapéuticas. Las profilácticas aprobadas para su uso por la FDA son Cervarix®, Gardasil® y Gardasil-9® para la prevención de la infección por virus del papiloma humano (HPV) vinculado con el desarrollo de cáncer de cuello uterino, ano, cabeza y cuello, pene, vulva y vagina, y HEPLISAV-B® para prevenir la infección por virus de la hepatitis B vinculada al desarrollo del hepatocarcinoma. La única terapéutica aprobada al momento es sipuleucel-T (Provenge®), para uso en el cáncer de próstata metastásico⁽¹⁴⁾. También existen otras vacunas contra el cáncer de pulmón no microcítico y melanoma que aún siguen en fase de evaluación^(11, 15).

3- Las terapias basadas en microorganismos tanto bacterianos como virales. Los mismos poseen un efecto antitumoral indirecto, ya que con su capacidad oncolítica, no destruyen totalmente el tumor, sino que generan una respuesta proinflamatoria en el mismo, induciendo y potenciando la respuesta antitumoral del sistema inmune. Gran cantidad de dichas terapias se encuentran en ensayos clínicos en fase I y II, aunque ya hay una aprobada para melanoma: Imlygic®, la cual consiste en un herpes virus modificado para expresar GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos). También se utilizan desde hace años las instilaciones intravesicales de BCG (bacilo de Calmette-Guerin) para el tratamiento de cáncer de vejiga^(14,16-18).

4- Las terapias celulares adoptivas, dentro de las cuales se hallan las terapias con linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T) que se basan en la variación del dominio extracelular del receptor antigénico, haciendo que el mismo sea específico para el tipo tumoral del paciente. La primera terapia con células CAR-T en aprobarse por la FDA fue Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) que se utiliza para el tratamiento del linfoma difuso de células B. Como desventaja, destaca el alto costo económico que la vuelve poco asequible⁽¹⁾. Las terapias celulares adoptivas también incluyen la potencial transferencia de linfocitos infiltrantes de tumores, receptores de células T modificadas y linfocitos citotóxicos naturales (NKT), pero aún no han alcanzado su aprobación para uso clínico⁽¹⁶⁾.

5- Inmunomoduladores, como los inhibidores de puntos de control, los coadyuvantes y agonistas. Los inhibidores de puntos de control del sistema inmune (anti-checkpoints) se basan en la inhibición de las moléculas inmunosupresoras como PD-L1 y CTLA-4, cuyo descubrimiento

llevó a los Profesores Tasuku Honjo y James Allison a ser galardonados con el premio Nobel de Medicina en el año 2018⁽¹⁷⁾. El anticuerpo anti-CTLA-4, Ipilimumab, además de haber sido la primer inmunoterapia con inhibidores de punto de control aprobada por la FDA, constituye el tratamiento de primera o segunda línea para el melanoma avanzado y en caso de ausencia de respuesta se utilizan los anticuerpos anti PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab)⁽¹⁾. Además de éste, hay otros inhibidores de punto de control aprobados por la FDA que se utilizan en la clínica para distintos tipos de neoplasias. Así mismo, hay inmunomoduladores que activan los receptores coestimuladores expresados en la superficie de las células inmunitarias, que se encargan de la neutralización de factores inmunosupresores liberados en el microambiente tumoral (TGF- β), inhibidores del metabolismo inmunosupresor (IDO1), agonistas PRR (agonistas TLR y NLR), inductores inmunogénicos de muerte celular, etc^(16,20).

6- También están los anticuerpos dirigidos, entre ellos, los anticuerpos monoclonales «desnudos», conjugados anticuerpo-fármaco, y anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos desnudos pueden tanto inhibir vías importantes para la progresión celular, como servir de marcador para el sistema inmune para identificar y atacar las células neoplásicas. El primer anticuerpo monoclonal en ser aprobado fue el Rituximab en el año 1997⁽²¹⁾, y actualmente hay más de una decena aprobados⁽²²⁾. Los conjugados anticuerpo-fármaco permiten que los fármacos administrados se dirijan directamente al blanco, reduciendo así la toxicidad. Ejemplos de estos, aprobados por la FDA, son Brentuximab vedotina para el linfoma, Enfortumab vedotina para el cáncer de vejiga, etc. Los anticuerpos biespecíficos unen dos anticuerpos con dos blancos distintos. Ejemplo de estos es el Blinatumomab, aprobado para un subgrupo de pacientes con leucemia⁽²¹⁾.

Dicho esto, y urgidas por este tema de gran actualidad y relevancia, se procede a plantear los objetivos del presente trabajo.

Objetivos

Objetivo general:

- Conocer y describir la situación nacional y regional respecto a la investigación clínica de inmunoterapias contra el cáncer.

Objetivos específicos:

- Indagar los tipos de inmunoterapias investigadas en fase clínica en Uruguay y la región en los últimos 10 años.
- Identificar los tipos de neoplasia en los que fueron investigadas dichas terapias.

- Describir la información publicada respecto al tema en la región.
- Hipotetizar sobre las causas que subyacen a los patrones observados.

Materiales y métodos

Para la selección de los artículos se realizó una búsqueda bibliográfica usando las bases de datos SciELO, Colibrí y PubMed, mientras que se utilizó ClinicalTrials.gov para complementar datos faltantes.

Los criterios de búsqueda fueron inicialmente propuestos en base a los objetivos de este estudio, y con los mismos se realizaron diferentes búsquedas bibliográficas para evaluar con cuáles se obtenían mejores resultados. Inicialmente los términos MeSH y operadores booleanos utilizados fueron: Immunotherapy AND cancer AND Uruguay.

La plataforma SciELO Uruguay no devolvió ningún resultado al realizar dicha búsqueda, por lo que se decidió realizar búsquedas alternativas, como “cáncer AND inmunoterapia”, “cáncer AND inmunoterapias”, sólo “inmunoterapias” y sólo “cáncer”. Ésta última fue la única que devolvió resultados (N=90) pero tras analizar los mismos se vió que no serían de utilidad para el propósito del presente trabajo. Si bien se realizaron búsquedas en la plataforma Colibrí, los datos recabados no fueron utilizados para el desarrollo del trabajo, ya que se determinó que no es una base de datos adecuada para encontrar información sobre ensayos clínicos dada la naturaleza del repositorio. En la plataforma PubMed se hicieron búsquedas con el planteo hipotético de que la información disponible respecto a Uruguay sería limitada (lo cual fue comprobado al realizarlas), por lo que se resolvió ampliar la búsqueda a los países de la región que junto con Uruguay forman parte del cono sur (a saber: Argentina, Brasil, Chile y Paraguay). Esto fue decidido por proximidad geográfica, que es un dato importante a la hora de considerar el uso de inmunoterapias, ya que los resultados de las mismas se ven condicionados por el estado inmunológico basal del paciente, y este a su vez por factores ambientales. Sumado a esto, algunos de estos países son considerados de referencia en el continente en lo que respecta a disponibilidad, uso e investigación de diferentes tratamientos, por lo que nos pareció importante incluirlos. Por ende, los términos MeSH y operadores booleanos utilizados finalmente fueron: Immunotherapy AND cancer AND Uruguay/Argentina/Brazil/Chile/Paraguay (realizando búsquedas independientes para cada país).

Los criterios de inclusión utilizados para la búsqueda fueron:

- Ensayos clínicos (clinical trials).
- No más de 10 años de antigüedad (período 2012-28/6/2022).

Los criterios de exclusión para el análisis fueron:

- Ensayos clínicos no realizados en el país de interés.
- Estudios observacionales.
- Ensayos clínicos que no fueran sobre cáncer e inmunoterapias.
- Estudios comparativos entre dos ensayos clínicos.
- Ensayos clínicos no focalizados en estudiar la eficacia de un tratamiento.

Luego de analizar todos los artículos encontrados en cada búsqueda (ver anexos 1, 2 y 3), se definió manualmente cuáles se incluían o excluían, según los criterios anteriormente descritos, y tomando en consideración el contenido del resumen del trabajo publicado. Se crearon tablas por país para constatar los datos de los artículos incluidos (ver anexos 4, 5 y 6), definiendo el nombre de cada uno, año de publicación, tipo de inmunoterapia utilizada, tipo de cáncer en tratamiento, si era multicéntrico o no, razón por la cual se debió valorar si existían estudios “repetidos” en diferentes países. Para que fuera posible crear las tablas con los datos previamente nombrados, se debieron complementar las búsquedas de determinados ensayos clínicos en la página web clinicaltrials.gov. Al finalizar la creación de las tablas, se procedió a unificar la información recabada generando 4 tablas finales:

- Tipos de inmunoterapias evaluadas en cada país (ver anexo 7).
- Ensayos clínicos que involucran a más de un país de la región (ver anexo 8).
- Tipos de neoplasias en las que se evaluaron las inmunoterapias en cada país (ver anexo 9).
- Ensayos en función de los años en cada país (ver anexo 10).

Para realizar la tabla de “tipos de inmunoterapias evaluadas en cada país” (ver anexo 7) no se tomaron en cuenta los fármacos utilizados en los “brazos control” siempre y cuando estos fueran tratamientos estándar ya aprobados para la patología en estudio. La tabla de ensayos clínicos en los que participa más de un país de la región y cuyos artículos figuran para ambos países (ver anexo 8) permitió ajustar los números de estudios obtenidos, eliminando el sesgo generado por aquellos artículos repetidos en el total de artículos obtenidos.

Resultados de búsqueda

De acuerdo a lo planteado en la metodología, la estrategia final establecida para el motor de búsqueda Pubmed arrojó 131 artículos en total. Tras el análisis de los mismos, se determinó que 42 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que fueron posteriormente utilizados para el desarrollo del trabajo. Los 89 artículos restantes no fueron tomados en cuenta ya que tenían alguno(s) de los criterios de exclusión planteados.

La búsqueda **“Immunotherapy AND cancer AND Paraguay”** arrojó 0 resultados.

La búsqueda **“Immunotherapy AND cancer AND Uruguay”** arrojó 1 resultado, y fue incluido.

La búsqueda **“Immunotherapy AND cancer AND Argentina”** arrojó 14 resultados, 7 de ellos fueron incluidos y los 7 restantes excluidos. De estos últimos, 5 fueron excluidos por no ser ensayos clínicos, 1 por ser comparación de ensayos clínicos y 1 por no ser sobre cáncer e inmunoterapias.

La búsqueda **“Immunotherapy AND cancer AND Chile”** arrojó 57 resultados, 16 fueron incluidos y los 41 restantes excluidos. De ellos, 28 fueron excluidos por no haber sido realizados en el país, 11 por no ser sobre cáncer e inmunoterapias, 1 por no ser ensayos clínicos y 1 por no ser un ensayo clínico focalizado en evaluar la eficacia de un tratamiento.

La búsqueda **“Immunotherapy AND cancer AND Brazil”** arrojó 59 resultados, 18 fueron incluidos y los 41 restantes excluidos. De ellos, 25 fueron excluidos porque no eran sobre cáncer e inmunoterapias, 8 por no haber sido realizados en el país, 6 por no ser ensayos clínicos y 2 por no ser ensayos clínicos focalizados en evaluar la eficacia de un tratamiento.

Todos estos resultados se esquematizan a continuación en la Figura 6.

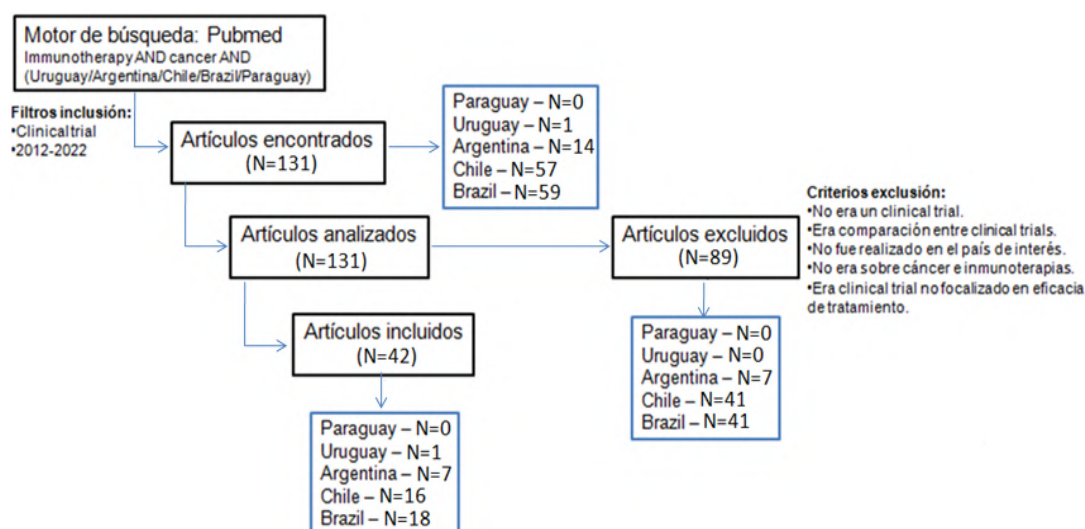


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de búsquedas y selección. Se identificaron 131 artículos inicialmente, de los cuales 42 fueron incluidos en la revisión.

Previo a presentar y analizar las gráficas, cabe mencionar que Paraguay no fue incluido por no haber arrojado resultados. Respecto a Uruguay, por no haber podido comprobar que el estudio encontrado fuera realmente realizado en nuestro país se decidió analizarlo de forma independiente (ver anexo 11).

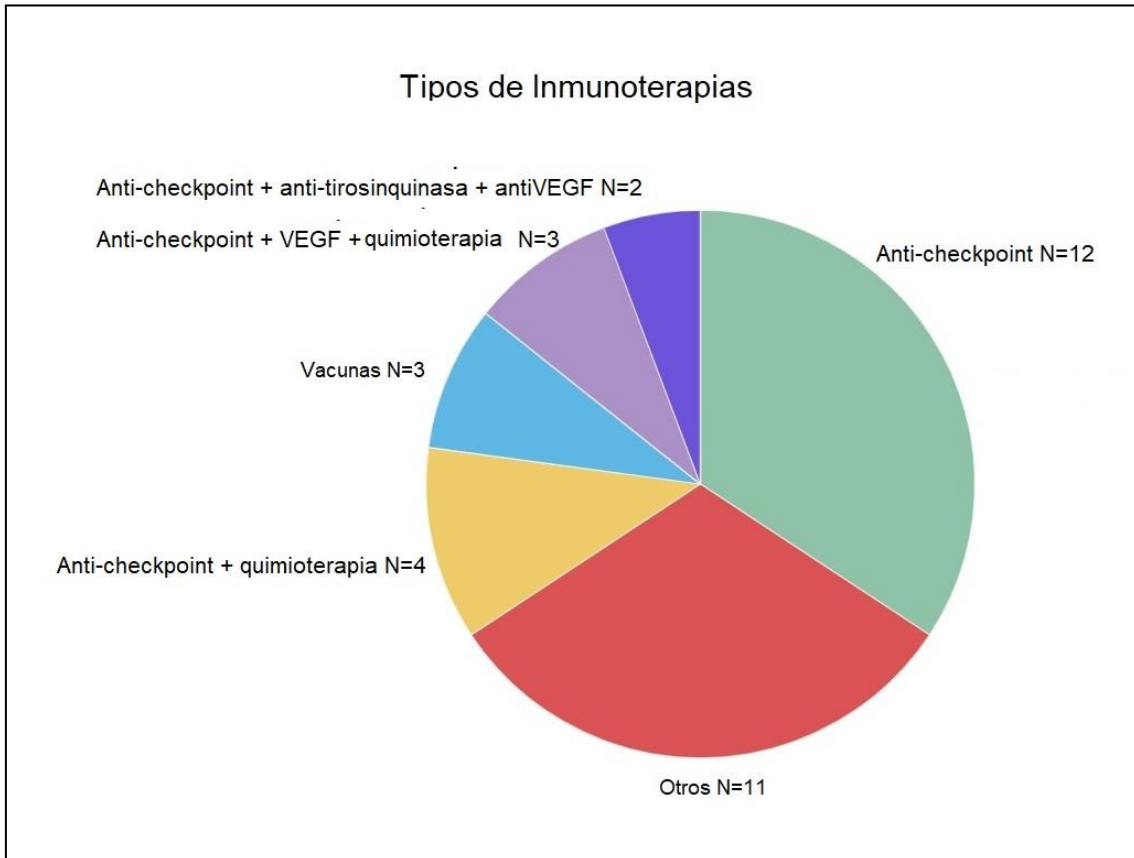


Figura 7. Tipos de inmunoterapias incluidas en los 42 artículos de esta revisión. Aquellas inmunoterapias que solo aparecieron en un artículo (N=1) se graficaron como "Otros". Otros: anti-checkpoint + radioterapia (N=1), anti-checkpoint + anti-angiogénico (N=1), anti-MUC1 (N=1), amplificador de respuesta inmunitaria (N=1), inhibidor HDAC + inhibidor proteasoma (N=1), anti-checkpoint + inhibidor de IDO (N=1), quimioterapia + células madres autólogas (N=1), anti-anhidrasa carbónica (N=1), EGFR (N=1), agonista de de TLR (N=1), amplificador de respuesta inmunitaria + quimioterapia (N=1).

En la Figura 7 se observan las inmunoterapias estudiadas en al menos dos ensayos clínicos, con el fin de evidenciar los tipos de inmunoterapias más estudiadas según los datos obtenidos. Todos los tipos de inmunoterapias que se estudiaron en un único ensayo clínico se agruparon dentro de "otros". De los resultados obtenidos sobre los tipos de inmunoterapias estudiadas en los ensayos clínicos seleccionados, se observa que la mayoría de ellas (69%) utilizó

anti-checkpoints, tanto como monoterapia (34%) como en combinación con otras terapias. De las inmunoterapias utilizadas, ya sea en combinación o en forma de monoterapia, se constató en la inmensa mayoría de los ensayos, que el uso de anti-checkpoint mostraba una respuesta favorable en los pacientes, disminuyendo la morbi-mortalidad y la tasa de recidiva.

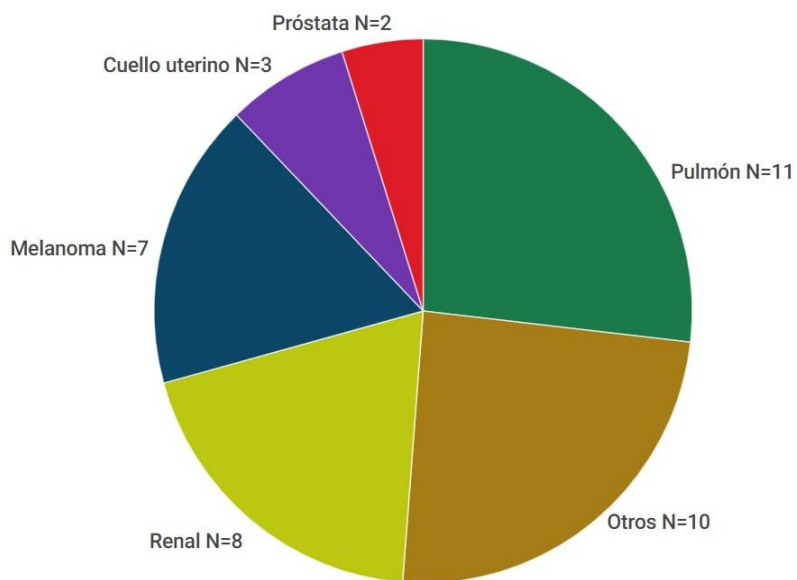
Se comprobó un perfil de seguridad manejable, debido a que los posibles efectos tóxicos fueron aceptables en cuanto al riesgo/beneficio del tratamiento, y en ningún estudio incluido en esta monografía requirió la suspensión de este tipo de inmunoterapia.

De los dos estudios que utilizaron la combinación de anti-checkpoint + VEGF + quimioterapia (Antezolizumab + Bevacizumab + Carboplatino)⁽²²⁾ se probó en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, mostrando resultados favorables mencionados anteriormente; mientras que en el otro ensayo se evaluó la misma combinación de fármacos, pero en pacientes con cáncer de ovario recién diagnosticado en estadios III y IV, en los cuales la evidencia no respaldó el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario, ya que no tuvo eficacia⁽²²⁾. Si bien el perfil de seguridad de la combinación es equiparable con el otro estudio y los eventos adversos fueron similares, ésta disimilitud guarda posiblemente relación con las diferencias moleculares propias de cada tipo de tumor.

Pasando ahora a otro inmunoterápico, se analiza el desarrollo de vacunas para dicho cometido, las incluidas fueron MAGE-A3⁽²³⁾, la cual no mostró cambios en comparación con el control y se discontinuó el desarrollo de este fármaco para el melanoma en fase III en 2018. El anti-idiotipo, Racotumomab⁽²⁴⁾, que se evaluó en neuroblastomas y otras neoplasias malignas refractarias en pacientes pediátricos, desencadenó una respuesta inmune, con niveles de toxicidad tolerables. Su utilidad contra el desarrollo de cáncer seguirá en estudio en próximos ensayos clínicos⁽²³⁾. Por último, se comentará sobre la vacuna Trimel; ensayo no multicéntrico realizado en Chile y publicado en 2013⁽²²⁾. Se administró como adyuvante en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, demostrando un perfil seguro y generando una respuesta inmune de memoria, pero debido al número no representativo de casos se continuará evaluando en ensayos posteriores.

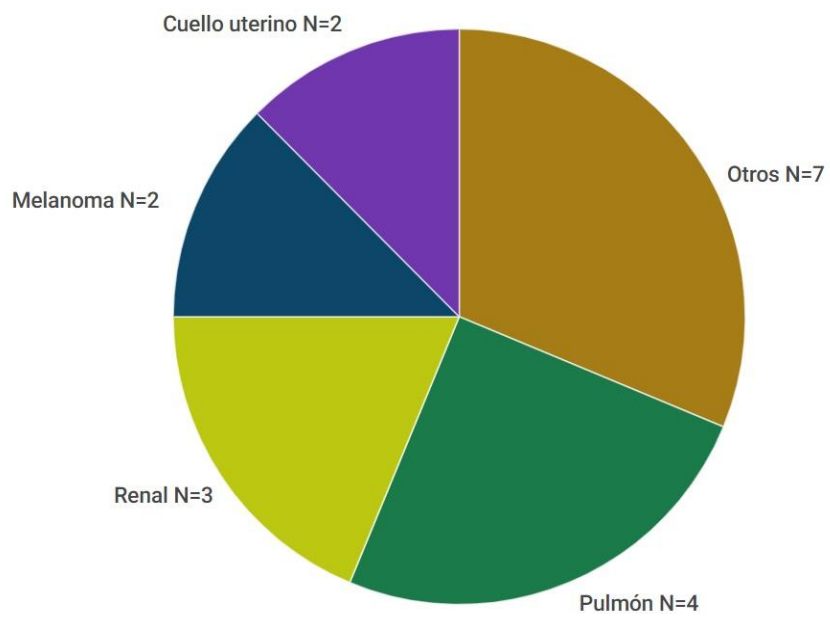
A

Tipos de Neoplasias



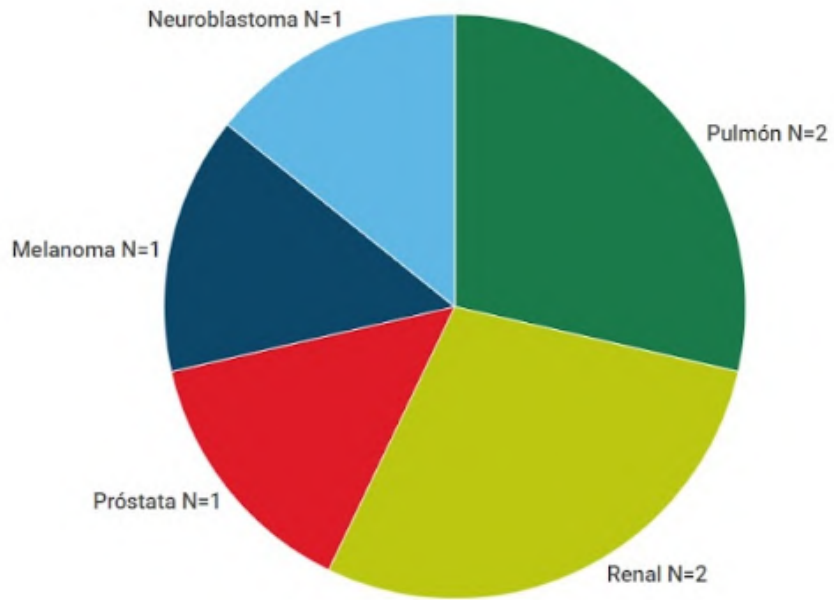
B

Tipos de Neoplasias Brasil



C

Tipos de Neoplasias Argentina



D

Tipos de Neoplasias Chile

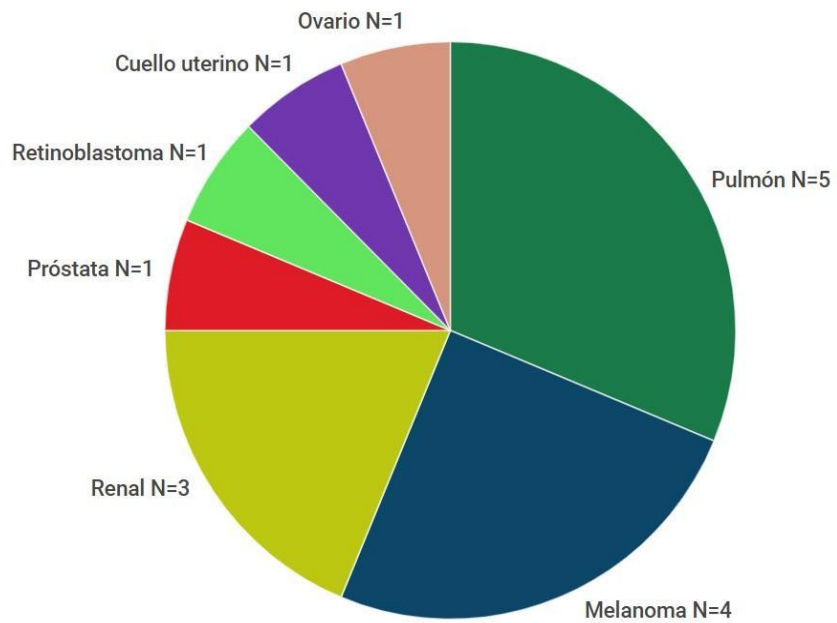


Figura 8. Gráficas circulares de tipos de neoplasias en los países seleccionados (Brasil, Argentina y Chile).

A: *Tipos de neoplasias total.* Aquellas neoplasias que solo aparecieron en un artículo (N=1) se graficaron como “Otros”. Otros: mama (N=1), retinoblastoma (N=1), cavidad oral (N=1), mieloma múltiple (N=1), neuroblastoma (N=1), óseo (N=1), periocular (N=1), ovarios (N=1), útero (N=1), cabeza y cuello (N=1).

B: *Tipos de neoplasias en Brasil.* Aquellas neoplasias que solo aparecieron en un artículo (N=1) se graficaron como “Otros”. Otros: mama (N=1), cavidad oral (N=1), mieloma múltiple (N=1), óseo (N=1), periocular (N=1), útero (N=1), cabeza y cuello (N=1). C: *Tipos de neoplasias en Argentina.* D: *Tipos de neoplasias en Chile.*

En la figura 8.A se representan todos los tipos de neoplasias en las que fueron probadas las inmunoterapias de los ensayos incluidos, sumando un total de 15 tipos. Se observa que la neoplasia en que se evaluaron más combinaciones de inmunoterapias corresponde al cáncer de pulmón, siendo la mayoría anticuerpos monoclonales anti-PD-1 (Avelumab), anti-CTLA4 (Ipilimumab), anti-PD-L1 (Nivolumab, Atezolizumab). En un solo artículo se probaron anti-VEGF (Bevacizumab) y en otro anti-MUC1 (Tecemotide), solos o en asociación con quimioterápicos (ver anexos 4, 5 y 6). En orden decreciente, se estudiaron cáncer renal, melanoma, cuello uterino y próstata. En “otros” se incluyen varios tipos de neoplasias, categorizadas de esta manera puesto que aparecen en un solo artículo.

En cuanto a Brasil (Figura 8.B) se evaluaron inmunoterapias en 11 tipos de neoplasias, de los cuales predominaron los dirigidos al cáncer de pulmón (N=4) y renal (N=3). Todos corresponden a estudios multicéntricos, donde se probaron distintas inmunoterapias, predominando los anticuerpos anti-PD-1 (Nivolumab, Atezolizumab, Avelumab), solos o en combinación con otras inmunoterapias.

En Argentina (Figura 8.C) se analizaron un total de 7 artículos, en donde se vio un predominio en aquellos dirigidos al cáncer de pulmón (N=2) y al cáncer renal (N=2). Por otro lado, aunque en menor cantidad, se encontraron estudios enfocados a otros tipos de neoplasias, como neuroblastoma, melanoma y cáncer de próstata. Todos estos estudios fueron multicéntricos, e incluyeron distintas inmunoterapias. En el caso del cáncer de pulmón, ambos fueron de células no pequeñas, y en ambos se utilizaron inmunoterapias anti-PD-L1 (Nivolumab) y anti-CTLA-4 (Ipilimumab), y en uno de ellos se incluyó además quimioterapia. En cuanto al cáncer renal, los estudios hallados corresponden a carcinoma renal de células claras. De los dos estudios, uno de ellos utilizó inmunoterapia de tipo anti-PD-L1 (Nivolumab), mientras que el otro fue de tipo anti-anhidrasa carbónica IX (Girentuximab).

En los otros tipos de neoplasias se ensayaron inmunoterapias como anti-CTLA-4 (Ipilimumab) más radioterapia (cáncer de próstata) y vacunas (melanoma y neuroblastoma).

En Chile (Figura 8.D), se encontraron y analizaron un total de 16 artículos, de los cuales en seis se experimentó en cáncer de pulmón, cuatro a melanoma y tres a cáncer de riñón. En menores porcentajes, en cáncer de próstata, retinoblastoma y cuello uterino.

Acerca de los estudios encontrados, estos incluyeron distintos tipos de inmunoterapias. En el caso del cáncer de pulmón, las neoplasias estudiadas fueron todas de tipo células no pequeñas. Algunas de las inmunoterapias utilizadas solas o en combinación con otras fueron anti-PD-L1, anti-VEGF, anti-CTLA 4, anti-PD 1 y quimioterapia. En el melanoma los tipos de inmunoterapias (utilizadas solas o en combinación) incluyeron anti-LAG 3, anti-PD-L1, y anti-PD-L1 más inhibidor IDO1. Por otro lado, en cuanto al cáncer renal, el tipo de neoplasia estudiada en los artículos fue el carcinoma de células renales y algunos tipos de inmunoterapias utilizadas (solas o en combinación con otras) fueron anti-PD-L1, anti-CTLA-4, antiangiogénico, anti-tirosinquinasa, anti-CTLA-4, anti-VEGF.

En el total de estudios analizados por país, se constató la predominancia de estudios multicéntricos, y dentro de estos, se observó la participación de más de un país de la región, por lo cual es útil representar las relaciones de forma gráfica a través de un diagrama de Venn (Figura 9).

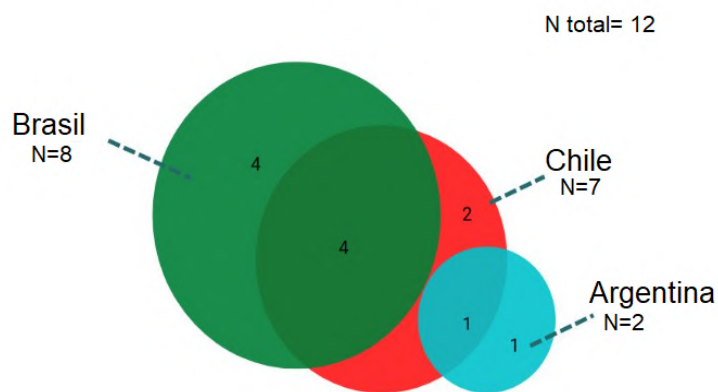


Figura 9. Diagrama de Venn, estudios de inmunoterapias anti-checkpoint por país.

Pese a que los anti-checkpoint no fueron el único tipo de inmunoterapias en los que participó más de un país de la región, fue el que presentó mayores relaciones, por lo que es más útil su representación. En este tipo de terapia se encontró que en un 50% (4/8) de los estudios en los que participó Brasil también había participado Chile. De los estudios restantes en los que participó Chile⁽³⁾ sólo en 1 participó también Argentina. Del total de estudios en los que

participó Brasil⁽⁸⁾ no se encontró participación de Argentina; así mismo en el total de estudios que participó Argentina⁽²⁾ tampoco hubo participación de Brasil (ver Figura 9). Los demás estudios en los que se encontró participación de más de un país corresponden a los siguientes tipos de inmunoterapias: anti-checkpoint + radioterapia (Argentina y Brasil), anti-checkpoint + quimioterapia (Chile y Argentina) y anti-checkpoint + anti-anhidrasa carbónica (Brasil y Argentina). Los mismos no se graficaron por la razón previamente mencionada.

Número de Artículos por año en Uruguay y la Región 2012-2022

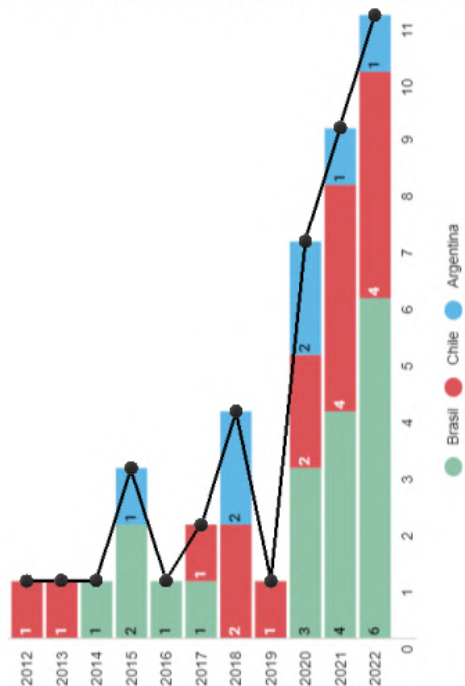


Figura 10. Número de artículos por año en Uruguay y la Región 2012-2022.

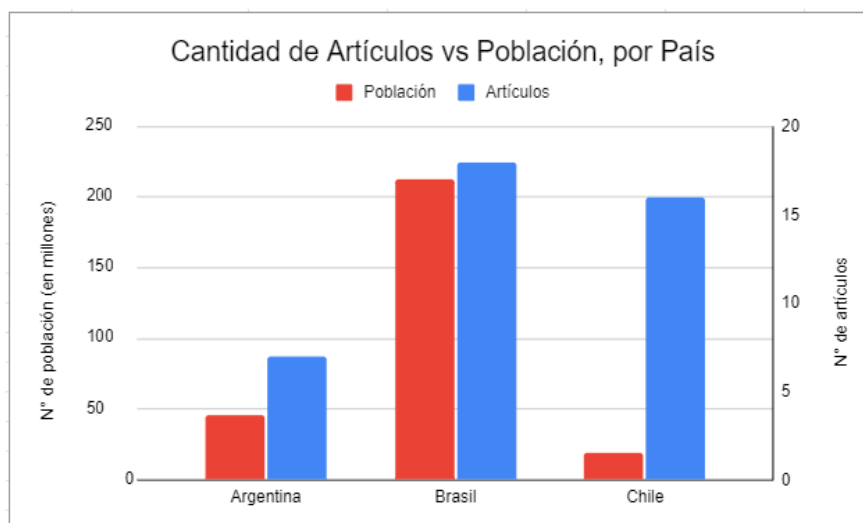


Figura 11. Cantidad de Artículos y Población, por País 2012-2022.

La cantidad de artículos publicados en el área por país, así como la población de cada uno se observa en la Figura 10. Se ve que en el caso de Argentina y Brasil el número de artículos se correlaciona bastante con la población, mientras que en el caso de Chile hay una mayor cantidad de artículos en relación a su población.

Respecto al número de publicaciones por año en el período de estudio (2012-2022), la Figura 11 pone en evidencia el aumento en el número de artículos en los diferentes países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile) en los últimos 2 años. También se observa que Argentina tuvo menos participación a lo largo de los años en comparación con Chile y Brasil.

Discusión

En los últimos tiempos el conocimiento acerca de nuevos tratamientos contra el cáncer ha crecido exponencialmente, ya que se comenzó a comprender mejor el comportamiento de los tumores y así se fueron encontrando nuevos blancos terapéuticos. Dentro de los mismos se encuentran los anti-checkpoints reseñados en el marco teórico de este trabajo, que por ser una terapia muy prometedora se cree que es el tipo de inmunoterapia que aparece como más estudiada en el presente trabajo⁽²⁴⁾, tanto en monoterapia como en combinaciones con otros tratamientos. En base a la información recabada y a los resultados obtenidos, se pudo ver que las neoplasias más estudiadas tanto en Argentina, Brasil y Chile fueron el cáncer de pulmón y el cáncer renal. Respecto al cáncer de pulmón, corresponde a la neoplasia en la cual más combinaciones de inmunoterapias se probaron. Este interés podría explicarse dado que es el cáncer con la tasa de mortalidad más alta en el mundo, en ambos sexos, siendo también así en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay, por lo que es imperativo encontrar el tratamiento más adecuado⁽²⁵⁾. Continuando con el análisis de la Figura 8, “Tipos de neoplasias”, sigue el cáncer renal (N=6), si bien no es de los más frecuentes en incidencia y mortalidad. La particularidad es que en todos los estudios (excepto en uno), la droga que se utilizó fue Nivolumab con diferentes combinaciones de inmunoterapias. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, y los niveles elevados de expresión de PD-L1 (su ligando) es un factor pronóstico de agresividad en el cáncer renal⁽²⁶⁾. Se sabe que la expresión aberrante de PD-L1 en las células tumorales impide la inmunidad antitumoral, lo que genera la evasión inmunitaria, por lo que la interrupción de la vía PD-L1/PD-1 es una buena estrategia para reactivar la inmunidad de los linfocitos T citotóxicos presentes en el microambiente tumoral. La expresión de PD-L1 en células inmunitarias del microambiente puede identificar a los pacientes que se beneficiarían

con mayor probabilidad de fármacos anti-PD-L1⁽²²⁾. La utilización de la expresión PD-L1 como único parámetro es insuficiente en la práctica clínica para seleccionar un tratamiento; solo el 20-30% de los cánceres renales expresan PD-L1⁽²⁶⁾. Reafirmando lo expuesto en el marco teórico, no todos los pacientes con el mismo tipo de tumor responden de igual manera a las mismas terapias, lo que podría explicarse por las diferencias en la composición del microambiente tumoral⁽²⁶⁾. Otra hipótesis planteada es que no existen tantas alternativas terapéuticas aprobadas para el cáncer renal en comparación con otros tipos de neoplasias, lo que explicaría su mayor estudio en los distintos países⁽²²⁾. Hay datos que llaman la atención y merecen análisis. Por ejemplo, se encontró un único trabajo de evaluación de inmunoterapia en el cáncer de mama, siendo que éste representa el cáncer con la tasa de incidencia más alta del mundo. Esto se puede deber a que los tratamientos para este tipo de cáncer se encuentran mayoritariamente centrados en la cirugía y hormonoterapia. La inmunoterapia que se encontró en evaluación en el mencionado estudio es Atezolizumab junto con Nab-Paclitaxel, justamente para cáncer de mama triple negativo (receptor de hormonas negativo y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 [HER2] negativo), que no es pasible de hormonoterapia⁽²⁷⁾. En cuanto a las neoplasias por países, en Brasil los estudios recabados fueron multicéntricos, lo que sugiere que no se centran en la epidemiología local de dicho país, teniendo en cuenta que la mayor incidencia y mortalidad en este lugar es de cáncer de próstata y mama⁽²⁸⁾. En Argentina, según datos aportados en 2020, los porcentajes de prevalencia en base a los tipos de neoplasias corresponden a un 47,8% para el cáncer de mama, un 30,7 % para el cáncer de próstata y un 22,4% para pulmón. En este país, el cáncer representa un 19% de todas las causas de muerte, porcentaje que aumenta con la edad y alcanza un máximo en personas entre 65 a 74 años, representando el cáncer de pulmón el 16% de las defunciones. En cuanto a la mortalidad por cáncer en relación al sexo, en hombres el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar, seguido por el cáncer colorrectal. Por otro lado, en mujeres el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama, seguido por el cáncer de pulmón, el colorrectal y el cérvicourinario⁽²⁹⁾. Por último, según datos aportados para Chile en 2020 en cuanto a incidencia y mortalidad de los tipos de neoplasias, las neoplasias más prevalentes son próstata (56,7%), mama (37,4%) y colorrectal (9,4%). Teniendo en cuenta los porcentajes de prevalencia de las neoplasias con mayor porcentaje en los estudios analizados, cabe destacar que el cáncer de pulmón tiene una prevalencia de un 12,2%, mientras que el cáncer de riñón un 7,6%⁽³⁰⁾. Luego de este análisis es posible cuestionarse a qué se debe la diferencia entre la cantidad de ensayos clínicos publicados dentro de países de Latinoamérica y cómo esto se relaciona al

avance y el desarrollo económico propio del país. Se propone para intentar aproximarse a esta interrogante, analizar un panorama general y breve sin profundizar demasiado, ni adentrarse en temas de economía que escapen de los objetivos, pero si es de importancia tener en cuenta y relacionar cuánto invierte cada país de Producto Interno Bruto (PIB) en ciencia (Investigación + Desarrollo, I+D). Según los datos del Instituto de Estadística de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), obtenidos en el portal de datos abiertos del Banco Mundial, la media mundial del gasto en I+D como fracción del PIB es de aproximadamente 2,63%, con los últimos datos obtenidos correspondientes al 2020. No obstante, no todos los países destinan el mismo porcentaje a la investigación. Dentro del top 10 de países que destinan más recursos a esta área se encuentran Israel 5,44%, Corea del Sur 4,81%, Bélgica 3,48%, Suecia 3,53%, Estados Unidos 3,45%, Japón 3,26%, Austria 3,20%, Suiza 3,15%, Alemania 3,14% y Dinamarca 2,96%. Como puede verse en la Figura 12, el porcentaje que estos países han dedicado a I+D se han mantenido constantes en los últimos 10 años, solo en el caso de Estados Unidos se ha visto un aumento. Los países en vías de desarrollo son aquellos cuyo nivel de vida, y desarrollo económico e industrial está por debajo de la media.

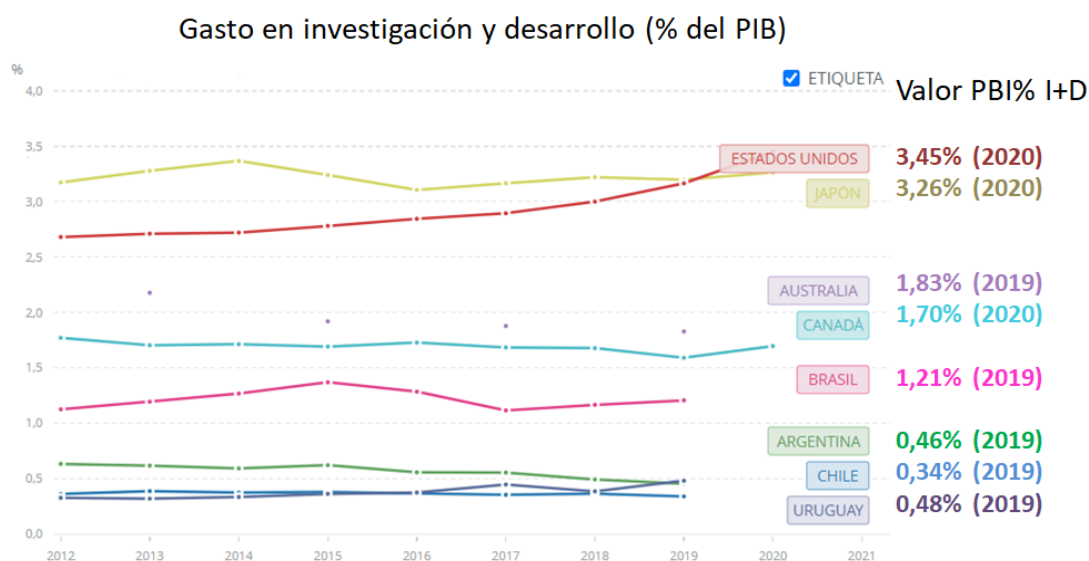


Figura 12: Gráfico de Gasto en investigación y desarrollo (% del PIB) en países seleccionados en el año 2019; Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Estados Unidos, Japón, Uruguay. Datos extraídos del Instituto de Estadística de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO).

En América Latina, a excepción de Brasil, ningún país invierte más del 1% de su PBI en I+D (ver figura 12); se debe considerar a Brasil como un mercado emergente y/o recientemente industrializado, que junto a otros 9 países pertenecen a esta clasificación. En Latinoamérica la

inversión es notoriamente inferior a la de los países más desarrollados, esto está asociado a los altos costos que implica realizar ensayos clínicos que conlleva a una baja disponibilidad de equipamientos de alto costo y al aumento en la formación de investigadores sin incrementar el nivel de gasto por investigador, afectando al grado de novedad de la investigación. Es importante considerar mejorar la calidad educativa y fomentar la cultura científica, para el desarrollo de las políticas públicas de países en vías de desarrollo en actividades científicas y tecnológicas, potenciando y adaptando a cada realidad del país en pos de su crecimiento interno.

En la Figura 11, donde se relaciona la población de cada país incluido en el análisis versus el número de artículos, se destaca Chile, que como se mencionó anteriormente su PBI invertido en Ciencia es sustancialmente menor al 1%; 0,34% (Ver Figura 12).

Se observa en Chile un número de artículos de 16, 2 artículos menos que Brasil una diferencia de PIB de 0,87% a favor de Brasil. Esto lleva a reflexionar en los intereses de cada país particular para investigar un tema de relevancia, por ejemplo, se puede inferir que Brasil invertiría más en ensayos clínicos vinculado a enfermedades infecciosas, por presentar en zonas tropicales enfermedades como malaria, chagas, leishmaniasis, dengue, entre otras, a diferencia de Chile. También podemos pensar en la existencia de una política implementada sobre la cooperación internacional como herramienta fundamental para consolidar y potenciar las capacidades intrínsecas del país en investigación, innovación y desarrollo.

Otro tema a destacar y poner en discusión es el efecto que tuvo la pandemia de COVID-19, desde su inicio en Wuhan en diciembre de 2019, la cual representó un enorme desafío a la sociedad en particular a la comunidad médica y científica en diferentes ámbitos. La actividad de investigación clínica ha sido compleja, tanto que esto ha repercutido en la atención médica a los pacientes, aplazando controles médicos de rutina y/o tratamientos previos. Esto es debido a que durante la pandemia hospitales y centros de atención se tuvieron que reconvertir para la atención de la emergencia sanitaria, obligando a remodelar el sistema previo. Según datos del *Cancer Research Institute (CRI)* en 2020 se perdieron 1155 cupos oncológicos en virtud de estudios que fueron interrumpidos y los que fueron cancelados en el mundo. Se realizó además un estudio donde el equipo CRI llevó a cabo un monitoreo mensual acerca de las consecuencias de la pandemia en los ensayos clínicos de neoplasias en el mundo a principios de abril de 2020 hasta Marzo 2021 en ClinicalTrials.gov, donde un total de 386 ensayos clínicos oncológicos fueron damnificados, de los cuales 274 (71%) se retomaron, 27 se interrumpieron, 74 suspendidos y 11 se cancelaron. Esto se debió a que en ensayos que venían

desarrollándose antes de la pandemia debió prevalecer y orientarse a la protección de los pacientes participantes del contagio de COVID-19, y asimismo asegurar la continuidad de su cuidado y tratamientos.

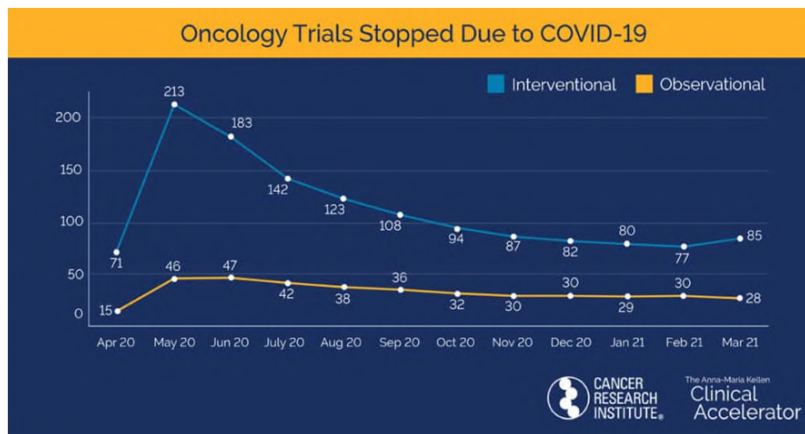


Figura 13. Ensayos del área oncológica detenidos debido a COVID-19. Imagen extraída del Cancer Research Institute⁽³¹⁾

En la Figura 13 se muestra en primera instancia que los ensayos intervencionistas fueron los más afectados en comparación con los observacionales, y que los primeros alcanzaron su pico de suspensión en mayo de 2020, donde se observó una disminución en la publicación de ensayos clínicos. Si bien la pandemia redujo notablemente la cantidad de ensayos clínicos oncológicos, actualmente éstos volvieron a reaparecer con más fuerza, observándose una tasa positiva en ese año⁽³²⁾. En este trabajo se evidenció un gran aumento de artículos publicados en los últimos dos años, se hipotetiza que sea como consecuencia del confinamiento que la pandemia obligó a realizar y probablemente impidió el desarrollo de los ensayos clínicos, brindando a los investigadores más tiempo para analizar, procesar, revisar y publicar los datos previamente obtenidos (ver Figura 10).

Conclusiones y perspectivas

El cáncer es una de las patologías más prevalentes a nivel mundial, con gran morbi-mortalidad, razón por la cual es imprescindible la generación de nuevos tratamientos. Cabe destacar que aunque en Uruguay no hay investigación en ensayos clínicos sobre inmunoterapias, sí existe una amplia variedad de estudios de diferentes inmunoterapias para muchos tipos de cáncer en la región. El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más prevalentes tanto en nuestro país como en la región, y esto se ve reflejado en la cantidad de estudios destinados a mejorar la

calidad de vida de los pacientes portadores de esta patología. En estos predomina el uso de los anti-checkpoints, tanto en su uso como monoterapia como en combinación con otros tratamientos. En la mayoría de los ensayos clínicos utilizan combinaciones de inmunoterapias justamente para lograr una sinergia, intentando actuar sobre las distintas formas de evasión del sistema inmune por parte del tumor, obteniéndose mayor éxito, principalmente cuando se combina con la quimioterapia. Se destaca el alto costo económico que implica el uso de inmunoterapias. En Uruguay se cuenta con el FNR, que permite un acceso equitativo a algunos de estos tratamientos, si bien no todos los pacientes cumplen con los exigentes requisitos para recibir tanto estas terapias como otros medicamentos de alto costo que esta entidad proporciona.

En América Latina, a excepción de Brasil, ningún país invierte más del 1% de su PBI en I+D. Es necesaria más inversión en ciencia y tecnología, ya que es fundamental para el bienestar y desarrollo humano

Durante la pandemia por COVID-19 se evidenció un incremento en la cantidad de artículos publicados, mientras que se observó una disminución en la realización de ensayos clínicos.

A futuro, con la visión general que ofrece este estudio de revisión de la literatura sobre la casi nula participación de nuestro país en estudios en fase clínica sobre inmunoterapias contra el cáncer, sería bueno plantear alternativas para lograr que Uruguay también se posicione en este ámbito, junto a los demás países aledaños. Así mismo, con la poca información publicada sobre el uso de inmunoterapias en nuestro país, proponemos a futuras generaciones realizar un relevamiento, que ponga de manifiesto en qué situación se encuentran nuestros principales centros asistenciales respecto al acceso e investigación de estas alternativas terapéuticas que han sido un hito en el avance de la medicina.

Referencias Bibliográficas

1. Reyes Sebastián J, González Konstanza B, Rodríguez C, Navarrete Muñoz C, Salazar A, Villagra A. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. julio de 2020;148(7):970-82. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=es . <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970> .
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Cáncer. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer - Mayo 2022 [Internet]. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. 2022. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--Mayo-2022-uc108>
4. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/858-uruguay-fact-sheets.pdf>
5. Hanahan D, Weinberg RA. Las características del cáncer. marzo de 2011;144(5):646-74. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue)
6. Hanahan. Características distintivas del cáncer: nuevas dimensiones. 1 de enero de 2022;12(1):31-46. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>
7. De Leon J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. junio de 2019;19(2).

- Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011
8. Gavin P. Dunn, Lloyd J. Old, Robert D. Schreiber. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. agosto de 2004;21(2):137-48. Disponible en: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(04\)00209-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761304002092%3Fshowall%3Dtrue%2C%2BF](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(04)00209-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761304002092%3Fshowall%3Dtrue%2C%2BF)
 9. Vasquez L, Castro D, De León J, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio Nobel. marzo de 2020;37(1):115-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000100115&lng=es.%20%20http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4329.
 10. Gavin P. Dunn, Lloyd J. Old, Robert D. Schreiber. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. 21(2):137-48.
 11. Chen, D.S, Mellman, I. Immunity. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. julio de 2013;39(1):1-10. Disponible en: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(13\)00296-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(13)00296-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue).
 12. Tratamientos con Medicamentos [Internet]. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_medicamentos
 13. Galluzzi L. Classification of current anticancer immunotherapies. diciembre de 2014;24(5):12472-508. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/2998/>
 14. Cancer Research Institute [Internet]. Inmunoterapia. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy>
 15. Instituto Nacional de Cáncer [Internet]. Diccionario de Cáncer del NCI. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sipuleucel-t>
 16. Philip D, Greenberg, MD. Cancer Research Institute [Internet]. ¿De qué manera las inmunoterapias celulares están cambiando el pronóstico de los pacientes con cáncer? Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/treatment-types/adoptive-cell-therapy>
 17. Huang, P, Wen-Cheng Chang, J. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. octubre de 2019;42(5):299-306. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417019304998?via%3Dihub>
 18. Facp JLM. Cancer Research Institute [Internet]. Inmunoterapia: Inmunomoduladores Inhibidores De Puntos De Control, Citocinas, Agonistas Y Adyuvantes. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/treatment-types/immunomodulators>
 19. Galluzzi L. Oncotarget. Classification of current anticancer immunotherapies. diciembre de 2014;24(5):12472-508. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/2998/>
 20. Grillo Lopez A. J, White C.A, Dallaire. C, Varns C.L, Shen C. D, Wel A, et al. Rituximab The First Monoclonal Antibody Approved for the Treatment of Lymphoma. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2000;1(1):1-9.
 21. Dahan R. Cancer Reserch [Internet]. Anticuerpos monoclonales, conjugados anticuerpos-fármacos y anticuerpos biespecificos. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/treatment-types/targeted-antibodies>
 22. Moore KN, Bookman M, Sehoul J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de junio de 2021;39(17):1842-55.
 23. Reyes D, Salazar L, Espinoza E, Pereda C, Castellón E, Valdevenito R, et al. Tumour cell lysate-loaded dendritic cell vaccine induces biochemical and memory immune response in castration-resistant prostate cancer patients. Br J Cancer. 17 de septiembre de 2013;109(6):1488-97.
 24. De Leon J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. 2018;18(3):80-89. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000300011&lng=
 25. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
 26. Abad, J, Barrabino, R, Urda, J. Cáncer renal avanzado, perfiles para los nuevos tratamientos. 2022;5(1):100277.
 27. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 29 de noviembre de 2018;379(22):2108-21.
 28. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Cancer Today. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=904_76&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-group-0-1
 29. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Cancer Today. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=32&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-by_country2-%20https://www.fbanco.salud.gob.ar%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2020-03%2F0000001441cnt-boletin-epidemiologia_situacion_salud_cancer_pulmon_y_tabaquismo_argentina_2019.pdf
 30. Cancer Agency for Research on Cancer [Internet]. Cancer Today. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-b

y_country

31. Levine, R. Cancer Research Institute [Internet]. Impacto de la pandemia de COVID-19 en los ensayos clínicos oncológicos: análisis de seguimiento a un año. 2021. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/blog/mayo-2021/covid-19-impact-oncology-clinical-trials-2020-2021>
32. Upadhaya, S, Jia Xin, Y, Hodge, J, Jay Campbell, J. Nature reviews drug discovery [Internet]. COVID-19 impact on oncology clinical trials: a 1-year analysis. 2021. Disponible en: https://www.nature.com/articles/d41573-021-00086-8?utm_source=cancer-research-institute&utm_medium=email&utm_campaign=accelerator-alert&utm_content=nrd-d-covid-2021
33. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial. *Eur Urol*. marzo de 2022;81(3):266-71.
34. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. febrero de 2022;17(2):289-308.
35. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 15 de septiembre de 2020;126(18):4156-67.
36. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 de julio de 2017;3(7):913-20.
37. Fizazi K, Drake CG, Beer TM, Kwon ED, Scher HI, Gerritsen WR, et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur Urol*. diciembre de 2020;78(6):822-30.
38. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, Santinami M, Jouary T, Gutzmer R, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. julio de 2018;19(7):916-29.
39. Cacciavillano W, Sampor C, Venier C, Gabri MR, de Dávila MTG, Galluzzo ML, et al. A Phase I Study of the Anti-Idiotypic Vaccine Racotumomab in Neuroblastoma and Other Pediatric Refractory Malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. diciembre de 2015;62(12):2120-4.
40. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de marzo de 2022;40(7):752-61.
41. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 6 de enero de 2022;386(1):24-34.
42. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*. octubre de 2021;6(5):100273.
43. West HJ, McClelland M, Cappuzzo F, Reck M, Mok TS, Jotte RM, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. *J Immunother Cancer*. febrero de 2022;10(2).
44. Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, Rodríguez-Abreu D, Alatorre-Alexander J, Smit HJM, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. marzo de 2021;9(3).
45. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 30 de abril de 2022;399(10336):1718-29.
46. O'Malley DM, Oaknin A, Monk BJ, Selle F, Rojas C, Gladiéff L, et al. Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. noviembre de 2021;163(2):274-80.
47. Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 11 de febrero de 2016;127(6):713-21.
48. Wolf GT, Liu S, Bellile E, Sartor M, Rozek L, Thomas D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes after neoadjuvant IRX-2 immunotherapy in oral squamous cell carcinoma: Interim findings from the INSPIRE trial. *Oral Oncol*. diciembre de 2020;111:104928.
49. de Macedo EMS, Carneiro RC, de Lima PP, Silva BG, Matayoshi S. Imiquimod cream efficacy in the treatment of periocular nodular basal cell carcinoma: a non-randomized trial. *BMC Ophthalmol*. 3 de abril de 2015;15:35.
50. Loriot Y, Sternberg CN, Castellano D, Oosting SF, Dumez H, Huddart R, et al. Safety and efficacy of atezolizumab in patients with autoimmune disease: Subgroup analysis of the SAUL study in locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. octubre de 2020;138:202-11.
51. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. enero de 2014;15(1):59-68.
52. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro GJ, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncol*. mayo de 2022;128:105815.
53. Michelin MA, Montes L, Nomellini RS, Trovó MA, Murta EFC. Helper T lymphocyte response in the peripheral blood of patients with intraepithelial neoplasia submitted to immunotherapy with pegylated interferon- α . *Int J Mol Sci*. 10 de marzo de 2015;16(3):5497-509.

54. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 de junio de 2018;378(24):2288-301.
55. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de agosto de 2020;38(22):2530-42.
56. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl.* 21 de octubre de 2017;390(10105):1853-62.
57. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer.* julio de 2020;8(2).
58. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* agosto de 2019;20(8):1083-97.
59. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* noviembre de 2018;19(11):1468-79.
60. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* julio de 2022;23(7):888-98.
61. Park K, Özgüröğlu M, Vansteenkiste J, Spigel D, Yang JCH, Ishii H, et al. Avelumab Versus Docetaxel in Patients With Platinum-Treated Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the JAVELIN Lung 200 Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* agosto de 2021;16(8):1369-78.
62. Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant.* abril de 2012;47(4):522-7.
63. Lasalvia-Prisco E, Goldschmidt P, Galmarini F, Cucchi S, Vázquez J, Aghazarian M, et al. Addition of an induction regimen of antiangiogenesis and antitumor immunity to standard chemotherapy improves survival in advanced malignancies. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* diciembre de 2012;29(5):3626-33.

Agradecimientos

Queremos agradecer especialmente a las Dras. María Moreno y Amy Mónaco por la orientación y el acompañamiento continuo durante el transcurso de este trabajo. Gracias también al Departamento de Desarrollo Biotecnológico de Facultad de Medicina, Udelar por la disposición y el apoyo brindado.

Anexos

Anexo 1: Tabla búsquedas PubMed inicial - Argentina

Referencias exclusión:
Excluido porque no es un ensayo clínico.
Excluido porque no es realizado en el país de interés.
Excluido porque no es sobre cáncer e inmunoterapia.
Excluido porque es comparación de un ensayo clínico.
Excluido porque no estaba focalizado en ver eficacia de tratamiento.

Artículo	Inclusión / Exclusión	Link
First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update ⁽³³⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607285/
First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial ⁽³⁴⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648948/
Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial ⁽³⁵⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673417/
Chilean Gastric Cancer Task Force: A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668600/
Neoantigen-reactive CD8+ T cells affect clinical outcome of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34813506/
Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722382/
Radioimmunotherapy for mantle cell lymphoma: 5-year follow-up of 90 patients from the international RIT registry	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125469/
Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial ⁽³⁶⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787547/

Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors ⁽³⁷⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811715/
Evaluation of T-Cell Responses Against Shared Melanoma Associated Antigens and Predicted Neoantigens in Cutaneous Melanoma Patients Treated With the CSF-470 Allogeneic Cell Vaccine Plus BCG and GM-CSF	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582212/
MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial ⁽³⁸⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908991/
A Phase I Study of the Anti-Idiotypic Vaccine Racotumomab in Neuroblastoma and Other Pediatric Refractory Malignancies ⁽³⁹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154941/
Comparative analysis of the phase III clinical trials of anti-PD1 monotherapy in head and neck squamous cell carcinoma patients (CheckMate 141 and KEYNOTE 040)	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944020/
Impact of venetoclax monotherapy on the quality of life of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results from the phase 3b VENICE II trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34632935/

Anexo 2: Tabla búsquedas PubMed inicial - Brasil

Referencias exclusión:
Excluido porque no es un ensayo clínico.
Excluido porque no es realizado en el país de interés.
Excluido porque no es sobre cáncer e inmunoterapia.
Excluido porque es comparación de ensayos clínicos.
Excluido porque no estaba focalizado en ver eficacia de tratamiento.

Artículo	Inclusión / Exclusión	Link
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer ⁽²⁷⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345906/
Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study ⁽⁴⁰⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/
Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793299/

Nodal immune flare mimics nodal disease progression following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413300/
Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786121/
Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma ⁽⁴¹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986285/
First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update ⁽⁴²⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607285/
Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32688395/
Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial ⁽³⁵⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673417/
Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419568/
Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS- mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial ⁽⁴³⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35190375/
Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241729/
Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880602/
Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606578/
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomized, double-blind trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886907/
Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133250/
Patient-Reported Neuropsychiatric Outcomes of Long-Term Survivors after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605820/

Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer ⁽⁴⁴⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737339/
Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722382/
Adoptive immunotherapy with double-bright (CD56 bright /CD16 bright) expanded natural killer cells in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a proof-of-concept study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34490616/
Characterization of the immune response in patients with cancer of the oral cavity after neoadjuvant immunotherapy with the IRX-2 regimen	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717154/
Blood First Assay Screening Trial (BFAST) in Treatment-Naive Advanced or Metastatic NSCLC: Initial Results of the Phase 2 ALK-Positive Cohort	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34311110/
Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomized, double-blind, phase 3 trial ⁽⁴⁵⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367007/
Safety, immunogenicity, and efficacy of a Clostridioides difficile toxoid vaccine candidate: a phase 3 multicentre, observer-blind, randomized, controlled trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946836/
Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer ⁽⁴⁶⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452745/
Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment ⁽⁴⁷⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631116/
ISA101 and nivolumab for HPV-16 + cancer: updated clinical efficacy and immune correlates of response	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193933/
A Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Palliative Radiotherapy for Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113750/
Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomized placebo-controlled phase 2 trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220283/
Impact of graft-versus-lymphoma effect on outcomes after reduced intensity conditioned-alemtuzumab allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with mature lymphoid malignancies	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467838/

Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial ⁽³⁶⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787547/
Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905011/
Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037968/
Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone: impact of dose intensity and administration frequency on safety in the PANORAMA 1 trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653400/
Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269325/
Tumor infiltrating lymphocytes after neoadjuvant IRX-2 immunotherapy in oral squamous cell carcinoma: Interim findings from the INSPIRE trial ⁽⁴⁸⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738599/
Imiquimod cream efficacy in the treatment of periocular nodular basal cell carcinoma: a non-randomized trial ⁽⁴⁹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885553/
Transplant Conditioning with Treosulfan/Fludarabine with or without Total Body Irradiation: A Randomized Phase II Trial in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274396/
Fludarabine, melphalan, thiotepa and anti-thymocyte globulin conditioning for unrelated cord blood transplant	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21988645/
Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors ⁽³⁷⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811715/
Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498883/
Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132019/
LEAM versus CBV for conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283147/
Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161820/

Safety and efficacy of atezolizumab in patients with autoimmune disease: Subgroup analysis of the SAUL study in locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma ⁽⁵⁰⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905959/
Inactivated polio vaccines from three different manufacturers have equivalent safety and immunogenicity when given as 1 or 2 additional doses after bivalent OPV: Results from a randomized controlled trial in Latin America	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455172/
Antigenic competition in CD4 + T cell responses in a randomized, multicenter, double-blind clinical HIV vaccine trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748227/
Safety and immunogenicity of an egg-based inactivated Newcastle disease virus vaccine expressing SARS-CoV-2 spike: Interim results of a randomized, placebo-controlled, phase 1/2 trial in Vietnam	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577631/
Exploring the relationship between polio type 2 serum neutralizing antibodies and intestinal immunity using data from two randomized controlled trials of new bOPV-IPV immunization schedules	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150209/
Humoral and intestinal immunity induced by new schedules of bivalent oral poliovirus vaccine and one or two doses of inactivated poliovirus vaccine in Latin American infants: an open-label randomized controlled trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27212429/
Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomized, double-blind, phase 3 trial ⁽⁵¹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331154/
Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomized, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318714/
Combined cord blood and bone marrow transplantation from the same human leukocyte antigen-identical sibling donor for children with malignant and non-malignant diseases	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25521756/
Effect of Zinc Supplementation on Serological Response to Vaccination Against Streptococcus Pneumoniae in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134076/
Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248655/

Factors Associated with Long-Term Risk of Relapse after Unrelated Cord Blood Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438676/
Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048 ⁽⁵²⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35381576/
Helper T lymphocyte response in the peripheral blood of patients with intraepithelial neoplasia submitted to immunotherapy with pegylated interferon- α ⁽⁵³⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764160/
Is there any relationship between gene expression of tumor antigens and CD4+ T cells in multiple myeloma?	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24896625/

Anexo 3: Tabla búsquedas PubMed inicial - Chile

Referencias exclusión:
Excluido porque no es un ensayo clínico.
Excluido porque no es realizado en el país de interés.
Excluido porque no es sobre cáncer e inmunoterapia.
Excluido porque es comparación de ensayos clínicos.
Excluido porque no estaba focalizado en ver eficacia de tratamiento.

Artículo	Inclusión / Exclusión	Link
The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307547/
Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC ⁽⁵⁴⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863955/
Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39) ⁽²²⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33891472/
Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer ⁽⁵⁵⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459597/
Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma ⁽⁴¹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986285/

Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26014293/
Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858122/
First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial ⁽³⁴⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648948/
Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) ⁽⁵⁶⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822576/
ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase 1b trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628312/
Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial ⁽⁵⁷⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661118/
Bempegaldesleukin (NKTR-214) plus Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors: Phase I Dose-Escalation Study of Safety, Efficacy, and Immune Activation (PIVOT-02)	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439653/
Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial	E	(110)
Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083421/
Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963014/
Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomized, double-blind study ⁽⁵⁸⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221619/
Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomized, double-blind, phase 3 trial ⁽⁴⁵⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367007/

Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer ⁽⁴⁶⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452745/
Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomized, phase 3 study ⁽⁵⁹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262187/
Chilean Gastric Cancer Task Force: A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668600/
Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomized, phase 3 trial ⁽⁶⁰⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688173/
A Phase Ib Study of Preoperative, Locoregional IRX-2 Cytokine Immunotherapy to Prime Immune Responses in Patients with Early-Stage Breast Cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831558/
First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial ⁽³³⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750035/
Enhancing clinical and immunological effects of anti-PD-1 with belapectin, a galectin-3 inhibitor	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837055/
Deep Sequencing of T-cell Receptor DNA as a Biomarker of Clonally Expanded TILs in Breast Cancer after Immunotherapy	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587469/
Clinical Responses of Oncolytic Coxsackievirus A21 (V937) in Patients With Unresectable Melanoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464163/
First-In-Human, First-In-Class, Phase I Trial of the Fucosylation Inhibitor SGN-2FF in Patients with Advanced Solid Tumors	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288257/
Changes in T-cell subsets and clonal repertoire during chemoimmunotherapy with pembrolizumab and paclitaxel or capecitabine for metastatic triple-negative breast cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35086949/
Health-related quality-of-life impact of pembrolizumab versus best supportive care in previously systemically treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: KEYNOTE-240	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231873/
Phase I study of single agent NIZ985, a recombinant heterodimeric IL-15 agonist, in adult patients with metastatic or unresectable solid tumors	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799399/

Seroconversion and Abundance of IgG Antibodies against S1-RBD of SARS-CoV-2 and Neutralizing Activity in the Chilean Population	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644235/
Intratumoral delivery of tavokinogene telseplasmid yields systemic immune responses in metastatic melanoma patients	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147213/
A Phase Ib/II Study of Pepinemab in Combination with Avelumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820783/
Effect of Helicobacter pylori eradication therapy on clinical and laboratory biomarkers associated with gastric damage in healthy school-aged children: A randomized non-blinded trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34528337/
CX-072 (pacmilimab), a Probody PD-L1 inhibitor, in combination with ipilimumab in patients with advanced solid tumors (PROCLAIM-CX-072): a first-in-human, dose-finding study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301808/
A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657083/
Blood First Assay Screening Trial (BFAST) in Treatment-Naive Advanced or Metastatic NSCLC: Initial Results of the Phase 2 ALK-Positive Cohort	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34311110/
Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439037/
Tumor cell lysate-loaded dendritic cell vaccine induces biochemical and memory immune response in castration-resistant prostate cancer patients ⁽²³⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989944/
[Seroconversion in response to a reinforced primary hepatitis B vaccination in children with cancer]	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298296/
Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269325/
Overall survival by clinical risk category for high dose interleukin-2 (HD IL-2) treated patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): data from the PROCLAIM SM registry	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917871/
A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616555/

Phase IIIb safety results from an expanded-access protocol of talimogene laherparepvec for patients with unresected, stage IIIB-IVM1c melanoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29176501/
Phase I Trial of an ICAM-1-Targeted Immunotherapeutic-Coxsackievirus A21 (CVA21) as an Oncolytic Agent Against Non Muscle-Invasive Bladder Cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273010/
Major pathologic response on biopsy (MPRbx) in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1: evidence for an early, on-therapy biomarker of response	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689736/
Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429197/
Avelumab Versus Docetaxel in Patients With Platinum-Treated Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the JAVELIN Lung 200 Phase 3 Trial ⁽⁶¹⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845211/
A multi-center phase II study of high dose interleukin-2 sequenced with vemurafenib in patients with BRAF-V600 mutation positive metastatic melanoma	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053905/
Aberrant Lck Signal via CD28 Costimulation Augments Antigen-Specific Functionality and Tumor Control by Redirected T Cells with PD-1 Blockade in Humanized Mice	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748183/
Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893068/
Exploring the relationship between polio type 2 serum neutralizing antibodies and intestinal immunity using data from two randomized controlled trials of new bOPV-IPV immunization schedules	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150209/
Humoral and intestinal immunity induced by new schedules of bivalent oral poliovirus vaccine and one or two doses of inactivated poliovirus vaccine in Latin American infants: an open-label randomized controlled trial	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27212429/
A pilot study of an autologous tumor-derived autophagosome vaccine with docetaxel in patients with stage IV non-small cell lung cancer	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258618/
Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America ⁽⁶²⁾	I	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602901/
Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomized, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318714/

Topical photodynamic therapy with methylaminolevulinate for the treatment of actinic keratosis and reduction of photodamage in organ transplant recipients: a case-series of 16 patients	E	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772615/
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---------------------------------------------------------------------------------------------------

Anexo 4: Tabla artículos incluidos - Argentina

Nombre	Neoplasia	Inmunoterapia	Droga	Año	Multicentro
First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update	Pulmón CNP (Células no pequeñas)	Anti PD-L1 + Anti CTLA-4 + QMT (Quimioterapia)	Ipilimumab Nivolumab Carboplatino Paclitaxel Pemetrexed Cisplatino	2021	SI
First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial	Pulmón CNP	Anti PD-L1 + Anti CTLA-4	Nivolumab Ipilimumab	2022	SI
Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial	Renal, células claras	Anti PD-L1	Nivolumab	2020	SI
Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial	Renal, células claras	Anti anhidrasa carbónica IX	Girentuximab	2018	SI
Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors	Próstata	Anti CTLA-4 + RDT (Radioterapia)	Ipilimumab	2020	SI
MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial	Melanoma	Vacuna	MAGE-A3 inmunoterapéutico	2018	SI

A Phase I Study of the Anti-Idiotypic Vaccine Racotumomab in Neuroblastoma and Other Pediatric Refractory Malignancies	Neuroblastoma	Vacuna	ANTI IDIOTIPO - Racotumomab	2015	SI
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	--------	-----------------------------	------	----

Anexo 5: Tabla artículos incluidos - Brasil

Nombre	Neoplasia	Inmunoterapia	Droga	Año	Multicentro
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer	Mama	Anti PD-L1, QMT	Atezolizumab NabPaclitaxel	2021	SI
Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study	Útero	Anti PD-1	Pembrolizumab	2022	SI
Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma	Melanoma	Bloqueador de LAG-3, Anti PD-1	Relatlimab Nivolumab	2022	SI
First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update	Pulmón CNP	Anti PD-1 + Anti CTLA-4 + QMT	Nivolumab Ipilimumab Carboplatino Paclitaxel Pemetrexed Cisplatino	2021	SI
Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial	Renal, células claras	Anti PD-1	Nivolumab	2020	SI
Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS- mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial	Pulmón CNP	Anti PD-L1 + Anti VEGF, QMT	Atezolizumab Bevacizumab Carboplatino Paclitaxel	2022	SI

Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer	Pulmón CNP	Anti PD-L1	Atezolizumab	2021	Si
Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomized, double-blind, phase 3 trial	Melanoma	Anti PD-1	Pembrolizumab	2022	Si
Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer	Cuello de útero	Anti PD-1	Balstilimab	2021	Si
Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial	Renal	Anti CA-IX	Girentuximab	2017	Si
Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment	Mieloma múltiple	Inhibidor pan-desacetilasa + Inhibidor proteasoma 26S	Panobinostat Bortezomib Dexametasona	2016	Si
Imiquimod cream efficacy in the treatment of periocular nodular basal cell carcinoma; a non-randomized trial	Carcinoma basocelular nodular periocular	Agonista TLR	Imiquimod	2015	Si
Tumor infiltrating lymphocytes after neoadjuvant IRX-2 immunotherapy in oral squamous cell carcinoma: Interim findings from the INSPIRE trial	Cavidad oral	Restaurador inmunitario derivado de células primarias + QMT	IRX-2 Ciclofosfamida	2020	Si
Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors	Metástasis óseas en cáncer de próstata	Anti-CTLA4 + RDT	Ipilimumab	2020	Si

Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	Anti PD-1 + QMT VS Anti-checkpoint	Pembrolizumab Cisplatino Carboplatino 5-FU Cetuximab	2022	SI
Safety and efficacy of atezolizumab in patients with autoimmune disease: Subgroup analysis of the SAUL study in locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma	Tracto urinario	Anti PD-L1	Atezolizumab	2022	SI
Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomized, double-blind, phase 3 trial	Pulmón CNP	Anti MUC-1	Tecemotide (L-BLP25)	2014	SI
Helper T Lymphocyte Response in the Peripheral Blood of Patients with Intraepithelial Neoplasia Submitted to Immunotherapy with Pegylated Interferon- α	Neoplasia intraepitelial cervical	Amplificador de respuesta	IFN- α pegilado	2015	SI

Anexo 6: Tabla artículos incluidos - Chile

Nombre	Neoplasia	Inmunoterapia	Droga	Año	Multicentro
Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC	Pulmón CNP	Anti PD-L1 + Anti VEGF + QMT	Atezolizumab Bevacizumab Carboplatino	2018	SI
Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39)	Ovarios	Anti PD-L1 + Anti VEGF + QMT	Atezolizumab Bevacizumab Carboplatino	2021	SI
Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer	Pulmón CNP	Anti PD-L1 + QMT	Atezolizumab Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab	2020	SI
Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated	Melanoma	Anti LAG 3 + Anti PD-L1	Relatlimab Nivolumab	2022	SI

Advanced Melanoma					
First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial	Pulmón CNP	Anti PD-L1 + Anti CTLA 4	Nivolumab Ipilimumab	2022	SI
Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)	Melanoma	Anti PD-L1	Pembrolizumab Ipilimumab	2017	SI
Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial	Renal	Anti PD-L1 + Anti CTLA-4 vs Antiangiogénico	Nivolumab Ipilimumab Sunitinib	2020	SI
Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study	Melanoma	Inhibidor IDO1 + Anti PD-L1	Epacadostat Pembrolizumab	2019	SI
Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer	Cuello uterino	Anti PD-L1	Balstilimab	2021	SI
Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomized, phase 3 study	Pulmón CNP	Anti PD-L1	Avelumab Docetaxel	2018	SI
Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from	Renal	Anti PD-L1 + Anti tirosinquinasa y Anti VEGF	Nivolumab Cabozantinib Sunitinib	2022	SI

an open-label, randomized, phase 3 trial					
First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial	Renal	Anti PD-L1 + Anti CTLA-4 vs Anti VEGF y Anti tirosinquinasa	Nivolumab Ipilimumab Sunitinib	2021	SI
Tumor cell lysate-loaded dendritic cell vaccine induces biochemical and memory immune response in castration-resistant prostate cancer patients	Próstata	Vacuna	Trimel	2013	NO, SOLO CHILE
Avelumab Versus Docetaxel in Patients With Platinum-Treated Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the JAVELIN Lung 200 Phase 3 Trial	Pulmón CNP	Anti PD-1	Avelumab	2021	SI
Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America	Retinoblastoma	QMT + Células madres autólogas		2012	NO, SOLO CHILE
Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomized, double-blind, phase 3 trial	Melanoma	Anti PD-1	Pembrolizumab	2022	SI

Anexo 7: Tabla inmunoterapias / país. Realizada en base a los artículos incluidos en la revisión, para facilitar la creación de gráficos.

	Anticheck point + RDT	Anticheck point	Anticheck point + Antiangiogénico	Anticheck point + QMT	Anti MUC1	Amplificador respuesta inmunitaria	Inhibidor HDAC + Inhibidor proteasoma	Vacuna	Anticheck point + Anti VGF + QMT	Anticheck point + Inhibidor IDO1	Anticheck point + Anti tirosinquinasa + Anti VGF	QMT + Células madres autólogas	Anti anhidrasa carbónica	EGFR	Agonista TLR	Amplificador respuesta inmunitaria + QMT	QMT + ciclofosfamida metronómica + inhibidor Cox2 + FEC-G + donante sulfhidrilo + hemoderivado c/antigenos tumorales autólogos	Inmunoterapias por país	
CHI	0	7	1	1	0	0	0	1	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	8
ARG	1	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
BRA	1	8	0	3	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	11
URU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
PAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
*Ajuste	-1	-5	x	-1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-1	x	x	x	x	x
Total	1	12	1	4	1	1	1	3	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	x

Anexo 8: Tabla ajuste.

* Ajuste	BRA	CHI	ARG	
Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma				1 Anti check
First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial				1 Anti check
First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update				1 Anti check + QMT
Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors				1 Anti check + RDT
Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer				1 Anti check
Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial				1 Anti check
Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial				1 Anti anhidrasa carbónica
Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial				1 Anti check

Anexo 9: Tabla neoplasias / país. Realizada en base a los artículos incluidos en la revisión, para facilitar la creación de gráficos.

	Mama	Próstata	Retinoblastoma	Melanoma	Pulmón	Cuello uterino	Renal	Ovario	Cavidad oral	Mieloma múltiple	Neuroblastoma	Óseo	Páncreas, Pulmón CNP, Próstata	Periocular	Útero	Cabeza y Cuello	Total	
CHI	0	1	1	4	5	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
ARG	0	1	0	1	2	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7
BRA	1	0	0	2	4	2	3	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	18
URU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
PAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	2	1	7	11	3	8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	42

Anexo 10: Tabla artículos / año. Realizada en base a los artículos incluidos en la revisión, para facilitar la creación de gráficos.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	total
CHI	1	1	0	0	0	1	2	1	2	4	4	16
ARG	0	0	0	1	0	0	2	0	2	1	1	7
BRA	0	0	1	2	1	1	0	0	3	4	6	18
URU	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	1	1	3	1	2	4	1	7	9	11	42
									era covid			

Anexo 11: Tabla artículos incluidos - Uruguay

Nombre	Neoplasia	Inmunoterapia	Droga	Año	Multicentro	Link
Addition of an induction regimen of antiangiogenesis and antitumor immunity to standard chemotherapy improves survival in advanced malignancies(63)	Páncreas, Pulmón CNP, Próstata.	QMT + régimen inductor antiangiogénico + régimen inductor inmunidad antitumoral	Gemcitabina + Cisplatino + Docetaxel + Ciclofosfamida + Celecoxib + FEC-G + N-acetilcisteína + Hemoderivado c/antígenos tumorales autólogos	2012	No datos	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810591/

Anexo 12: Tabla artículos / país / población.

	Artículos	Población
ARG	7	45380000
BRA	18	212600000
CHI	16	19120000
PAR	0	7133000
URU	1	3474000