



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INMUNOTERAPIA ACTIVA EN CÁNCER DE MAMA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2017

Autor: Juan Carlos Martínez-Caballero Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

Área de Farmacología

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. Epidemiología.....	3
2.2. Etiopatogenia.....	4
2.3. Tipos de cáncer de mama.....	5
2.4. Estadios del cáncer.....	8
2.5. Tratamiento.....	9
2.6 Tipos de inmunoterapia.....	10
3. OBJETIVOS.....	12
3.1. Objetivo principal.....	12
3.2. Objetivos secundarios.....	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
4.1. Diseño.....	13
4.2. Estrategia de búsqueda.....	13
4.3. Criterios de inclusión.....	13
4.4. Criterios de exclusión.....	14
4.5. Extracción de los datos.....	14
5. RESULTADOS.....	15
5.1. Descripción de la población.....	16
5.2. Descripción de la intervención.....	18
5.3. Descripción de las medidas de resultados.....	19
5.3.1. Principales resultados de supervivencia.....	19
5.3.2. Respuesta inmunitaria.....	21
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIÓN.....	32
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. Resumen:

Introducción: El cáncer de mama tiene una elevada incidencia sobre la población femenina. Se trata de una enfermedad invasiva que con un diagnóstico temprano tiene un buen pronóstico. Existen diferentes tratamientos, entre ellos la quimioterapia o radioterapia, pero debido a los efectos secundarios de éstos se está indagando en otros como la inmunoterapia activa, que pretenden ser igualmente efectivos y con menos efectos adversos.

Objetivos: El objetivo del estudio fue valorar los nuevos tratamientos inmunoterapéuticos teniendo en cuenta el estadio y subtipo del tumor, así como los marcadores hormonales que expresaron las pacientes. También se evaluó la eficacia y seguridad de dichos tratamientos, y el riesgo y beneficio de la implementación esta terapia.

Material y métodos: El estudio se basó en una revisión bibliográfica sistemática. Se buscó en bases de datos como MEDLINE, SCOPUS y COCHRANE utilizando los descriptores adecuados del MeSH y especificando los criterios de inclusión y exclusión mediante los filtros propios del objetivo estudio.

Resultados: Se eligieron 8 ensayos clínicos tras excluir 311 por criterios de exclusión. El artículo con más pacientes fue de 187, y el de menos de 6. El rango de edad media fue de 45 a 59 años con tumor ductal infiltrante en la mayoría. Los biomarcadores expresados fueron CEA, MUC1, HER2 y MAM-A. Las vacunas utilizadas fueron péptidos de antígenos excepto una que fue un vector bacteriano. Las dosis variaron entre 3 y 12, y se permitió co-intervención en algunos. Se midió la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, además de la respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular.

Conclusión: La inmunoterapia activa se encuentra aún en desarrollo dado que sus beneficios no están del todo corroborados. Sin embargo, la mayoría han demostrado ser seguros con escasos efectos adversos. Es por eso, por lo que el futuro es prometedor para este campo ya que la eficacia clínica de estas terapias puede significar mucho como tratamientos adyuvantes para el cáncer de mama.

2. Introducción:

El cáncer de mama se caracteriza por la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Las células del cáncer de mama pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y alcanzar otras partes del cuerpo. Allí pueden adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis.

2.1 Epidemiología:

El cáncer de mama puede aparecer en mujeres y hombres pero más del 99% de los casos ocurre en mujeres. En España constituye el cáncer más frecuente en la mujer, suponiendo un 29% del total de todos los cánceres diagnosticados. En 2016 se diagnosticaron 26.229 casos. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida¹.

Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres. En 2014 fallecieron 6.213 mujeres por cáncer de mama (Figura 1)².



Figura 1. Mortalidad por cáncer en España en el año 2014. Adaptado de www.infosalus.com (SEOM)

La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del 89.2% de forma global. La etapa o estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia. La supervivencia en el estadio I es de más del 98% y en cambio en el estadio IV la supervivencia desciende al 22% (Figura 2)².



Figura 2. Supervivencia de cáncer de mama según la etapa en la que se diagnostica.

Adaptado de www.eldiario.es

2.2 Etiopatogenia:

Las causas que desencadenan el cáncer de mama todavía no se han esclarecido. Sin embargo, sí se han identificado numerosos factores de riesgo asociados. La mayor parte de los ellos relacionados con los antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida³.

La *edad* es el principal factor de riesgo para padecer un cáncer de mama, a mayor edad mayor riesgo.

Los *factores reproductivos* que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos, como la aparición temprana de la primera regla, la menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia aumentan el riesgo de cáncer de mama, al igual que lo hace el uso de una

combinación de las hormonas estrógeno y progesterona posterior a la menopausia. La *nuliparidad* (no haber estado embarazada nunca) también se relaciona con un riesgo mayor.

Así mismo, las mujeres con *antecedentes familiares* de cáncer de mama tienen más riesgo. El riesgo es mayor si se trata de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija). Las mujeres que han tenido un cáncer de mama invasivo tienen más riesgo de padecer un cáncer de mama contralateral. Las mujeres que han tenido un carcinoma ductal in situ o carcinoma lobular in situ, o con antecedentes de enfermedad proliferativa benigna de mama, también tienen mayor riesgo. También, la *densidad mamaria* alta se relaciona con mayor riesgo y la *exposición a radiaciones ionizantes*, sobre todo durante la pubertad, y las *mutaciones hereditarias* relacionadas con el cáncer de mama, también aumentan el riesgo, al igual que el *consumo de alcohol* y la *obesidad*.

Las técnicas diagnósticas actuales, y concretamente la mamografía, han demostrado disminuir la mortalidad a causa de este tipo de cáncer, y así destacar el importante papel del programa de diagnóstico precoz. Actualmente todas las Comunidades Autónomas españolas poseen programas de cribado poblacional de cáncer de mama.

2.3 Tipos de cáncer de mama:

El cáncer de mama engloba distintos tipos de tumores histológicamente diferentes. La estrategia terapéutica dependerá de las características del tumor, su evolución así como del perfil de la paciente. El más frecuente en nuestro medio es el carcinoma ductal, que representa el 80% del total. El segundo tipo histológico en orden de frecuencia es el carcinoma lobulillar con un 10% de los casos diagnosticados. El 10% restante lo conforman otros tipos histológicos como el mixto (ductal y lobulillar), el coloide, el tubular, el mucinoso o el inflamatorio (Figura 3)^{4, 5}.

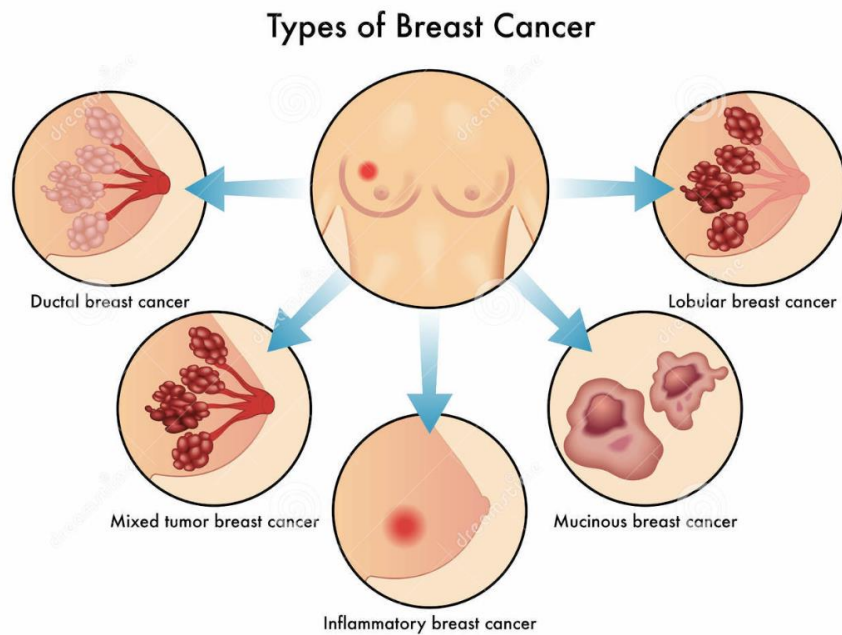


Figura 3. Tipos de carcinoma mamario. Adaptado de www.mujerde10.com

Además de la histología, los tumores de mama pueden clasificarse según la presencia o no de distintos tipos de proteínas de las células cancerígenas. La presencia de estas proteínas determinará la posibilidad de utilizar algunas de las opciones terapéuticas, además de ser en algunos casos un factor pronóstico de la enfermedad.

Un criterio de clasificación de los tumores de mama es la presencia o no de receptores para las hormonas estrógeno y progesterona. Estas hormonas están implicadas en la división celular y por tanto en el crecimiento del tumor. La presencia de los receptores en las células cancerígenas hace suponer que éstas necesitan de las hormonas para dividirse. Más de la mitad de los tumores de mama presentan estos receptores.

Otro criterio de clasificación del cáncer de mama es la expresión o sobreexpresión de determinados marcadores en las células cancerígenas, como son el receptor 2 de factor epidérmico humano (HER2), la mucina codificada por el gen MUC1, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la proteína supresora de tumores (p53). El proto-oncogén HER2 se encuentra en el cromosoma 17 y está sobreexpresado en muchos tumores epiteliales.

Codifica una proteína en la membrana de las células cancerígenas con actividad tirosina quinasa. El HER2 está sobreexpresado en el 20% de los tumores de mama, siendo un factor de mal pronóstico.

La glicoproteína MUC1 pertenece a la familia de las mucinas, producidas por los tejidos epiteliales. Esta proteína tiene una función protectora al unirse a los patógenos. El interés que tiene la MUC1 como diana para las vacunas es su presencia en el 70% de los tumores de mama con una sobreexpresión estimada de 100 veces superior a las células normales. Además tiene una distribución ubicua en las células cancerígenas, así como una glicosilación alterada que las diferencia de las mucinas normales⁶.

El CEA es una glicoproteína presente en muchos adenocarcinomas, incluido el cáncer de mama. Está presente en el 60% de los tumores mamarios⁷.

El gen p53 es un gen capaz de detectar y reparar ADN dañado. También tiene la capacidad de provocar la muerte celular evitando de esta manera el desarrollo de tumores. La mutación de este gen supone un aumento de la probabilidad de padecer cáncer. La mutación de p53 está presente en el 30% de los tumores de mama⁸ (Figura 4).

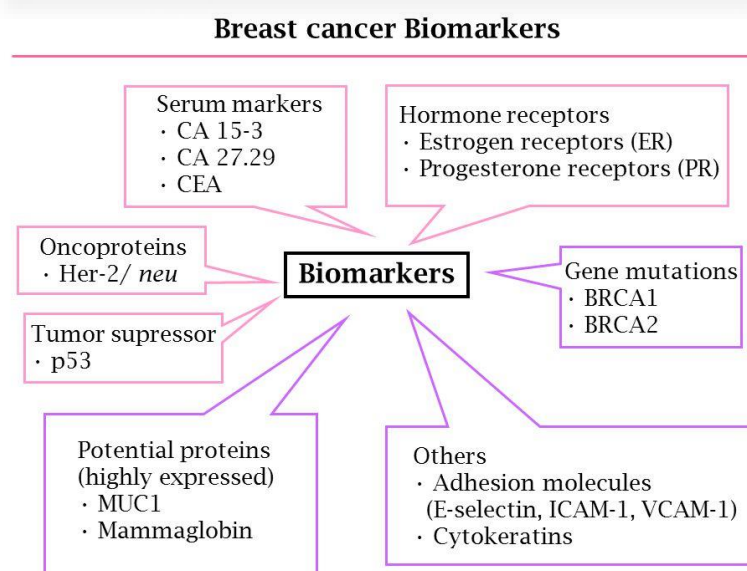


Figura 4. Biomarcadores específicos del cáncer de mama. Adaptado de <http://slideplayer.com>. Abd Hamid UM. 2005

2.4 Estadios del cáncer:

La gravedad e invasividad del cáncer se relaciona a estadios que van de menos a más (de 0 a IV). Es posible que se refiera a un carcinoma de estadio I a estadio IIA como estadio temprano y estadio III como localmente avanzado⁹:

- Estadio 0: Describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo.
- Estadio IA: El tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.
- Estadio IB: El cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0,2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos.
- Estadio IIA; Cualquiera de estas condiciones:
 1. No hay evidencia de tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, aunque no a zonas distantes del cuerpo.
 2. El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.
 3. El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.
- Estadio IIB; Cualquiera de estas condiciones:
 1. EL tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
 2. El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.
- Estadio IIIA: Un cáncer de cualquier tamaño que se haya diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo. También, puede ser un tumor mayor de 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos.

- Estadio IIIB: El tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón de mama. Puede haberse diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo pero no a otras partes del cuerpo.
- Estadio IIIC: Tumor de cualquier tamaño que no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, pero se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares.
- Estadio IV: El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos. Se denomina también cáncer metastásico.

2.5 Tratamiento:

El tratamiento de cáncer mama suele combinar cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas como la inmunoterapia.

Actualmente hay muchos fármacos antineoplásicos para el carcinoma mamario, entre ellos, el docetaxel (Docefrez, Taxotere), paclitaxel (Taxol) o la ciclofosfamida (Neosar). También hay terapias neoadyuvantes, antes de la cirugía para reducir el tumor, o adyuvantes, después de la cirugía para reducir la recurrencia del cáncer. Entre ellas, se encuentra por excelencia el trastuzumab (Herceptin), que se trata de un fármaco monoclonal dirigido a receptores HER2+.

Sin embargo, aunque la eficacia de la quimioterapia y radioterapia puede ser beneficiosa (según el estadio de la enfermedad), los efectos secundarios no lo son tanto. Éstos pueden depender de la persona, de los fármacos utilizados y del programa y la dosis utilizados. Y pueden ir desde fatiga, riesgo de infección, náuseas y vómitos, caída de cabello, pérdida del apetito y diarrea. También pueden presentarse a largo plazo como daño cardíaco o daño en el sistema nervioso pero se tratan de casos aislados^{10, 11}.

La inmunoterapia abre un mundo nuevo de posibilidades para esta enfermedad, utilizando fármacos que estimulan el sistema inmune y que permiten intervenir en todos los subtipos de cáncer, sobre todo en los más agresivos como en el HER2+ o triple negativo.

El objetivo de la inmunoterapia es establecer, reparar o aumentar los mecanismos inmunitarios implicados en el control de los tumores. De esta forma, se pretende conseguir una destrucción selectiva de las células tumorales, evitando los efectos adversos propios que tienen la radioterapia y la quimioterapia en las células normales.

2.6 Tipos de inmunoterapia:

Se pueden distinguir básicamente dos tipos de inmunoterapia: la inmunoterapia pasiva, que consiste en la transferencia a los pacientes de células o anticuerpos previamente generados *in vitro*, y la inmunoterapia activa, que pretende inducir *in vivo* una respuesta inmunitaria. Ambas pueden dirigirse contra antígenos tumorales (inmunoterapia específica) o pretender una activación global del sistema inmunitario (inmunoterapia inespecífica) (Tabla 1)¹².

Activa	Inespecífica		BCG Citocinas
	Específica	Vacunas	Primera generación: Células tumorales Antígenos tumorales Células dendríticas Segunda generación: Vacunas de ADN Células genéticamente modificadas
Pasiva	Inespecífica	Celular	LAK
	Específica	Celular	TIL CTL
		Humoral	Anticuerpos monoclonales

Tabla 1. Tipos de inmunoterapia. Adaptado de Inogés-Sancho S. 2007

Las vacunas terapéuticas están diseñadas para tratar una enfermedad ya existente o evitar una recaída, a diferencia de las vacunas profilácticas cuya misión es evitar la aparición de enfermedades. El objetivo de estas vacunas es

inducir una respuesta inmunitaria específica frente a las células cancerígenas, sumando el sistema inmunitario a la estrategia terapéutica frente al cáncer.

Para inducir la respuesta inmunitaria es necesario encontrar una molécula (antígeno) que sólo aparezca en las células tumorales o bien que aparezca en mayor cantidad en comparación a las células normales (sobreexpresión). Además es necesario encontrar una manera de estimular a los leucocitos para generar una respuesta inmunitaria específica. Esta estimulación se consigue mediante el uso de proteínas transportadoras, adyuvantes, vectores o células presentadoras de antígeno¹².



3. Objetivos:

3.1 Objetivo principal:

El presente trabajo tiene como objetivo principal conocer la eficacia y seguridad, mediante una revisión bibliográfica, de las nuevas terapias inmunológicas activas para el cáncer de mama en los distintos estadios y subtipos.

3.2 Objetivos secundarios:

Se considerarán los receptores y biomarcadores que expresen los pacientes para la selección adecuada del tratamiento inmunológico más adecuado para el paciente (medicina personalizada).



4. Materiales y Métodos:

4.1 Diseño:

Para la realización del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática empleando diversas bases de datos, tales como: MEDLINE, SCOPUS y COCHRANE.

4.2 Estrategia de búsqueda:

Primero, se buscaron en el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) los descriptores adecuados para realizar la búsqueda, en este caso “cáncer de mama” y “vacunas”. Esta fuente proporcionó los descriptores en inglés, “breast neoplasms” y “vaccines” respectivamente. A continuación, se realizó la búsqueda en el MeSH (Medical Subject Heading) con esos últimos valores y se condujo la búsqueda a PUBMED.

Por tanto, se empleó la base de datos MEDLINE para realizar una revisión bibliográfica sobre las nuevas inmunoterapias para el cáncer de mama. Para ello, se utilizó la siguiente ecuación de búsqueda: “breast neoplasms” [MeSH] AND “vaccines” [MeSH], se filtró por trabajos que se hubieran realizado en humanos y se filtró en los últimos 5 años, ya que se trata de una técnica actual. También se emplearon las bases de datos SCOPUS y COCHRANE, empleando como estrategia de búsqueda: “breast neoplasms” AND “vaccines”, filtrando por humanos.

4.3 Criterios de inclusión:

- Población: mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de mama.
- Intervención: inmunoterapia activa específica.
- Resultados: estudio que incluyan resultados de seguridad y eficacia medida como supervivencia, tiempo libre de progresión y recurrencia.
- Periodo: Últimos cinco años (desde 2012 a 2017).

4.4 Criterios de exclusión:

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

4.5 Extracción de los datos:

Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos del estudio, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento.

VARIABLES ESPECÍFICAS
Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como la supervivencia, recurrencia o evolución de la enfermedad, indicadores de respuesta inmunológica, tanto humoral como celular, así como la frecuencia y severidad de reacciones adversas para la evaluación de la seguridad.

5. Resultados:

Tras la búsqueda inicial en las tres bases de datos utilizadas se hallaron 328 estudios con los descriptores “breast neoplasms” y “vaccines”. De los cuáles se excluyeron 311 al no ser relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 17 ensayos clínicos.

Para la evaluación de seguridad y eficacia se seleccionaron sólo los ensayos clínicos que fueron 8. (Figura 4).

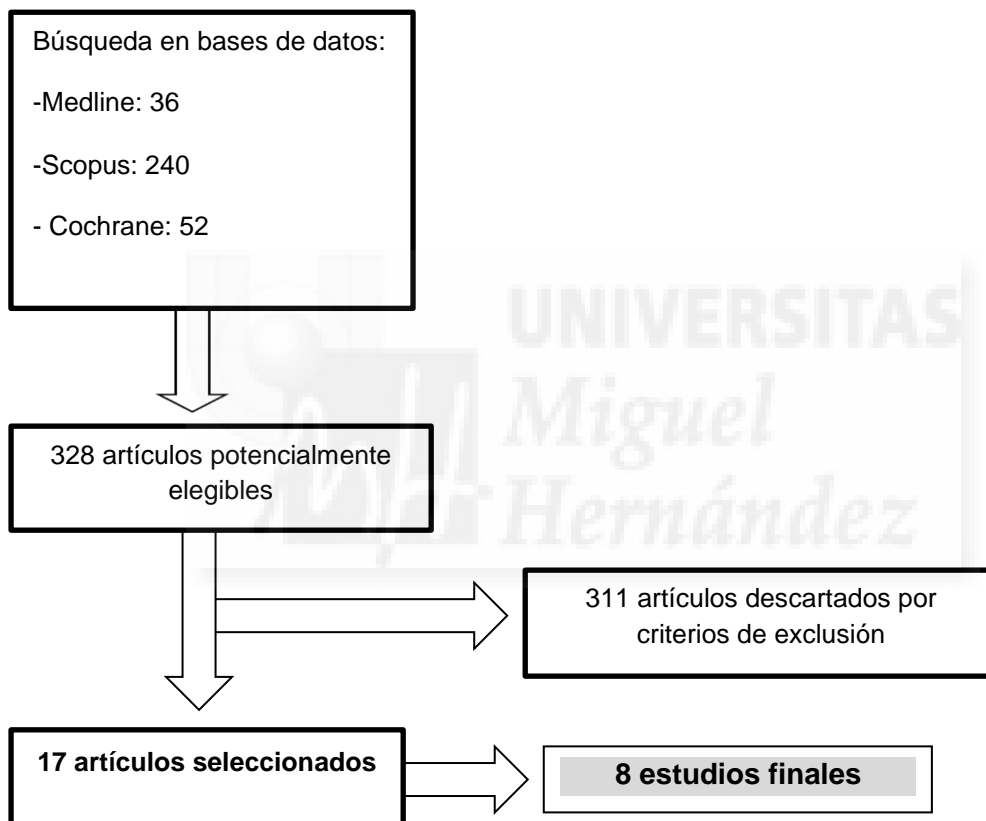


Figura 4. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda, de la exclusión y selección de artículos científicos empleados en esta revisión.

5.1 Descripción de la población:

De los ensayos clínicos analizados, tres eran de fase I, uno de fase II, uno de fase III, y tres fueron de fase I y fase II a la vez.

Entre todos los artículos, el número global de mujeres estudiadas fue de 371, siendo el trabajo de *Mittendorf EA et al* con 187 mujeres el más numeroso; y el menos numeroso el de *Makhoul I et al* con 6 mujeres^{13, 14}. El rango de edad media de las mujeres incluidas en todo el estudio fue de 45 hasta 59 años.

En relación a las características del tumor, todos los estudios exigieron como criterio de inclusión la confirmación histológica o citológica del cáncer de mama, y la mayoría de los casos del estudio el tipo de tumor era avanzado y en algunos con metástasis. En la mayoría de ensayos clínicos, se resaltó que la clase de tumor fue ductal infiltrante. El artículo de *Takahashi R et al* indicó el tipo de tumor en su artículo, habían 71 de tipo ductal infiltrante, 4 de tipo lobular y 4 de origen desconocido. Al igual que *Mittendorf EA et al* mencionó que el carcinoma ductal predominaba en sus pacientes con 164 casos con una minoría de 21 casos de tipo lobular. *Antonilli M et al* también recalcó el tipo de cáncer, ductal infiltrante en la mayoría de sus pacientes. Así como *Makhoul I et al* también señaló que uno de sus seis pacientes presentaba un carcinoma ductal infiltrante con un nódulo de 4 cm de grosor^{13, 14, 15, 16}.

En cuanto al grado histológico, en el caso de *Antonilli M et al* tres de los siete pacientes estudiados presentaron grado III, y solo un paciente de grado I y II. *Mittendorf EA et al*, que separó sus pacientes de objetivo a estudio en un grupo control y otro grupo de vacunados, también señaló el grado de los tumores. Siendo un total de grado I de 39 mujeres, de grado II de 69 y de grado III de 74 (n=187). Habían cinco nódulos que eran de grado desconocido, pero se observó que también habían más casos de grado III como en el estudio anterior. Sin embargo, a diferencia de los anteriores, el ensayo clínico de *Vassilaros S et al* mostró que en su caso habían 21 pacientes con tumores de grado II, cinco de grado I y sólo dos de grado III. Por lo que en este estudio

predominó el grado II de las neoplasias, y además habían tres pacientes que tenían grado histológico desconocido (n=31)^{13, 16, 17}.

En relación a la progresión de la enfermedad, el estudio de *Antonilli M et al* hizo hincapié en este aspecto. Se halló un caso de estadio IA, tres de estadio IIA, uno de estadio IIIA y dos de estadio IIIC. También, en el estudio de *Vassilaros S et al*, se abordó mujeres que sólo tuvieran estadio II, como criterio de inclusión. El resto de ensayos clínicos del presente trabajo no hicieron referencia al grado de estadiaje^{16, 17}.

No obstante, todos los artículos mostraron que los tumores tenían receptores hormonales. La mayoría expresaron los biomarcadores CEA, MUC1 y HER2. Por ejemplo, en el ensayo de *Antonilli M et al* el 100% de sus pacientes mostraron la proteína MUC1, el 71% mostraron CEA, y sobre HER2- o ErbB2, el 57% manifestó 3+ y el 43% 2+. También, *Heery CR et al* indicó que su estudio se basaba sobre pacientes con CEA y MUC1. *Takahashi R et al* indicó que de sus 79 pacientes, 18 expresaron mrTNB (triple negativo), 41 HER 2- y 18 HER2+, quedando dos pacientes con biomarcador desconocido. Sin embargo, para *Tiriveedhi V et al* y *Mittendorf EA et al* fue criterio de inclusión que las mujeres tuvieran fenotipo HLA-A2 o HLA-A3 como objetivo de estudio. Al igual que *Chen G et al*, introdujo en su caso pacientes que sólo expresaran el receptor HER2+. Lo mismo hizo *Vassilaros S et al*, que estudió sólo aquellos que manifestaran el receptor MUC1^{13, 15, 16, 17, 18, 19, 20}.

Se valoró también la calidad de vida de las mujeres previo al reclutamiento con la Escala de Actividad del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), requiriendo una puntuación entre 0 y 2, salvo en el estudio de *Mittendorf EA et al* y *Vassilaros S et al* donde no se midió^{13, 17} (Tabla 3).

En relación al tratamiento previo recibido antes del reclutamiento, en general las pacientes habían completado el tratamiento estándar (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia) varias semanas antes del inicio del reclutamiento. Aquellas mujeres que estaban con tratamiento hormonal continuaron con su régimen específico durante el ensayo.

Todos los estudios, excepto *Mittendorf EA et al* y *Vassilaros S et al*, describieron correctamente sus criterios de exclusión^{13, 17}. En general, se excluyeron participantes que no tuvieran entre 18 y 80 años, otros tumores activos, metástasis cerebrales, alteración de la función de otros órganos (hepática, renal, hematológica), mujeres lactantes y embarazadas y estados de inmunodepresión.

Según los autores las mujeres del grupo intervención y grupo control no mostraron diferencias en cuanto a factores demográficos y pronósticos. En el estudio de *Mittendorf EA et al* el grupo intervención estaba formado por mujeres HLA-A2 y HLA-A3 positivos, mientras que el grupo control lo estaba por mujeres HLA-A2 y HLA-A3 negativas. (Ver tabla 2)¹³.

5.2 Descripción de la intervención:

Todas las vacunas eran peptídicas frente a los marcadores MUC1, HER2 y CEA mientras que la vacuna utilizada en el estudio de *Trivedhi V et al* se basó en un vector bacteriano basado en un plásmido de DNA cuyo marcador fue la mamaglobina-A. En cuanto a las dosis, en los estudios de *Antonilli M et al*, *Makhoul I et al* y *Mittendorf EA et al* osciló entre 100 y 500µg, mientras que en los estudios de *Chen G et al* y *Heery CR et al* se dosificó por mg/m² según superficie corporal. Por otra parte, *Trivedhi V et al* indicó que se debía administrar 4 mg y *Takahashi R et al* 3mg por péptido^{13, 14, 15, 16, 18, 19, 20}.

Las pautas de vacunación difirieron entre los estudios, con una vacunación entre 3 y 12 dosis y con dosis de recuerdos administradas entre 1-3 meses. Las vías de administración utilizadas fueron la intradérmica, subcutánea e intramuscular.

En cuanto al grupo control, cuatro estudios recibieron placebo, dos sin especificar y en los otros dos se utilizó solución salina^{13, 17, 18, 20}. En el resto de estudios, a los pacientes no se les administró ninguna sustancia, únicamente recibieron cuidados convencionales.

En tres de los estudios se permitió la co-intervención con hormonoterapia (con tamoxifeno, toremifeno o algún inhibidor de la aromatasas) en los casos que lo requirieron. En el estudio de *Heery CR et al*, todos los pacientes recibieron ciclos de quimioterapia. El grupo control recibió ciclos de docetaxel y el grupo intervención recibió docetaxel más la vacuna PANVAC. En los estudios de *Mittendorf EA et al*, *Chen G et al* y *Trivedhi V et al* no se especificó co-intervención^{13, 19, 20}. (Tabla 2).

5.3 Descripción de las medidas de resultado:

Los resultados de respuesta clínica se expresaron con distintos indicadores:

- La supervivencia global; la mediana de meses desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Las curvas de supervivencia se construyeron mediante el método de Kaplan Meier y las medianas de supervivencia se compararon con el test log-rank y el modelo de regresión de Cox.
- Porcentaje de supervivencia sin enfermedad al final del seguimiento. (Tabla 2).

Además de estos indicadores, se midió la respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular a los tratamientos utilizados.

5.3.1 Principales resultados de supervivencia:

En el estudio de *Antonilli M et al* se indicó que la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 100 meses entre los 7 pacientes con cáncer de mamá. Sin embargo, no hizo referencia a la supervivencia global.

En el estudio de *Heery CR et al*, en cuanto a la supervivencia global, el grupo de intervención tuvo cierta mejoría respecto al grupo control (16% vs 13%). Además, la supervivencia libre de enfermedad del grupo intervención fue mejor respecto al grupo control (7,9 meses vs 3,9 meses, $p=0,09$)^{16,18}.

Triveedhi V et al, no describió datos sobre supervivencia global. No obstante, en relación al porcentaje de supervivencia libre de enfermedad, el grupo intervención obtuvo una notable mejoría respecto al grupo control (53% vs 33%, $p=0,01$). *Chen G et al*, sí que manifestó que la media de supervivencia global fue de 42 meses en sus pacientes, aunque no comparó con un grupo control ($p=0,016$). Al igual que la supervivencia libre de enfermedad, no comparó con un grupo control pero si indicó que la media fue de 7 meses ($p=0,01$) en las mujeres de su estudio^{19, 20}.

Por otra parte, *Takahashi R et al* realizó su descripción de resultados separando en función del tipo de marcador del carcinoma. Donde se observó que tenía una mayor supervivencia global el tipo HER2- (26,5 meses), seguido del HER2+ (14,9 meses) y por último el triple negativo mrTNBC (11,1 meses). En la supervivencia libre de enfermedad se observaron datos similares. El tipo HER2- consiguió mejores resultados (12,2 meses), por detrás de mrTNBC (7,5 meses) y HER2+ (4,5 meses). (Figura 5)¹⁵.

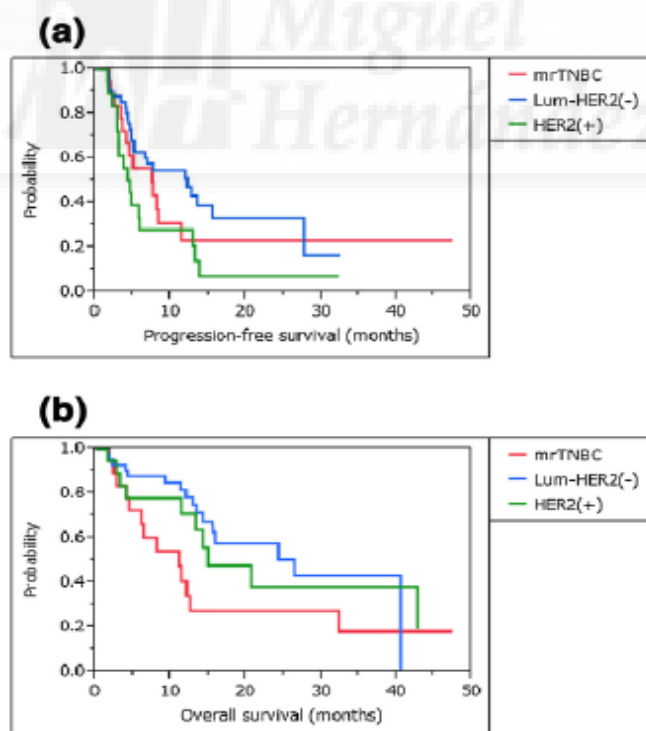


Figura 5. Curvas de supervivencia entre los tres subtipos intrínsecos. Adaptado de Takahashi R et al. 2014

Mittendorf EA et al definió sólo resultados de supervivencia libre de enfermedad, con una mejoría del grupo intervención sobre el grupo control (89,7% vs 80,2%). A diferencia del anterior, *Vassilaros S* et al sí indicó valores de supervivencia global, con mejores resultados del grupo intervención respecto al grupo control (95% vs 60%, $p=0,02$). También hubo bastante diferencia en cuanto supervivencia libre de enfermedad entre el grupo intervención y el grupo control (95% vs 24%)^{13, 17}.

El ensayo clínico de *Makhoul I* et al, no expresó valores de supervivencia en los pacientes de su estudio. (Tabla 5)¹⁴.

5.3.2 Respuesta inmunitaria:

Además de estos indicadores de respuesta clínica, también se analizaron indicadores de respuesta humoral (anticuerpos IgM e IgG) mediante la técnica de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) y ELISPOT (*Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay*), citometrías de flujo, de respuesta celular (prueba cutánea de hipersensibilidad retardada y recuento de linfocitos T citotóxicos específicos).

Valoración de la respuesta humoral:

El estudio de *Makhoul I* et al describió que los anticuerpos séricos de IgG e IgM aumentaron notablemente, inducidos por la vacuna, se unieron a la línea celular HCC1954 y estimularon la muerte celular a la séptima semana de la primera administración. (Figura 6)¹⁴.

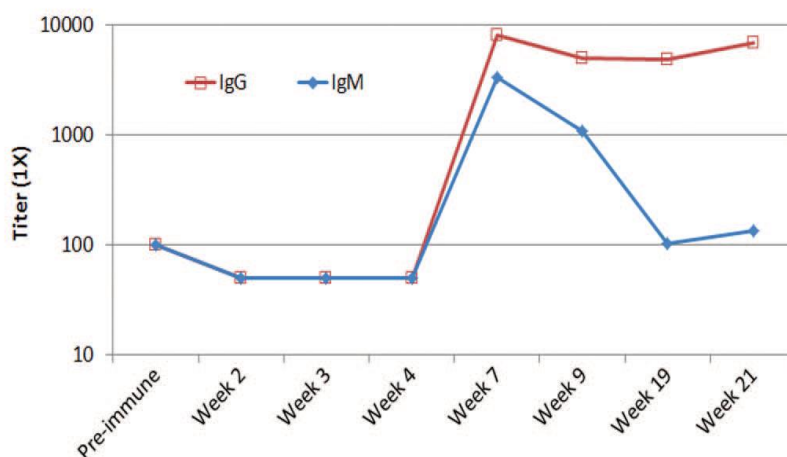


Figura 6. Evolución de niveles séricos de IgG e IgM mediante técnica ELISA. Adaptado de Makhoul I et al. 2015

Por otra parte, en el ensayo de *Takahashi R et al* se analizaron los niveles de IgG mediante la extracción de plasma antes de la vacunación, a la sexta y a la doceava dosis. Y se observó que a la sexta, los niveles de IgG habían aumentado en 53 de 75 pacientes (70,7%) y a la doceava los niveles habían aumentado en 50 de 53 pacientes (94,3%)¹⁵.

Sin embargo, en el estudio de *Vassilaros S et al*, se observó que en 9 de 13 pacientes vacunados las IgM sufrieron una seroconversión a IgG de forma evidente¹⁷.

En los estudios de *Antonilli M et al*, *Heery CR et al*, *Tiriveedhi V et al*, *Mittendorf EA et al* y *Chen G et al* no se especificó sobre respuesta humoral al tratamiento^{13, 16, 19, 20}.

Valoración de la respuesta celular:

Por un lado, en los estudios de *Antonilli M et al* y *Makhoul I et al* no hubo evidencia científica sobre una reacción de las células T específicas, si manifestaron que mediante la vacunación se podría aumentar la especificidad de esta células para ser utilizadas con inhibidores de punto de control y posteriormente aumentar la eficacia del tratamiento. *Makhoul I et al*, describió que podía haber un posible aumento de células CD56 pero no se interpretó claramente^{14, 16}.

Heery CR et al, no observó una correlación estadística entre la generación de respuestas inmunitarias específicas. No hubo diferencias al inicio entre los grupos A y B sobre la respuesta de las células CD4, CD8 o T reguladores. Sin embargo, después de tres ciclos de quimioterapia, si se observó una tendencia clara en un mayor aumento de CD4/Treg en el tratamiento de combinación (vacuna+docetaxel) (32 vs 82, $p<0,001$) vs docetaxel sólo (43 vs 102, $p=0,01$)¹⁸.

No obstante, Trivedhi V et al también señaló que la frecuencia de las células T CD8/MAM-A2 aumentó significativamente después de la vacunación ($0,9\pm 0,5$ vs $3,8\pm 1,2\%$, $p<0,001$), con un análisis longitudinal que demostró respuestas significativas en 6 de 8 pacientes (Figura 6)¹⁹.

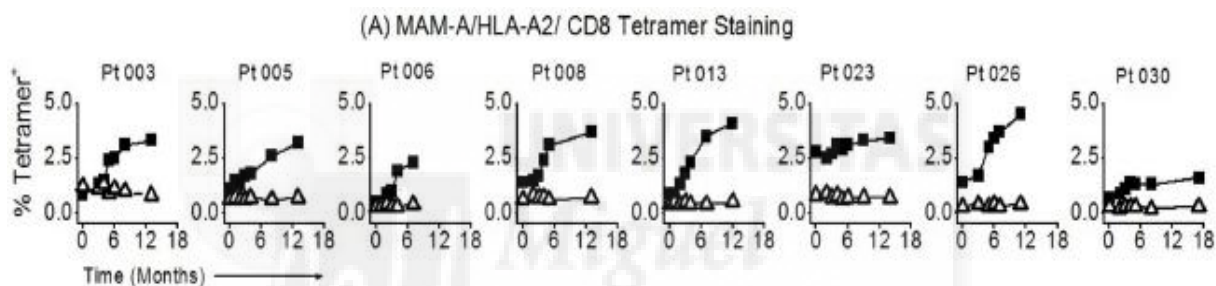


Figura 7. La vacunación con ADN Mamoglobina-A (MAM-A) produce la expansión de células T CD8 específicas de MAM-A. Adaptado de Trivedhi V et al. 2014

Por otro lado, Chen G et al señaló también como las células T específicas (CD8) de HER2- aumentaron por hipersensibilidad de tipo retardada (DTH) y por tinción de citoquinas intracelulares. Se contempló un beneficio clínico a los 6 meses y al año. Sin embargo, Takahashi R et al indicó que las respuestas inmunes celulares a los péptidos vacunados se evaluaron por IFN- λ y ELISPOT. Se produjo un aumento de las respuestas CTL específicas para al menos uno de los péptidos vacunados en 34 de 63 pacientes (54%) después de 6 vacunaciones. Después de otras 6 vacunaciones más, aumentaron en 7 de 14 pacientes (50%) con mTNBC. Dicho aumento se observó en 18 de 31 pacientes (58,1) con HER2- y en 7 de 16 pacientes (43,8%) con HER2+^{15, 20}.

Además, en el ensayo clínico de *Vassilaros S et al*, se observó que la aparición de anticuerpos MUC1, se asoció con importantes beneficios en términos de supervivencia específica de la enfermedad debido a la estimulación de APC (DCs y macrófagos) mediante la vacuna, provocando inmunidad tanto en células T como de anticuerpos en estadios tempranos de enfermedad (estadios I y II) ¹⁷.

Mittendorf EA et al, no especificó resultados sobre inmunidad celular en su ensayo clínico ¹³.



Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos					
	<i>Características</i>	<u>Antonilli M et al. 2016</u>	<u>Heery CR et al. 2015</u>	<u>Makhoul I et al. 2015</u>	<u>Tiriveedhi V et al.2014</u>
Estudio	Fase de estudio	I/II	I	I	I
	Nº total de pacientes	7	48	6	53
	Nº pacientes GI	ND	25	ND	14
	Nº pacientes GC	ND	23	ND	39
Población	Edad media	56	ND	ND	51
	Estado del paciente	ECOG 0-2	ECOG 0-1	ND	ECOG 0-2
	Metástasis	Si	Si	Si	Si (57%)
	Receptores hormonales	100%	69% en GI 53% en GC	ND	Si (66%)
	Diferencias GI vs GC	No	No	No	No
Intervención	Tipo vacunas	Antígeno	Antígeno	Antígeno	Vector bacteriano
	Marcador diana	MUC1,CEA y ErbB2 (HER2-)	MUC1 y CEA	HER2+	MAM-A
	Adyuvantes	Montanide ISA 51 ,GM-CSF	GM-CSF	Montanide ISA 51	ND
	Via administración	Intradérmica	Subcutánea	Subcutánea	Intramuscular
	Dosis y posología	Entre 100 y 500 µg. 6 dosis cada dos semanas y una última dosis a los tres meses	35 mg/m2. Tres dosis en cuatro semanas.	300 µg. Tres dosis en cuatro semanas y una última de recuerdo a los tres meses	4 mg en tres ciclos con 21 días de separación
	Tipo de control	Nada	Placebo	Nada	ND
	Co-intervención	Hormonoterapia Quimioterapia en algunos pacientes	Quimioterapia	Hormonoterapia	ND
	Seguimiento	8 años	43 meses	ND	13 meses
Respuesta	Indicadores respuesta clínica	Supervivencia global	Supervivencia global % supervivencia libre enfermedad	%supervivencia libre de enfermedad	%supervivencia libre enfermedad
	Evaluación respuesta inmunológica	ELISPOT DTH	Citometría de flujo	ELISA	ELISPOT, citometría de flujo y ensayos citotóxicos
	Indicadores respuesta humoral	ND	ND	IgM e IgG	ND
	Indicadores respuesta celular	CTL E75 específicos	CTL E75 específicos	Posible aumento de CD56	Células T CD8
	Momento de la evaluación de la r.inmunológica	Antes de la vacunación y 5 meses después	A los 3 meses	Antes de la vacunación y 7 semanas después	A las 24 semanas
Seguridad	Escala de seguridad	CTCAE	ND	DLTs	CTCAE

ND: No descrito; DTH: Delayed Type Hypersensitivity; DLTs: Dose Limiting Toxicity

Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos (Continuación)					
	<i>Características</i>	<u>Chen G et al. 2014</u>	<u>Takahashi R et al. 2014</u>	<u>Mittendorf EA et al. 2014</u>	<u>Vassilaros S et al. 2013</u>
Estudio	Fase de estudio	ND	II	I/II	III
	Nº total de pacientes	20	79	187	31
	Nº pacientes GI	ND	ND	108	16
	Nº pacientes GC	ND	ND	79	15
Población	Edad media	49	57	55	59
	Estado del paciente	ECOG 0-1	ECOG 0-1	ND	ND
	Metástasis	Si	Si	Si	No
	Receptores hormonales	100%	100%	GI: 57,8% GC: 42,2%	ND
	Diferencias GI vs GC	ND	ND	No, excepto HLA	No
Intervención	Tipo vacunas	Antígeno	Antígeno	Antígeno	Antígeno
	Marcador diana	HER2+	mrTNBC (triple negativo) y HER2	HER2	MUC1
	Adyuvantes	GM-CSF	Montanide ISA 51	GM-CSF	ND
	Vía administración	Intradérmica	Subcutánea	Intradérmica	ND
	Dosis y posología	300 mg/m ² . Tres ciclos cada 4-6 semanas, con un cuarto ciclo a los 6-8 meses	3 mg por péptido. Una vez a la semana durante 6 semanas consecutivas y 4 cada 8 semanas	100 µg en seis vacunaciones	ND
	Tipo de control	Placebo: solución salina	ND	Placebo: solución salina	Placebo
	Co-intervención	ND	Hormonoterapia Radioterapia Quimioterapia	ND	Hormonoterapia
	Seguimiento	5 años	ND	60 meses	12-15 años
Respuesta	Indicadores respuesta clínica	Supervivencia global %supervivencia libre enfermedad	Supervivencia global %supervivencia libre enfermedad	%supervivencia libre enfermedad	Supervivencia global %supervivencia libre enfermedad
	Evaluación respuesta inmunológica	ELISPOT DTH ELISA	ELISPOT	DTH	ND
	Indicadores respuesta humoral	ND	IgG	ND	IgM e IgG
	Indicadores respuesta celular	Células T CD8	CTL	ND	DCs, macrófagos y células T
	Momento de la evaluación de la r.inmunológica	Los días 0,1,2,3,4,7 y 14 de cada ciclo de vacunación	Antes y después de la vacunación pero no específica	Antes de la vacunación y a los 60 meses	Cada dos semanas, siete veces y cada seis meses durante cinco años
Seguridad	Escala de seguridad	CTCAE	CTCAE	ND	ND

Tabla 3. Escala de actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG)

Grado	ECOG
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante <50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto.

Tabla 4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)²¹

Grade	CTCAE
0	No adverse event. <ul style="list-style-type: none"> • Sign/symptom within normal limits.
1	Mild adverse event (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> • Minor. • Mild symptoms and intervention not indicated. • Non-prescription intervention indicated. • No specific medical intervention. • Asymptomatic laboratory finding only. • Radiographic finding only. • Marginal clinical relevance.
2	Moderate adverse event (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> • Intervention indicated. • Minimal, local, noninvasive intervention (e.g., packing, cautery). • Limiting instrumental ADL (e.g., shopping, laundry, transportation; conduct finances)
3	Severe adverse event (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> • Medically significant but not life-threatening. • Impatient or prolongation of hospitalization indicated. • Important medical event that does not result in hospitalization but may jeopardize the patient or may require intervention either to prevent hospitalization or to prevent the AE from becoming life-threatening or potentially resulting in death. • Disabling-results in persistent or significant disability or incapacity. • Limiting self care ADL (e.g., getting in and out of bed; dressing; eating; getting around inside; bathing; using the toilet).
4	Life-threatening adverse event (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> • Life-threatening consequences. • Urgent intervention indicated. • Urgent operative intervention indicated. • Patient is at risk of death at the time of the event if immediate intervention is not undertaken
5	Fatal adverse event: <ul style="list-style-type: none"> • Death.

Tabla 5. Resultados clínicos de los ensayos clínicos				
<i>Estudios</i>	Supervivencia Global		% de supervivencia libre de enfermedad	
	Grupo	P	Grupo	P
<u>Antonilli M et al. 2016</u>	ND	ND	100 meses de media	ND
<u>Heery CR et al. 2015</u>	GI:16% GC:13%	ND	GI:7,9 meses GC:3,9 meses	P=0,09
<u>Makhoul I et al. 2015</u>	ND	ND	ND	ND
<u>Tiriveedhi V et al. 2014</u>	ND	ND	GI:53% GC:33%	P=0,01
<u>Chen G et al. 2014</u>	42 meses	P=0,016	7 meses	P=0,01
<u>Takahashi R et al. 2014</u>	mrTNBC=11,1 HER2-=26,5 HER2+=14,9 meses	ND	mrTNBC=7,5 HER2-=12,2 HER2+=4,5 meses	ND
<u>Mittendorf EA et al. 2014</u>	ND	ND	GI=89,7% GC=80,2%	P=0,08
<u>Vassilaros S et al. 2013</u>	GC: 60% GI:95%	P=0,02	GC:24 meses GI:95 meses	P=0,09

ND: No descrito; GC: Grupo control; GI: Grupo intervención

6. Discusión:

El cáncer de mama es un problema de salud pública global y un reto para la medicina actual debido a su alta incidencia entre las mujeres. La supervivencia a los 5 años es de 80%, sin embargo, un 5-10% de las mujeres con cáncer de mama desarrolla metástasis con escasas posibilidades de curación. Por este motivo, es favorable la nueva búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos que eviten y traten las metástasis. De esta forma, se está estudiando cómo implementar el sistema inmunitario a la lucha contra el cáncer de mama. Los grandes beneficios clínicos obtenidos de la inmunoterapia pasiva (trastuzumab), animan a seguir investigando dentro de la inmunoterapia activa que pretenden proteger de forma duradera destruyendo las células cancerígenas²².

En este trabajo se han evaluado las vacunas terapéuticas frente al cáncer de mama dirigidas a marcadores de membrana y citoplasmáticos publicadas en los últimos 5 años. Se han valorado frente a MUC1, CEA, HER2 y MAM-A, y la más utilizada en este periodo ha sido contra el receptor HER2.

Las vacunas basadas en péptidos son poderosas inmunoterapias neoadyuvantes que pueden dirigirse directamente a proteínas expresadas en células tumorales. Todos los estudios mostraron un buen perfil de seguridad y ninguno de ellos mostró efectos adversos de grado moderado-severo (grado 3 y 4 CTCAE). La mayoría de los estudios describieron efectos adversos, por ejemplo, *Antonilli M et al* refiere que los efectos secundarios más frecuentes fueron de forma local como eritemas y tumescencia. Sin embargo, *Chen G et al* mostró reacciones más severas como fatiga, urticaria, prurito y fiebre^{16, 20, 21}.

En general, los ensayos clínicos no demostraron una mejoría neta en cuanto a supervivencia global. Sólo el estudio de *Vassilaros S et al* obtuvo una diferencia más significativa de supervivencia global del grupo intervención respecto al grupo control. No obstante, el estudio de *Heery CR et al*, que usó el mismo tipo de vacuna (péptidica frente a MUC1) para pacientes metastásicas, los resultados no demostraron una mejoría clínica tan evidente probablemente por

el estado de sus pacientes^{17, 18}. De este modo, podría significar que la vacuna es más efectiva en estadios iniciales y para evitar metástasis que para el tratamiento frente a las mismas.

Por otro lado, los ensayos demostraron una respuesta inmunitaria a pesar de la falta de resultados clínicos, aunque esta fue heterogénea. *Vassilaros S et al* describió una seroconversión de anticuerpos que se mantuvo en el tiempo en los casos en los que se hizo seguimiento. Sin embargo, las pruebas realizadas para medir la respuesta celular, ELISPOT o DTH, mostraron un posible aumento de macrófagos y DCs pero con una pérdida de respuesta en el tiempo¹⁷. Por tanto, no parece que la aparición de anticuerpos sea suficiente para confirmar una mejora en los resultados clínicos, condicionados por las características tumorales que especifican la receptividad del tumor a la respuesta inmune y que establecen un punto clave en la efectividad de la inmunoterapia. Por ello, para relacionarlo con la respuesta clínica habría que conocer el fenotipo HLA respecto de esa respuesta inmune. Esta información es importante, ya que se han descrito pérdidas parciales de estas moléculas celulares durante el desarrollo del tumor.

Muchas vacunas van dirigidas hacia la generación de linfocitos T CD8, ya que la pérdida de expresión de estas moléculas determinaría la ineficacia de estas vacunas. Por otra parte, cuando la vacuna va dirigida hacia la formación de anticuerpos como efectores inmunes antitumorales, la pérdida de expresión de estas moléculas puede no ser importante.

También señalar que el estudio de *Mittendorf EA et al* tuvo limitaciones metodológicas, al estar formado el grupo control por mujeres con HLA-A2 y HLA-A3 negativos ya que la vacuna no está indicada sólo en mujeres con estos fenotipos¹³. Por tanto, un aspecto importante a tener en cuenta fue que las vacunas quizás deberían basarse en la expresión de marcadores ya que estas diferencias entre grupos impidieron la correcta comparación.

Todos los estudios fueron de fase I/II excepto uno¹⁷. Este hecho pudo influir en la significación estadística ya que un aumento de las pacientes estudiadas

podría haber elevado la potencia de los ensayos futuros con la finalidad de demostrar una mejoría significativa en términos de supervivencia.

Además, otra dificultad fue la heterogeneidad de los indicadores de la medida de resultados que impidieron la correcta comparación de los ensayos clínicos estudiados. Como por ejemplo, se han expresado resultados en indicadores no estandarizados, porcentaje de supervivencia en lugar de meses de supervivencia^{13, 19}. También influyó en la comparación de resultados, el tiempo escogido para evaluar los resultados, variando entre varias semanas a 60 meses.

El informe AETSA patrocinado por el Ministerio de Sanidad que evaluó marcadores parecidos hasta el año 2012 mostró resultados similares en cuanto a eficacia y seguridad²².

La fabricación de vacunas polivalentes podría ser interesante como futura línea de investigación, es decir, que actúen frente a diferentes biomarcadores hormonales. De este modo, se podrían beneficiar un mayor número de mujeres. Así como, las vacunas podrían plantearse como prevención primaria en mujeres con alto riesgo de desarrollar estos tumores. O como prevención secundaria, una vez eliminado el tumor y sin evidencias de metástasis. Sin embargo, estas hipótesis se encuentran aún en desarrollo y cuestionadas aún por su seguridad y eficacia.

Esta revisión de tan 8 estudios, refleja que son escasos los ensayos clínicos finalizados en la actualidad. No obstante, al parecer son numerosos los que están activos. Según la web ClinicalTrial.gov existen 181 ensayos en reclutamiento o recién terminados²³.

7. Conclusión:

1. El tema de estudio han sido las vacunas terapéuticas (inmunoterapia activa específica), campo aún por descubrir en comparación a la inmunoterapia pasiva. Por lo que se muestra no existe actualmente evidencia científica plena del uso de las vacunas en cáncer de mama.
2. Son terapias muy seguras por sus escasos efectos adversos pero con insuficiente eficacia por el momento.
3. La mayoría se utilizan como terapia adyuvante en cáncer de mama.
4. El futuro es interesante para las inmunoterapias inminentes, no solo de forma aguda sino también en respuestas duraderas para un control a largo plazo y como finalidad última la implementación en esquemas usados habitualmente para el tratamiento de cáncer de mama, incluso en otras neoplasias.



8. Bibliografía:

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama. Disponible en: <http://www.seom.org/es>.
2. Infosalus (Europapress) El cáncer en cifras: incidencia y mortalidad en España. Disponible en: <http://www.infosalus.com>
3. Factores de riesgo del cáncer de mama. Disponible en: <http://www.breastcancer.org>
4. Tipos de cancer de mama. Disponible en: <http://www.breastcancer.org>
5. Tipos de cancer de mama. Disponible en: <https://www.mujerde10.com>
6. Apostolopoulos V, Pietersz G, Tsibanis A, Tsikkinis A, Drakaki H, Loveland BE, *et al.* Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1. *Breast Cancer Res.* 2006;8(3):1-11.
7. Mohebtash M, Tsang K-YY, Madan RA, Huen N-YY, Poole DJ, Jochems C, *et al.* A pilot study of MUC-1/CEA/TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7164–73.
8. Svane IM, Pedersen AE, Johansen JS, Johnsen HE, Nielsen D, Kamby C, *et al.* Vaccination with p53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer; monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(9):1485–99.
9. Cáncer de mama: Estadios. Disponible en: <https://www.cancer.net>
10. Efectos secundarios de la quimioterapia. Disponible en: <https://www.cancer.org>
11. Cáncer de mama: Opciones de tratamiento. Disponible en: <https://www.cancer.net>
12. Inogés-Sancho S. La terapia celular antitumoral. *GH continuada.* 2007; 6:72-75
13. Mittendorf EA, Clifton GT, Holmes JP, Schneble E, van Echo D, Ponniah S *et al.* Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25(9):1735-42.

14. Makhoul I, Hutchins L, Emanuel PD, Pennisi A, Siegel E, Jousheghany F et al. Moving a Carbohydrate Mimetic Peptide into the clinic. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):37-44.
15. Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Otsuka H, Furukawa M et al. Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2014 3;16:R70.
16. Antonilli M, Rahimi H, Visconti V, Napoletano C, Ruscito I, Zizzari IG et al. Triple peptide vaccination as consolidation treatment in women affected by ovarian and breast cancer: Clinical and immunological data of a phase I/II clinical trial. *Int J Oncol.* 2016;48:1369-78.
17. Vassilaros S, Tsibanis A, Tsikkinis A, Pietersz GA, McKenzie IF, Apostolopoulos V. Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1. *Immunotherapy.* 2013;5:1177-82.
18. Heery CR, Ibrahim NK, Arlen PM, Mohebtash M, Murray JL, Koenig K et al. Docetaxel Alone or in Combination With a Therapeutic Cancer Vaccine (PANVAC) in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1:1087-95.
19. Tiriveedhi V, Tucker N, Herndon J, Li L, Sturmoski M, Ellis M et al. Safety and preliminary evidence of biologic efficacy of a mammaglobin-a DNA vaccine in patients with stable metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5964-75.
20. Chen G, Gupta R, Petrik S, Laiko M, Leatherman JM, Asquith JM et al. A feasibility study of cyclophosphamide, trastuzumab, and an allogeneic GM-CSF-secreting breast tumor vaccine for HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2:949-61.
21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Disponible en: <https://ctep.cancer.gov>

22. Fernández Zurbarán M, Llanos Méndez A, Baños Álvarez E. Inmunoterapia activa. El cáncer de mama. [Inmunoterapia activa para el cáncer de mama] Sevilla: Agencia Andaluza de Evaluación de la Tecnología de la Salud (AETSA). AETSA 2012 / 17-5. 2013
23. U.S National Library of Medicine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

