

Inmunoterapia activa para el cáncer de mama

Revisión sistemática

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Active immunotherapy for breast
cancer. Systematic review
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Inmunoterapia activa para el cáncer de mama

Revisión sistemática

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Active immunotherapy for
breast cancer. Systematic
review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Fernández Zurbarán, Manuel

Inmunoterapia activa para el cáncer de mama. Manuel Fernández Zurbarán, Aurora Llanos Méndez y Elena Baños Álvarez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

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

1. Neoplasias de la mama / inmunología 2. Neoplasias de la mama / Terapia I. Llanos Méndez, Aurora II. Baños Álvarez, Elena III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad.

Autores: Manuel Fernández Zurbarán, Aurora Llanos Méndez y Elena Baños Álvarez.

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

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-12-1

NIPO: 680-13-065-2

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

Inmunoterapia activa para el cáncer de mama

Revisión sistemática

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Active immunotherapy for
breast cancer. Systematic
review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA



Conflicto de Interés

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

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Alfonso Serrano Garballo. *Facultativo Especialista de Área de Inmunología. Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.*

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

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	8
Puntos claves.....	11
Key points.....	13
Descripción de la tecnología.....	15
Características clínicas.....	21
Justificación.....	25
Objetivos.....	27
Metodología.....	29
Resultados.....	33
Seguridad.....	53
Estudios en marcha.....	55
Aspectos económicos.....	57
Discusión.....	59
Referencias.....	63
Anexos.....	67
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	67
Anexo 2. Resultados de la búsqueda.....	69
Anexo 3. Escala de actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG).....	70
Anexo 4. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)	71
Anexo 5. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST)	72

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios de exclusión en los ensayos clínicos.	36
Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos	38
Tabla 3. Resultados clínicos de los ensayos clínicos	45
Tabla 4. Mediana de títulos de anticuerpos a las 12 semanas.....	45
Tabla 5. Criterios de exclusión en las series de casos	47
Tabla 6. Descripción de las series de casos.....	49
Tabla 7. Estudios de vacunas terapéuticas para el cáncer de mama en Clinical Trials	55
Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Declaración PRISMA ..	42

Abreviaturas

CEA	Antígeno carcinoembrionario.
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events.</i>
DTH	Prueba cutánea de sensibilidad retardada.
ECOG	<i>Eastern cooperative oncology Group.</i>
GM-CSF	Factor estimulante de crecimiento para granulocitos y macrófagos.
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.</i>
HLA	Antígeno leucocitario humano.
KLH	<i>Keyhole limpet haemocyanin.</i>
MUC	Mucina.
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.</i>

Puntos claves

- Las vacunas terapéuticas frente al cáncer de mama se postulan como una posible estrategia para la prevención y tratamiento de las metástasis, ya que esta patología sigue siendo incurable.
- Se realizó una revisión sistemática para evaluar la seguridad, la supervivencia y la inmunogenicidad de la inmunoterapia activa frente al cáncer de mama, recuperándose un informe de síntesis, 4 ensayos clínicos y 3 series de casos.
- Las vacunas terapéuticas de los ensayos clínicos analizados fueron de diseño peptídico frente a los marcadores MUC1 y HER2; proteoliposomas frente a gangliósidos de la membrana celular. En las series de casos hubo una vacuna peptídica frente a MUC1, una vacuna de células dendríticas frente a p53 y una vacuna de vectores virales frente a los marcadores MUC1 y CEA.
- La calidad en conjunto de los estudios evaluados fue aceptable. Un ensayo no estuvo aleatorizado y en dos de ellos no hubo enmascaramiento. Además en uno de los estudios se hizo un análisis por protocolo.
- En general los estudios no demostraron un beneficio neto en términos de supervivencia ni tiempo de evolución. En el estudio de Miles *et al.* (el que tuvo la población de mayor tamaño) la supervivencia global fue 23,1 meses en el grupo intervención y 22,3 meses en el grupo control ($p= 0,916$). En las series de casos no se encontraron en las mujeres estudiadas una respuesta completa ni parcial del tumor según los criterios RECIST.
- Los estudios analizados mostraron una respuesta humoral medida como seroconversión que presentó una duración en el tiempo en un rango de 12-106 semanas. Sin embargo, la respuesta celular medida como aumento de linfocitos específicos sólo apareció en algunos trabajos, no conservándose este aumento en los estudios en los que se realizó seguimiento a los 6 meses.
- En general las vacunas fueron bien toleradas. Los eventos adversos más frecuentes en los cuatro estudios fueron los relacionados con el lugar de la administración (eritema, induración, dolor). En ninguno de

los 4 estudios revisados hubo diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo control en cuanto a eventos adversos.

- Algunas claves para futuras investigaciones parecen ser una mejor elección de pacientes: que expresen los marcadores a los que se dirige la vacuna, que expresen los antígenos leucocitarios humanos necesarios para la presentación del antígeno y una menor carga de enfermedad. Además, otra estrategia podría ser el diseño de vacunas polivalentes frente a varios antígenos de tal manera que se ampliara el número de mujeres que puedan beneficiarse de esta tecnología.

Key points

- Therapeutic vaccination for breast cancer is a possible strategy for prevention and treatment of metastasis due to this disease remains incurable.
- We conducted a systematic review with the objective of assessing the safety and the immunogenicity of active immunotherapy for breast cancer, recovering an emerging technology briefing, 4 randomised clinical trials (RCT), and 3 case-series.
- Therapeutic vaccines used in the RCT were focused on immunogenic peptides from HER2 and MUC1, and proteoliposomes that target cell membrane gangliosides. For case-series the therapeutic vaccinations were based on immunogenic peptides from MUC1, dendritic cells p53 targeting vaccines and a recombinant viral vector vaccine that contains transgenes for the tumor-associated antigens MUC1 and CEA.
- The methodological quality of the selected studies was adequate. However a non-randomized study and two open-label trials were recovered. Besides per protocol analysis was performed in a RCT.
- The outcomes of the RCT showed no significant differences between the intervention and control groups in terms of overall survival and progression-free survival. The median survival times reported by Miles *et al.* (the largest simple size trial) were 23.1 months in the treatment group and 22.3 months in the control group ($p= 0,916$). The patients from case-series did not achieve complete or partial response by RECIST criteria.
- Humoral immunity as seroconversion was measured. Patients developed high titers of antibodies for 12-106 weeks. However few studies reported cellular response measured as T-cell response against vaccine antigen which disappeared at 6 months of follow-up.
- The vaccines were well tolerated. The most frequent adverse events consisted of injection site reactions including erythema, indurations, and pain, were common in all RCT. There were no differences between the vaccinated and control arms regarding adverse events.
- Some keys for future investigations could be better eligibility criteria: antigen- specific vaccine expressed by patients, human leukocyte antigen expression needed for antigen presentation, and early stages of

disease. Another strategy could be the development polyvalent vaccination against several antigens in order to increase the number of woman receiving vaccination.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Inmunoterapia activa o vacuna terapéutica frente al cáncer de mama.

Actualmente existen varias vacunas en estudio frente a distintas dianas celulares:

- HER2: Neuvax® (Galena Biopharma, Lake Oswego), Lapuleucel-T® (Dendreon, Seattle).
- MUC1: Therotope® (Biomira y Merck KGaA, Darmstadt), Stimuvax® (Oncothyreon, Seattle).
- p53 (Copenhagen University Hospital).
- NeuGcM3 (Centro de Inmunología Molecular, La Habana).
- MUC1 y CEA: PANVAC® (Therion Biologics and National Cancer Institut, Bethesda).

Descripción de la tecnología

Las vacunas terapéuticas

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 cáncer¹.

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 antígeno¹.

En relación a las vacunas terapéuticas contra el cáncer de mama existen diferentes antígenos, adyuvantes, así como procedimientos para generar la vacuna. También la vía de administración puede variar entre las vacunas (intramuscular, subcutánea, intradérmica, intranodal). Por otra parte, las pautas de vacunación cambian igualmente entre vacunas, aunque se repite el patrón de primovacuna con varias dosis y refuerzos de manera periódica. A continuación se presentan los distintos tipos de vacunas frente al cáncer de mama¹.

Vacuna basada en antígenos

Estas vacunas utilizan antígenos tumorales, fundamentalmente proteínas presentes en la membrana de las células cancerígenas (antígenos) para desarrollar la vacuna. El antígeno es inoculado en el paciente junto a adyuvantes que ayudan a mejorar la respuesta inmunitaria. Estos antígenos son capturados por las células presentadoras de antígenos activando la respuesta inmune¹.

Vacuna basada en células dendríticas

Las células dendríticas son células del sistema inmunitario que se encargan de capturar antígenos de su entorno, procesarlos y presentarlos a otras células del sistema inmune, concretamente a linfocitos T. El proceso de elaboración de estas vacunas incluye la extracción de las células dendríticas del propio paciente o de donantes, la reproducción de estas células en cultivos y la introducción de antígenos en las células. Una vez inyectadas las células –vía intramuscular o intradérmica- migran a los nódulos linfáticos donde estimulan a los linfocitos T¹.

Vacuna basada en vectores

Los vectores son agentes que transfieren información genética de un organismo a otro. Las vacunas basadas en vectores utilizan virus o ADN plasmídico para introducir en el cuerpo genes que codifican antígenos del cáncer.

Las vacunas basadas en vectores tienen la propiedad de generar una respuesta inmunitaria doble. Por una parte la replicación y transcripción del gen codificador del antígeno en el interior de la célula que genera la respuesta inmune específica. Por otra parte la respuesta inmune inespecífica provocada por el mismo vector^{2,3}.

Los vectores plasmídico se desarrollan mediante ingeniería genética introduciendo en un plásmido (ADN extracromosómico) bacteriano genes que codifican antígenos del cáncer. El ADN plasmídico, una vez dentro de las células humanas, genera una respuesta inmune por dos vías. Por una parte el antígeno codificado en el plásmido es reproducido en el interior de la célula y más tarde presentado en la superficie celular mediante el complejo mayor de histocompatibilidad 1, generando una respuesta inmune específica. Por otra parte, el propio plásmido, de origen bacteriano, genera una respuesta inmune inespecífica –a través de receptores tipo toll- que potencia la respuesta específica del antígeno².

Tecnologías alternativas

Para el tratamiento del cáncer de mama se dispone de diferentes aproximaciones y estrategias¹. Existen tratamientos que actúan localmente en la mama, como es el caso de la cirugía y la radioterapia, siendo la estrategia principal. Otros tratamientos, sin embargo, actúan a nivel sistémico, es decir por todo el cuerpo, como es el caso de la quimioterapia, la hormonoterapia y la inmunoterapia no específica y/o pasiva.

Cirugía

El abordaje quirúrgico es uno de los tratamientos más frecuentes en el cáncer de mama. Existen diversas técnicas para la cirugía, que dependerá del estadio en el que se encuentre el tumor.

En la cirugía conservadora se puede optar por la tumorectomía, consistente en la extirpación del tumor; o bien, por la mastectomía parcial o segmentada, donde se extirpa una parte de la mama.

La cirugía radical consiste en la extirpación de la mama exclusivamente (mastectomía radical simple) o bien retirar además los ganglios linfáticos de la axila (mastectomía radical modificada). Para evitar la técnica anterior se realiza la biopsia del ganglio centinela, consistente en la extirpación del primer ganglio sobre el que drena la mama para determinar si está afectado por células cancerígenas. En caso de no estarlo,

¹Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. Edinburgo: SIGN; 2005.

evitaría la linfadenectomía axilar (extirpación de ganglios linfáticos de la axila).

Los efectos secundarios de la cirugía son, entre otros, alteraciones sensitivas locales, desequilibrio postural, movilidad reducida del brazo del mismo lado y el linfedema.

Radioterapia

La evidencia científica demuestra que la radioterapia complementaria tras la cirugía disminuye la tasa de recaída en mama y en ganglios y aumenta la supervivencia. La radioterapia consiste en la radiación de alta energía para eliminar las células cancerosas que hayan escapado de la cirugía.

Existen dos opciones dentro de la radioterapia: la radioterapia externa y la interna, también llamada braquiterapia. En el primer caso la radiación parte de una máquina externa y en el segundo caso se introduce una sustancia radiactiva en el lugar donde se extirpó el tumor.

Los efectos secundarios más habituales de la radioterapia son alteraciones locales de la piel y el cansancio.

Quimioterapia

Además de los tratamientos principales, existen tratamientos adyuvantes cuyo objetivo es consolidar la curación, evitando la recaída y aumentando la supervivencia. Estos tratamientos son la quimioterapia, la hormonoterapia y la inmunoterapia.

La quimioterapia consiste en la toma de medicamentos que destruyen las células cancerígenas, pero también células normales que se dividen con una alta frecuencia.

Los efectos secundarios de la quimioterapia son, entre otros, los siguientes: alteraciones de la mucosa de la boca, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento, cansancio, caída del cabello, disminución de los componentes de la sangre, menopausia precoz, etc. Estos efectos dependerán de los fármacos utilizados en el tratamiento.

Hormonoterapia

Algunos tipos de cáncer de mama tienen receptores de hormonas en las células cancerígenas. Estos receptores son esenciales para que el tumor pueda crecer. Por tanto, cuando existen estos receptores, pueden utilizarse unos fármacos que los bloquean, impidiendo el crecimiento del tumor.

Los efectos secundarios de la hormonoterapia dependen del fármaco utilizado y son, en general, parecidos a los efectos de la menopausia: oleadas de calor, aumento de peso, alteraciones vaginales, osteoporosis, etc.

Inmunoterapia no específica y pasiva

La inmunoterapia -también conocida como terapia biológica- busca estimular el sistema inmunitario de la paciente frente al cáncer. Al igual que en el caso de la hormonoterapia, su uso dependerá de la existencia de antígenos en las células cancerígenas a los que pueda dirigirse el sistema inmunitario. Esta terapia, al contrario que las anteriores, se dirige especialmente a las células cancerígenas, lo que hace que tenga menos efectos secundarios que las anteriores.

La inmunoterapia no específica y la inmunoterapia pasiva utilizan moléculas similares a las que produce el propio organismo (interferones, interleucinas) para estimular la respuesta inmune natural en el primer caso, y sueros hiperinmunes como terapias antibacterianas o frente a toxinas, o en el caso de la terapia antitumoral, anticuerpos monoclonales frente a epítomos antigénicos bien definidos (terapia biológica).

Más recientemente, se está investigando el uso de otros inmunomoduladores como la interleucina 2 (IL-2), una proteína secretada por los linfocitos T para estimular el crecimiento y diferenciación de otros linfocitos. Esta partícula actúa de manera inespecífica; es decir, no va dirigida específicamente al cáncer. Los primeros resultados parecen demostrar un aumento en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama⁴.

Por otra parte, el hecho de que las células tumorales del cáncer de mama sobreexpresen marcadores en su membrana se ha aprovechado para desarrollar moléculas que puedan dirigirse de manera específica frente a regiones concretas de estos marcadores.

De los marcadores sobreexpresados en el cáncer de mama, ha sido el HER/Neu el más estudiado, existiendo actualmente varias moléculas que se fijan a regiones diferentes de este marcador. Algunas de estas moléculas son trastuzumab, un anticuerpo monoclonal; y lapatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa. El uso de trastuzumab ha demostrado disminuir la tasa de recaídas cuando es administrado junto a la quimioterapia comparada con la quimioterapia sola^a.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Terapéutica.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

La indicación de la inmunoterapia activa es el cáncer de mama en cualquier estadio. No obstante, en función de la inmunoterapia activa a utilizar, el tumor debe expresar o sobreexpresar los marcadores biológicos a los que se dirige la vacuna.

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 medular, el coloide y el tubular.

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 –mayor número de lo habitual- de determinados marcadores en las células cancerígenas, como son HER2, MUC1, antígeno carcinoembrionario (CEA) y 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 mama⁵ 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.

Número de pacientes

La incidencia de cáncer de mama en Europa es de 103,7 casos por 100.000 mujeres para el año 2008. Al igual que con la mortalidad, España se encuentra entre los países con la incidencia más baja de Europa, con una tasa de 81,1 casos nuevos para el año 2008⁹. En el caso de Andalucía la tasa de incidencia bruta es de 72,8 para el mismo año. Por otra parte, la estimación para los próximos años es hacia un aumento de la incidencia. La tasa de supervivencia observada y estimada a los 5 años para el cáncer de mama en España es del 76% y 82%.

En Europa, la tasa de mortalidad en mujeres ajustada a la población europea fue de 23,9 por 100.000 mujeres para el año 2008, existiendo una variabilidad importante entre países. España se encuentra entre los países con la tasa de mortalidad más baja de Europa con un 18,4 para el mismo año⁹.

Los tumores son la segunda causa más frecuente de muerte entre las mujeres españolas –sólo superados por las enfermedades relacionadas con el sistema circulatorio¹⁰. El tumor que mayor mortalidad causa entre las mujeres españolas es el cáncer de mama¹¹.

Andalucía se sitúa por encima de la media española con una tasa de mortalidad ajustada de 18,7 por 100.000 mujeres para el año 2008. La distribución de la enfermedad es heterogénea entre las distintas provincias, con un rango que va desde un 13,4 para Almería hasta el 22,4 para Huelva¹².

Justificación

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

El cáncer de mama tiene una alta incidencia entre las mujeres de los países desarrollados y es una de las principales causas de muerte, siendo una preocupación en el ámbito de la Salud Pública.

A pesar de las distintas estrategias utilizadas para el tratamiento contra el cáncer de mama metastásico, esta modalidad de cáncer sigue siendo incurable¹³, a lo que se añade la alta toxicidad del tratamiento quimioterápico. Este hecho junto a los buenos resultados de la inmunoterapia pasiva¹⁴ —que actúa sobre el mismo receptor que alguna de las vacunas terapéuticas— como tratamiento adyuvante ha impulsado la búsqueda de vacunas frente al cáncer de mama que generen una inmunidad duradera a diferencia de la inmunoterapia pasiva.

Objetivos

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

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

Con esta revisión se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es segura y eficaz —en términos de supervivencia, tiempo de evolución y recurrencia— la inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer de mama?

De manera específica se valorará la seguridad, la frecuencia de efectos adversos y tipología; la supervivencia global de las pacientes y el tiempo de progresión de las vacunas terapéuticas frente al cáncer de mama.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA². Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane³. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por NICE⁴.

Búsqueda

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

La búsqueda se ha centrado en localizar revisiones sistemáticas, informe de síntesis, ensayos clínicos y series de casos. Las siguientes bases de datos referenciadas fueron consultadas hasta mayo 2012: MedLine, EMBASE, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov.

Se ha realizado una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Política Social, la Organización Mundial de la Salud (OMS), Uptodate, Asociación Española contra el cáncer (AECC),

² Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin(Barc)*. 2010;135(11):507-511.

³ Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Acceso mayo 2012]. URL: www.cochrane-handbook.org

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2006) 'The guidelines manual'. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk

The Emergency Care Research Institute (ECRI), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), el registro de cáncer de Andalucía, National Cancer Institute, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadadⁱ y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* para ensayos clínicos adaptadas por CASP España (CASPe)ⁱⁱ.

Criterios de selección de los artículos recuperados

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.

Criterios de exclusión

- Artículos no originales: cartas al editor, revisiones narrativas, artículos de opinión.
- *Abstract* a congreso.
- 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*

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

ⁱⁱGuías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consultado 6/11/2009]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como la supervivencia, 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.

Resultados

Tras la realización de una búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos bibliográficas se recuperaron un total de 207 artículos, de los cuales 70 estaban duplicados. Al leer el título y resumen de los 136 restantes se excluyeron 120 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Se leyeron a texto completo 16 de los cuales se eligieron 8 para ser incluidos en el análisis. Además se utilizaron algunos documentos procedentes de las páginas web de diversas instituciones para la realización de la introducción y discusión.

Los artículos que se incluyeron para el análisis fueron 1 informe de síntesis¹⁵, 4 ensayos clínicos^{6,13,16,17} y 3 series de casos^{7,8,18}. En el Anexo 2 puede observarse la selección realizada.

Informe de síntesis

El instituto ECRI publicó un informe de síntesis el 29 de septiembre de 2011¹⁵. No se especificaron ni las fuentes bibliográficas consultadas ni los criterios de inclusión seguidos. En este informe se incluyeron 7 estudios finalizados y 2 en desarrollo. De los 7 trabajos publicados sólo uno¹⁶ se evaluó en la presente revisión, ya que el resto no cumplió los criterios de inclusión establecidos. Dos estaban publicados como *abstracts* para congresos, otro estudio era un ensayo en fase I y los dos restantes fueron trabajos con población contenida en el estudio de Peoples *et al.* (2008)¹⁶. Las vacunas analizadas en este informe fueron vacunas de antígenos E75 y AE37. Los autores concluyeron que no parece que las vacunas terapéuticas contra el cáncer de mama vayan a sustituir la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía; y por tanto debería utilizarse como adyuvante. Además indicaron que generan mayor beneficio en mujeres con una carga menor de enfermedad así como en el mantenimiento de la remisión. Por último añadieron que las vacunas fueron bien toleradas por las pacientes, con mínimos efectos adversos.

Ensayos clínicos

Los artículos originales seleccionados fueron 4 ensayos clínicos en fase II y III, uno de los cuales no fue aleatorizado¹⁶. Mientras un estudio (Mulens *et al.*¹³) consistía en una vacuna basada en proteoliposomas con un gangliósido como antígeno; los otros tres eran vacunas basadas en antígenos^{6,16,17}.

Descripción y calidad de los artículos

Descripción de la población

El **número de mujeres estudiadas** fue de 1.324, siendo el más numeroso el trabajo de Miles *et al.*¹⁷ con 1.028 mujeres; y el menos numeroso el de Apostolopoulos *et al.*⁶ con 31 mujeres. El rango de la edad media de las mujeres incluidas en los cuatro ensayos fue desde 53 hasta 59,5 años. Sólo en el caso de Apostolopoulos *et al.*⁶ se requirió que las mujeres fueran menopáusicas con al menos 12 meses sin menstruación.

En relación a las **características del tumor**, aunque los cuatro estudios exigieron como criterio de inclusión la confirmación histológica o citológica del cáncer de mama, sólo en el estudio de Apostolopoulos *et al.*⁶ se indicó el tipo histológico de las mujeres, siendo en el 90% de las mujeres un adenocarcinoma infiltrante. En cuanto al grado histológico, en el caso de Apostolopoulos *et al.*⁶ el 80,7% de los tumores eran de grado I-II; mientras que en el trabajo de Peoples *et al.*¹⁶ los grados I-II representaron el 64,5% y 59,5% en el grupo intervención y en el grupo control respectivamente, con un tamaño tumoral inferior a 3,2 cm en la mayor parte de las pacientes^{6,16}. En los otros dos estudios no se especificaron ni el tipo ni el grado histológico de los tumores. Los tumores tenían receptores hormonales (entre el 42% y el 82,7%, siendo criterio de inclusión en el trabajo de Apostolopoulos *et al.*⁶).

En cuanto a la progresión de la enfermedad, el estudio de Mulens *et al.*¹³ especificó el estadio de enfermedad (I: 20%; II: 52%; III: 17,3%; IV: 10,7%). En el estudio de Apostolopoulos *et al.*⁶ las mujeres debían estar en un estadio II para ser incluidas (con no más de 4 nódulos ipsilaterales y sin enfermedad a distancia, -media de 1,7 nódulos-) y con una expectativa de vida superior a 12 semanas. Los otros dos estudios no hicieron referencia al estadio de la enfermedad. No obstante, en el trabajo de Peoples *et al.*¹⁶ había nódulos positivos en el 46,9% y 56,8% en el grupo intervenido y el grupo control respectivamente (rango de 1-25 y un número mediano de 2 nódulos), si bien las mujeres no debían tener evidencia de enfermedad tras

el tratamiento, pero con alto riesgo de recurrencia. Tanto Miles *et al.*¹⁷ como Mulens *et al.*¹³, las mujeres presentaron metástasis aunque las participantes mostraron estabilización o no progresión de la enfermedad, alcanzando el 16,5% de ellas una respuesta completa al tratamiento¹³. La calidad de vida de las mujeres previo al reclutamiento fue valorada con la Escala de Actividad del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (Anexo 3), requiriendo una puntuación entre 0 y 2, salvo en el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ donde no se valoró.

En relación al tratamiento previo recibido antes del reclutamiento, en general las pacientes habían completado el tratamiento estándar (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia)^{6,13,16,17} varias semanas antes del inicio del reclutamiento. Aquellas mujeres que estaban con tratamiento hormonal continuaron con su régimen específico durante el ensayo. En este mismo trabajo un 5,2% y 3,7% de las mujeres del grupo intervenido y el control respectivamente, recibieron tratamiento adyuvante con herceptin.

Todos los estudios, excepto Peoples *et al.*¹⁶, describieron correctamente sus criterios de exclusión. En general, se excluyeron otros tumores activos, metástasis cerebrales, alteración de la función de otros órganos (hepática, renal, hematológica), mujeres lactantes o embarazadas y estados de inmunodepresión.

Según los autores^{6,13,17} las mujeres del grupo intervención y grupo control no mostraron diferencias en cuanto a factores demográficos y pronósticos. En el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ 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. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de las mujeres, excepto en la ausencia de receptores hormonales, a favor del grupo intervención (31,6% y 17,3%, respectivamente; $p=0,03$).

Descripción de la intervención

Tres de las vacunas eran peptídicas frente a los marcadores MUC1^{6,17} y HER2¹⁶ mientras que la vacuna utilizada en el estudio de Mulens *et al.*¹³ se basó en un proteoliposoma que contenía un gangliósido como antígeno. En cuanto a las dosis, en tres de los estudios fue fija, oscilando entre 100 y 200µg, mientras que Peoples *et al.*¹⁶ utilizaron dosis de entre 100 y 1000µg sin determinar el criterio seguido en cada caso. Las pautas de vacunación difirieron entre los estudios, con una primovacuna entre 5 y 9 dosis y con dosis de recuerdos administradas entre 1-3 meses. Las vías de administración utilizadas fueron la intradérmica, subcutánea e intramuscular.

Tabla 1. Criterios de exclusión en los ensayos clínicos.

Criterios de exclusión	Peoples <i>et al.</i> 2008 ¹⁶	Mulens <i>et al.</i> 2005 ¹³	Miles <i>et al.</i> 2003 ¹⁷	Apostolopoulos <i>et al.</i> 2006 ⁵
Otros tumores activos	ND	Sí	ND	Sí
Alergias	ND	Sí	ND	ND
Alteración hematológica	ND	Sí	Sí	Sí
Metástasis cerebrales	ND	Sí	Sí	Sí
Tratamiento inmunosupresor/ Enfermedad autoinmune	ND	ND	ND	Sí
Tratamiento QT o RT en el último mes	Sí	Sí	Sí	Sí
Embarazo/Lactancia	ND	Sí	ND	ND
Alteración otros órganos	ND	Hepática, renal	ND	Hepática, renal, esplénica
Progresión de la enfermedad	ND	Sí	Sí	ND
< 18 años	ND	Sí	Sí	Sí
Infección activa no controlada	ND	ND	ND	Sí

ND: no descrito; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

El grupo control, en dos estudios^{6,17} recibieron placebo, utilizándose bicarbonato parenteral (sin especificar la vía) o la proteína transportadora del antígeno STn de la proteína diana (MUC1), respectivamente. En el resto de los estudios, a las pacientes no se les administró ninguna sustancia, únicamente recibieron los cuidados convencionales.

En tres estudios se permitió la cointervención con hormonoterapia^{6,16,17} en los casos que lo requirieron. En el estudio de Mulens *et al.*¹³ no quedó constancia de cointervención.

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— fue analizada en el estudio de Miles *et al.*¹⁷ hasta que se alcanzó al menos los 650 fallecimientos. En el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ la supervivencia global se presentó como porcentaje tras un seguimiento de 60 meses. Las curvas de supervivencia se construyeron mediante el método de Kaplan Meier^{16,17} y las medianas de supervivencia se compararon con el test logrank y el modelo de regresión de Cox en el caso de Miles *et al.*¹⁷ (ajustando por las variables usadas en la estratificación y el tiempo hasta la aparición de metástasis).

- Porcentaje de supervivencia sin enfermedad al final del seguimiento (60 meses)¹⁶.
- El tiempo de evolución –la mediana de meses desde la aleatorización hasta la progresión objetiva (según los criterios de la OMS) del tumor sin incluir la muerte- fue analizado en el estudio de Miles *et al.*¹⁷
- Porcentaje de recurrencia medida a los 26 meses en el caso de People *et al.*¹⁶ y al final del seguimiento (7 años y 10 meses) en el caso de Apostolopoulos *et al.*⁶

Además de estos indicadores de respuesta clínica, también se analizaron indicadores de respuesta humoral (anticuerpos IgM e IgG) mediante la técnica de ELISA y ELISPOT, de respuesta celular (prueba cutánea de hipersensibilidad retardada y recuento linfocitos T citotóxicos específicos *ex vivo*). Los momentos en los que se realizaron estas pruebas a lo largo del estudio pueden observarse en la Tabla 2.

Evaluación del riesgo de sesgo

Los estudios fueron evaluados con la herramienta propuesta por la declaración PRISMA para la evaluación del riesgo de sesgo:

Validez interna

- Salvo en el estudio de Peoples *et al.*¹⁶, el resto de ensayos clínicos incluidos en el análisis fueron aleatorizados, con una proporción 1:1. Sólo en el estudio de Mulens *et al.*¹³ el riesgo de sesgo de selección fue bajo ya que utilizó un programa informático validado para la minimización, mientras que Apostolopoulos *et al.*⁶ y Miles *et al.*¹⁷ no ofrecieron información al respecto. Por último, aunque People *et al.*¹⁶ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características basales estudiadas excepto en la ausencia de receptores hormonales y la HLA, el riesgo fue alto puesto que la asignación estuvo determinada por una prueba de laboratorio.
- En cuanto a la ocultación de la secuencia de aleatorización, sólo en el caso de Apostolopoulos *et al.*⁶ el riesgo de sesgo de selección fue bajo ya que la codificación de los viales la mantuvo un centro distinto al que realizó la intervención. En el resto de trabajos no se mencionaron si se mantuvo el ocultamiento de la asignación.

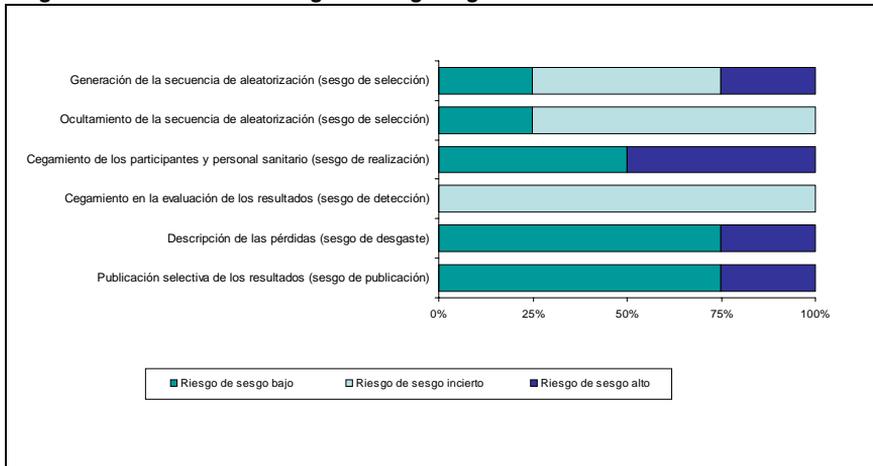
Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos						
	Características	Peoples et al. 2008 ¹⁶	Apostolopoulos et al. 2006 ⁶	Miles et al. 2003 ¹⁷	Mulens et al. 2005 ¹³	
Estudio	Fase de estudio	II	Piloto fase III	III	II	
	Nº Total de pacientes	186	31	1028	79	
	Nº pacientes GI	101	16	505	39	
Población	Nº pacientes GC	85	15	523	40	
	Edad media	57	59,5	53	55,9	
	Estado del paciente	ND	ECOG 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2	
Intervención	Metástasis	No	No	pulmonar: 34% hígado: 42% óseas: 61%	67,1% no visceral	
	Receptores hormonales	GI: 68,4% GC: 82,7%	100%	42% progesterona 57% estrógenos	81% desconocido	
	Diferencias GI vs GC	No, excepto HLA	ND	No	No	
Intervención	Tipo vacuna	Antígeno	Antígeno	Antígeno	Vector bacteriano	
	Marcaador diana	HER2	MUC1	MUC1	Gangliósido	
	Adyuvantes	GM-CSF	ND	DETOX	Montanide ISA-51	
	Vía administración	Intradérmica	ND	Subcutánea	Intramuscular	
	Dosis y posología	100-500 y 1000 µg Entre 3-6 dosis cada 3-4 semanas	7 dosis de primovacunación cada 2 semanas y 2 recuerdos a los 6 y 9 meses.	100µg 9 dosis con pauta 0,2,5,9,13,17,21,25,37 y recuerdo cada 12 semanas	200µg 5 dosis cada 15 días y recuerdo cada 28 día	
	Tipo de control	Nada	Placebo: bicarbonato	Placebo: KLH subcutánea	Nada	
	Conintervención	Hormonoterapia	Hormonoterapia	Hormonoterapia	ND	
Seguimiento	60 meses	60-99 meses	ND	ND		

Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos (Continuación)					
	Características	Peoples et al. 2008 ¹⁸	Apostolopoulos et al. 2006 ⁶	Miles et al. 2003 ¹⁷	Mulens et al. 2005 ¹³
Respuesta	Indicadores respuesta clínica	Supervivencia global % supervivencia libre de enfermedad % de recurrencia	% de recurrencia	Supervivencia global Tiempo de evolución	ND
	Evaluación respuesta inmunológica	DTH <i>Dimer assay</i>	ELISA ELISPOT	ELISA	ELISA
	Indicadores respuesta humoral	ND	IgM e IgG anti-VNTR	IgM e IgG anti-OSM, anti-STn, anti-KLH	IgM e IgG anti-NeuGcGM3
	Indicadores respuesta celular	CTL E75 específicos	CTL VNTR-específicos	ND	ND
	Momento de la evaluación de la respuesta inmunológica	Antes de la vacunación, 1 mes y 6 meses después de completada la vacunación	Semanas 0, 6 y 12. Meses 6, 9, 12 y después anualmente.	Semana 12	Antes de la vacunación, 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses tras la primera dosis
Seguridad	Escala de seguridad	CTCAE	ND	ND	CTCAE

CTCAE: *Common Terminology Criteria Adverse Event*; CTL: Linfocitos T citotóxicos; DTH: Prueba cutánea de hipersensibilidad retardada; ECOG: Escala de actividad del Grupo Oncológico Cooperativo del Este; GC: Grupo control; GI: Grupo Intervención; KLH: proteína transportadora del epítipo STn; ND: no descrito.

- En dos de los estudios no se realizó enmascaramiento^{13,16} ni a los pacientes ni a los profesionales sanitarios, ya que no hubo placebo, sino el protocolo estándar en cada caso. Además, en uno de ellos¹³, no se especificó si se trató de manera similar al grupo control y al grupo intervención, de forma que no se pudo asegurar la igual provisión de atención sanitaria a todas las mujeres. Esto podría haber conducido a la pérdida de la homogeneidad en los cuidados entre grupo control y grupo intervención (sesgo de realización).
- En el trabajo de Mulens *et al.*¹³ no se comentó si hubo pérdidas en el grupo control, sí en cambio en el grupo que se intervino, por lo que el riesgo de sesgo de desgaste fue alto. En los otros estudios, las pérdidas fueron homogéneas entre los grupos intervención y control (entre el 3,3% y el 11,4%), por tanto se consideró que el riesgo de sesgo en estos casos fue bajo. No obstante, en el análisis de los resultados inmunológicos, Apostolopoulos *et al.*⁶, sólo analizaron el 63% y el 53% de las muestras en el grupo intervenido y el control respectivamente por problemas de almacenaje y transporte, lo que implicó un riesgo elevado de sesgo.
- En ninguno de los estudios se mencionó el cegamiento en la evaluación de los resultados por lo que el riesgo de sesgo de detección fue incierto en este apartado.
- En general, en los estudios todas las medidas de resultados establecidas previamente fueron publicadas, por lo que el riesgo de sesgo de publicación selectiva de los resultados en este apartado fue bajo.

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Declaración PRISMA



Validez externa

- Al ser tres los estudios de fase II^{6,13,16}, el número de mujeres estudiadas fue relativamente bajo. Sólo en el estudio de Miles *et al.*¹⁷ se superó las 1.000 mujeres.
- En tres de los estudios se especificaron los criterios de inclusión y de exclusión^{6,13,17}. Estos criterios fueron heterogéneos a la vez que estrictos entre los distintos ensayos, tales como las funciones renal, hepática y hematológica normales. En el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ no se explicaron los criterios de inclusión ni de exclusión, lo que dificultaría la comparación entre los estudios así como la extrapolación de los resultados. Hay que tener en cuenta que en el estudio de Apostolopoulos *et al.*⁶ las mujeres incluidas no tenían metástasis.
- Los indicadores utilizados para medir los resultados clínicos e inmunitarios fueron también heterogéneos entre los estudios. No obstante, para la evaluación de la seguridad se utilizó la escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* en tres estudios^{13,16,17} (Anexo 4), facilitando las comparaciones entre ellos.

Principales resultados

Supervivencia global

En el estudio de Miles *et al.*¹⁷ no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a supervivencia global después de analizar los resultados mediante el modelo de regresión de Cox donde se ajustó con la variable pronóstico específica, tiempo desde el primer diagnóstico hasta la primera metástasis, y estratificando por el resto de variables (23,1 meses *vs* 20,3 meses; Cox p= 0,916). En el estudio de Peoples *et al.*¹⁶, aunque no se pudo evaluar en qué momento se analiza, tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos (1 muerte *vs* 4 muertes; p= 0,1). En el estudio de Muller *et al.*¹³ aunque no tenía como objetivo el análisis de la supervivencia (datos preliminares mostraron un beneficio en la supervivencia (datos mostrados) del grupo vacunado frente al grupo control, sin significación estadística).

Porcentaje de supervivencia sin enfermedad

En el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ el tiempo libre de progresión a 12 meses fue de 92,5% para el grupo vacunado y del 77% para el grupo control. No se realizó ningún test de significación estadística.

Tiempo de evolución

En el estudio de Miles *et al.*¹⁷ no hubo diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control (3,4 y 3,0 meses respectivamente; p= 0,0001).

Porcentaje de recurrencia

El porcentaje de recurrencia fue analizado en dos estudios^{6,16}. En el caso de Peoples *et al.*¹⁶ tras un seguimiento medio de 26 meses no se evidencian diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control (8,3% *vs* 14,8%; p= 0,15). En el caso de Apostolopoulos *et al.*⁶ tras un seguimiento de 7 años y 10 meses en el grupo al que se le administró vacuna terapéutica se obtuvieron porcentajes de recurrencia significativamente menores al placebo (0% *vs* 26,7%; p= 0,0292).

Respuesta inmunitaria

Respuesta humoral

Todos los estudios salvo el de Peoples *et al.*¹⁶ midieron el nivel de anticuerpos generados tras la vacunación. En el estudio de Miles *et al.*¹⁷ se midió a las 12 semanas la respuesta humoral frente a la proteína transportadora KLH, el antígeno STn y la mucina submaxilar ovina (OSM). En este estudio hubo seroconversión de IgM a IgG con títulos elevados, como puede observarse en la siguiente tabla.

En el estudio de Mulens *et al.*¹³ el 90% de las pacientes presentaron un aumento de al menos dos veces el título de anticuerpos tras 5 dosis, comparado con los niveles previos a la vacunación. En ninguno de los dos estudios se realizaron test de significación estadística para determinar la diferencia entre grupo control e intervención. En el estudio de Apostolopoulos *et al.*⁶ también se produjo seroconversión (9 de 16 pacientes), persistiendo durante al menos 12-24 meses. La diferencia entre los niveles pre y post-vacunación fueron significativas ($p < 0,05$).

Respuesta celular

En dos estudios^{6,16} se analizó la respuesta linfocitaria a sus vacunas terapéuticas. En el caso de Peoples *et al.*¹⁶ se realizó una evaluación *ex vivo* (*dimer assay*) con muestras previas a la vacunación terapéutica, al mes y a los seis meses tras la vacunación. Hubo un incremento significativo en la mediana de linfocitos T citotóxicos E75 específicos al comparar los niveles pre y post-vacunales (0,39% vs 1,8%; $p = 0,002$). Sin embargo, al comparar los niveles previos con los correspondientes a los 6 meses de la vacunación no se observaron diferencias significativas (0,39% vs 0,7%; datos de significación no mostrados). Por otra parte, en el mismo estudio se realizó la prueba cutánea de sensibilidad retardada, en la que hubo una diferencia significativa entre el grupo intervención y el grupo control (14,0 mm vs 2,1 mm; $p < 0,0001$).

En el estudio de Apostolopoulos *et al.*⁶ se analizó la respuesta linfocitaria *ex vivo* mediante ELISpot en 10 pacientes del grupo intervención (10/16) y en 8 del grupo control (8/15). Cuatro de las 10 pacientes del grupo intervención desarrollaron células T, siendo estadísticamente significativo el aumento con respecto a los niveles previos a la vacunación en 2 de las 4 pacientes. No se realizó la prueba cutánea de sensibilidad retardada.

Tabla 3. Resultados clínicos de los ensayos clínicos

Estudios	Supervivencia Global		% de supervivencia libre de enfermedad		Tiempo de evolución		% de Recurrencia	
	Grupos	P	Grupos	p	Grupos	P	Grupos	P
Peoples et al. 2008 ¹⁶	GI: 99% momento del estudio no indicado	p= 0,1	GI: 92,5%	ND	ND	ND	GI: 8,3%	p= 0,15
	GC: 95,1% momento del estudio no indicado		GC: 77%		ND		GC: 14, 8%	
Mulens et al. 2010 ¹³	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND		ND		ND		ND	
Miles et al. 2011 ¹⁷	GI: 23,1 meses de mediana	p= 0,916	ND	ND	GI: 3,4 meses	p= 0,353	ND	ND
	GC: 22,3 meses de mediana		ND		GC: 3 meses		ND	
Apostolopoulos et al. 2006 ⁶	ND	ND	ND	ND	ND	ND	GI: 0%	p= 0,0292
	ND		ND		ND		GC: 26,7%	

GC: grupo control; GI: grupo intervención; ND: no descrito

Nota: En el estudio de Peoples et al.¹⁵ la supervivencia global se calculó como porcentaje de supervivencia.

Tabla 4. Mediana de títulos de anticuerpos a las 12 semanas. Miles et al.¹⁷

Tratamiento	Anti-OSM IgM	Anti-OSM IgG	Anti-STn IgM	Anti-STn IgG	Anti-KLH IgM	Anti-KLH IgG
GI: STn-KLH	320		10.240	20.480	80	20.480
GC: KLH	0		0	0	1.280	81.920

KLH: *keyhole limpet haemocyanin*; OSM: *ovine submaxillary mucin*; STn: *sialyl-Tn*.

Serie de casos

En este informe se han incluido 3 series de casos^{7,8,18}. Una vacuna estaba basada en células dendríticas frente al marcador p53 (Svane *et al.*⁸), otra basada en antígenos frente al marcador MUC1 (Gilewski *et al.*¹⁸) y la tercera basada en vectores virales frente a los marcadores MUC1 y CEA (Mohebtash *et al.*⁷).

Descripción y calidad de los artículos

Descripción de la población

El **número de mujeres estudiadas** en total en las series de casos fue de 47, siendo el grupo más numeroso el de Svane *et al.*⁸ con 26 participantes. La edad media-mediana osciló entre los 49 años y los 60 años, con un rango de 32-75 años.

En relación a las **características del tumor**, aunque los estudios exigieron la confirmación histológica del cáncer de mama, en ninguno de ellos se especificó el tipo histológico del tumor. Del mismo modo, tampoco especificaron el grado de diferenciación. En el caso de Svane *et al.*⁸ 42,3% de las mujeres expresaron el marcador p53, además todas las participantes eran HLA-A2 positivas, aunque se desconocen las características del tumor respecto de la expresión de este HLA. Sólo en el estudio de Gilewski *et al.*¹⁸ se detalló el estadio del cáncer (se incluyeron los 4 estadios con distintos criterios aunque finalmente 8 de 9 mujeres estaban en estadio IV). En los otros dos estudios, aunque no se especifica el estadio de la enfermedad, todas las mujeres tenían metástasis. No obstante, la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento estándar con quimioterapia, radioterapia y/ hormonoterapia (que continuó de manera paralela al estudio), constituyendo un criterio de inclusión en los estudios de Svane *et al.*⁸ y Gilewski *et al.*¹⁸ haber recibido esta terapia al menos 4 semanas antes del inicio de la investigación.

En cuanto al **estado de las mujeres** al inicio de la investigación, en los trabajos de Svane *et al.*⁸ y Mohebtash *et al.*⁷ se requirió enfermedad progresiva, en primer caso sin indicación de tratamiento estándar sistémico, una lesión medible o metástasis osteolítica; además de una expectativa de vida mayor de 3 meses. Por el contrario, en el estudio Gilewski *et al.*¹⁸ las mujeres no debían tener evidencia de enfermedad en el momento de reclutarlas. La calidad de las participantes fue alta en todos los estudios (ECOG=2 o Karnofsky =80%).

Las tres series de casos especificaron sus **criterios de exclusión**, aunque estos fueron heterogéneos entre ellas. En general se excluyeron mujeres con otro tumor activo, alteración de funciones orgánicas (hepática, hematológica, cutánea), menores de edad, inmunodeprimidas y embarazadas.

Tabla 5. Criterios de exclusión en las series de casos

	Gilewski <i>et al.</i> 2000 ¹⁸	Svane <i>et al.</i> 2007 ⁸	Mohebtash <i>et al.</i> 2011 ⁷
Otros tumores activos	Sí	Sí	Sí
Alergias	Marisco	ND	Huevo
Alteración hematológica	Sí	ND	ND
Metástasis cerebrales	ND	Sí	ND
Tratamiento inmunosupresor	ND	Sí	Contactos
Tratamiento QT o RT en el último mes	Sí	Sí	ND
Embarazo	ND	Sí	ND
Alteración otros órganos	ND	Hepática	Cutánea

ND: no datos; QT: quimioterapia; RT: radioterapia

Descripción de la intervención

Los estudios utilizaron vacunas frente a los marcadores MUC1, p53 y CEA. En los tres estudios la dosis de vacuna fue fija (Tabla 6). Las pautas de vacunación difirieron entre los estudios, con una primovacuna entre 4 y 10 dosis. Sólo en el caso de Mohebtash *et al.*⁷ hubo dosis de recuerdo mensuales sin especificar un máximo. La vía de administración utilizada fue la subcutánea en las tres series. En dos de los estudios^{7,18} se permitió la cointervención con hormonoterapia e inmunoterapia pasiva en los casos que lo requirieron.

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- fue medida en dos estudios^{7,8}. En el estudio de Svane *et al.*⁸ se utilizó el método de Kaplan Meier para comparar la supervivencia entre los pacientes con enfermedad estable y aquellos con enfermedad en progresión (según los criterios RECIST –Anexo 5-).
- El tiempo de evolución –la mediana en meses desde la aleatorización hasta la progresión objetiva (según la clasificación

que realiza la FDA¹⁹) del tumor sin incluir la muerte- fue analizado en el estudio de Mohebtash *et al.*⁷.

- Porcentaje de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad en progresión según los criterios RECIST en dos estudios^{7,8}.

Además de estos indicadores de respuesta clínica, también se analizaron indicadores de respuesta humoral (anticuerpos IgM e IgG), de respuesta celular (prueba cutánea de hipersensibilidad retardada y recuento linfocitos T citotóxicos específicos *ex vivo*) y biomarcadores (marcadores tumorales e interleucinas).

Evaluación de la calidad

Aunque la mayor evidencia la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ante la escasez de estos estudios sobre esta tecnología se incluyeron también series de casos. A pesar de que los estudios fueron diseñados y ejecutados de forma meticulosa, la efectividad de este tratamiento no puede ser determinada de manera definitiva al no contar con grupo control.

Las principales características metodológicas fueron:

- El número de mujeres estudiadas en las series de casos fue pequeño con un rango de 9 a 26 participantes. En los tres estudios se describieron los criterios de inclusión y de exclusión de su población, que fueron heterogéneos entre los distintos estudios.
- Se realizó una descripción de las pérdidas, salvo en el caso de Gilewski *et al.*¹⁸ donde todos los participantes finalizaron el periodo de seguimiento. También se hizo un análisis por intención de tratar en los tres estudios.
- Los indicadores utilizados para medir los resultados clínicos fueron adecuados y coincidieron en dos de las series^{7,8}. Los resultados referentes a la respuesta inmune fueron más heterogéneos entre los estudios. Para la evaluación de la seguridad se utilizó la escala CTCAE (Anexo 4).

Tabla 6. Descripción de las series de casos

	Características	Gilewski et al. 2000 ¹⁸	Svane et al. 2007 ⁸	Mohebtash et al. 2011 ⁷
Estudio	Nº pacientes	9	26	12
	Abandonos	0	7	1
Población	Estado del paciente	Karnofsky > 80	ECOG 0-2	ECOG 0-1
	Metástasis	No	Sí	Sí
	Edad media	49 años	53 años	60 años
	Tratamiento previo estándar	QT, RT y HT	= 5 ciclos de QT: 69% = 3 ciclos de HT: 84,6%	= 3 ciclos de RT: 75%
Intervención	Tipo vacuna	Antígeno	Células dendríticas	Vectores virales
	Marcador diana	MUC1	P53	MUC1/CEA
	Adyuvantes	QS-21	IL-2	GM-CSF
	Vía administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
	Pauta (número de dosis)	5 dosis semanas 1,2,3,7,19	10 dosis semanales	0, 15, 29, 43 días y dosis de recuerdo mensuales.
	Dosis	100 µg	5x10 ⁶ DCs	2x10 ⁸ pfu
Conintervención	Hormonoterapia	ND	Inmunoterapia pasiva	
Resultado	Indicadores respuesta clínica	ND	RECIST Supervivencia global	RECIST, TTP Supervivencia global
	Evaluación respuesta inmune	ELISA DTH Citometría de flujo	ELISA ELISPOT DTH	ELISPOT Evaluación Proliferación Citometría de flujo
	Indicadores respuesta humoral	IgM e IgG anti-MUC1	ND	ND
	Indicadores respuesta celular	Linfocitos T citotóxicos	CTL p53 positivo	Linfocitos T efectores
	Biomarcadores	ND	YKL-40, IL-6	IL-8, IL-6, TNF-α
	Momento de la evaluación de la respuesta clínica e inmunológica	semanas 1,2,3,5,7,9,13,19,21 y cada 3 meses.	Al inicio, 9 y 16 después de la primera dosis.	Los pacientes fueron vistos al menos una vez al mes.
Seguridad	Escala de seguridad	CTCAE	CTCAE	CTCAE
Aspectos éticos	Estudio aprobado por un Comité de ética	Sí	Sí	Sí
	Consentimiento informado	Sí	Sí	Sí

ECOG: escala *eastern cooperative oncology group*; DC: células dendríticas; pfu: *plaque forming units*; ND: no datos; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; TTP: tiempo de evolución; DTH: Prueba cutánea de hipersensibilidad retardada; CTL: Linfocitos T citotóxicos; CTCAE: *Common Terminology Criteria Adverse Event*; HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Principales resultados

Respuesta clínica

La respuesta clínica fue evaluada en dos de los tres trabajos^{7,8}. En el estudio de Gilewski *et al.*¹⁸ este resultado no fue un objetivo de la investigación.

Supervivencia global

En el estudio de Svane *et al.*⁸ la mediana de supervivencia global fue de 7 meses. En este trabajo desagregaron la supervivencia entre los grupos de enfermedad estable (EE) y de progresión de la enfermedad (PE), con 13,8 y 4 meses de mediana respectivamente ($p=0,04$). En el estudio de Mohebtash *et al.*⁷ la mediana de supervivencia global fue de 13,7 meses con un rango 2,7- 42,9.

Tiempo libre de progresión

Sólo el estudio de Mohebtash *et al.*⁷ consideró el tiempo libre de progresión como resultado de la vacuna, siendo la mediana de 2,5 meses (rango 1-37 meses).

Aunque en el estudio de Gilewski *et al.*¹⁸ no estaba previsto evaluar la respuesta clínica ni la supervivencia, los autores observaron que 2 pacientes (22,3%) tuvieron recaídas durante el período de seguimiento tras la vacunación (135 semanas de media).

Respuesta tumoral al tratamiento. Criterios RECIST

En el caso de Svane *et al.*⁸ ninguna de las 19 pacientes evaluables (las que recibieron al menos 6 dosis) tuvo una respuesta objetiva al tratamiento. En 8 mujeres la enfermedad se mantuvo estable, mientras que las 11 restantes fueron categorizadas de progresión de la enfermedad. En 7 participantes de este estudio se interrumpió el tratamiento tras 3-4 dosis, debido a la rápida evolución de la enfermedad e incluso la muerte, por lo que se incluyeron el grupo progresión de la enfermedad. La evaluación se realizó tras la sexta dosis de la vacuna.

En el caso de Mohebtash *et al.*⁷ sólo una paciente presentó una respuesta completa. En 7 pacientes la enfermedad progresó y 4 presentaron una estabilización de la enfermedad. La evaluación se realizó como mínimo a los 4 meses.

Respuesta inmunitaria

Respuesta humoral

En el estudio de Gilewski *et al.*¹⁸ todos los pacientes desarrollaron anticuerpos IgM e IgG tras la vacunación. Los títulos de IgG permanecieron elevados en todas las pacientes al menos hasta 106 semanas de la primera dosis (rango entre 160 y 20.480 títulos por el método ELISA).

Por otra parte, en el mismo estudio se valoró la reactividad de los anticuerpos frente a células MCF-7. Siete pacientes (77,8%) presentaron un aumento en la reactividad de IgM tras la vacunación. Sin embargo, sólo 3 de ellos (33,4%) presentaron un aumento significativo de la reactividad de IgG frente a las células MCF-7. En los otros dos estudios^{7,8} no se valoraron los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la vacuna.

Respuesta celular

Prueba cutánea de hipersensibilidad retardada. En el estudio de Gilewski *et al.*¹⁸ no se detectó reactividad en la prueba cutánea DTH frente al antígeno MUC1. En los otros dos estudios^{7,8} no se realizó esta prueba.

Evaluación inmunidad células T *in vitro*. En el estudio de Gilewski *et al.*¹⁸ se cultivaron leucocitos junto a células de la línea CAMA-1 MUC positivo. Los leucocitos fueron extraídos a 6 pacientes antes y después de la vacunación. No hubo un aumento significativo tras la vacunación en el número de linfocitos (datos no mostrados).

ELISpot. En el estudio de Svane *et al.*⁸ se analizó mediante ELISpot los linfocitos T citotóxicos que producían IFN-gamma específica para el antígeno p53. De los 22 pacientes evaluables 8 presentaron un incremento en el número de linfocitos T citotóxicos, entendiéndose por positivo cuando el número de *spots* (puntos) en la prueba doblaba los valores previos a la vacunación. En el estudio de Mohebtash *et al.*⁷ se realizó esta prueba a 2 pacientes para valorar la respuesta de los linfocitos T citotóxicos frente a los antígenos MUC1 y CEA, siendo positiva en uno de los pacientes (7,7 veces mayor que los valores iniciales).

Evaluación de la proliferación. En el estudio de Mohebtash *et al.*⁷ se cultivó linfocitos CD4 utilizando como estimulador el antígeno CEA. Dos de las 12 pacientes tuvieron un índice de estimulación (calculado como la proporción entre el número de linfocitos proliferantes sobre el total de linfocitos) 3 veces por encima de los valores previos a la vacunación terapéutica (mayor de 4 y mayor de 8 veces). Por otra parte, 3 de 6 pacientes presentaron un incremento del ratio linfocito T colaborador:

regulador, pre y postvacunación (datos no mostrados). En los otros dos estudios^{8,18} no se realizó esta prueba.

Seguridad

Dos ensayos clínicos^{13,16} y los tres estudios de series de casos utilizaron, para valorar la gravedad de los eventos adversos, la escala CTCAE, desarrollada por el *National Cancer Institute*. Los eventos adversos más frecuentes en los siete estudios fueron los relacionados con el lugar de la administración (eritema, induración, dolor), así como el síndrome pseudogripal. En ninguno de los 4 ensayos clínicos hubo diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo control en cuanto a eventos adversos.

De los 7 estudios el único que presentó eventos adversos severos (grado 4 y 5, aunque no se especificó la clasificación seguida) fue el estudio de Miles *et al.*¹⁷ con un 4% y un 8% de pacientes respectivamente. Además, en este estudio se produjeron 5 abandonos en el grupo intervención y 7 en el grupo control motivados por los efectos secundarios. En el estudio de Mulens *et al.*¹³ dos pacientes desarrollaron abscesos cutáneos que se clasificaron como severos, sin especificar el grado en la escala CTCAE.

En el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ se redujo a la mitad la dosis de GM-CSF en las pacientes que presentaron una reacción local o sistémica considerable (18,7% de las pacientes).

Estudios en marcha

Se han identificado varios estudios en distintas fases de investigación relacionados con la inmunoterapia activa frente al cáncer de mama. En la Tabla 9 puede observarse dichos estudios clasificados según la fase en la que se encuentre y su estado (activo o completado). El único estudio en fase III en activo es el siguiente:

- **Estudio Neuvax®.** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y cegado que utilizará el antígeno E75, frente al marcador HER2. En el estudio se pretende enrolar a 700 pacientes, a fecha de este informe está en fase de reclutamiento. Los resultados se medirán en supervivencia global y supervivencia sin enfermedad. El estudio está patrocinado por Galena Biopharma. La fecha estimada de finalización del estudio es 2015 para los primeros resultados.

Tabla 7. Estudios de vacunas terapéuticas para el cáncer de mama en Clinical Trials

	Fase III	Fase II	Fase II/I	Fase I
Activos	1	7	14	23
Completados	1	9	3	22

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

No se ha recuperado información sobre el coste por tratamiento administrado.

Estudios de evaluación económica

No se han recuperado estudios económicos relacionados con la vacuna frente al cáncer de mama. Del mismo modo, los estudios seleccionados tampoco hicieron referencias a aspectos económicos.

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 79,5%. Sin embargo, un 5% de las mujeres con cáncer de mama desarrolla metástasis con escasas posibilidades de curación; lo que disminuye drásticamente la supervivencia entorno a 24-36 meses²⁰. Por este motivo, es apremiante la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos que eviten y traten las metástasis. De este modo, se está investigando cómo sumar el sistema inmunitario a la lucha contra el cáncer a través de la inmunoterapia. Los resultados esperanzadores de la inmunoterapia pasiva (trastuzumab) animan a buscar una protección duradera mediante la inmunoterapia activa que vigile y destruya las células cancerígenas²⁰.

En este informe se han evaluado las vacunas terapéuticas frente al cáncer de mama dirigidas a marcadores de membrana y citoplasmáticos como la mucina, la proteína HER2, el oncogen p53, el antígeno carcinoembrionario y gangliósidos. Las vacunas han sido de varios tipos: vacunas peptídicas clásicas formadas a partir de un epitopo del marcador, vacunas por vectores, y vacunas de proteoliposomas. Todas las vacunas presentaron un buen perfil de seguridad con eventos adversos de tipo leve.

En general, los estudios no demostraron una mejoría neta en términos de supervivencia global y tiempo de evolución. Sólo el estudio de Apostolopoulos *et al.*⁶ encontró una disminución del porcentaje de recaídas, indicador secundario que no fue acompañado de resultados de supervivencia. Este estudio fue el único que excluyó a mujeres con metástasis, además de ser el de menor número de pacientes (n=31). Sin embargo, en el estudio de Miles *et al.*¹⁷, que utilizó el mismo tipo de vacuna (peptídica frente a MUC1) y con una pauta similar, los resultados (en términos de supervivencia global y tiempo de evolución) no demostraron una mejoría clínica de las pacientes. Estos resultados contradictorios podrían ser explicados en parte a la evolución natural de la enfermedad, que hace más probable la muerte entre la población de Miles *et al.*¹⁷, como por las características del ensayo. No obstante, también podría apuntar a que la vacuna funcione mejor para evitar la aparición de metástasis que para el tratamiento frente a las mismas.

A pesar de la falta de resultados clínicos, los estudios han mostrado una respuesta inmunitaria, aunque esta fue heterogénea. Algunos trabajos^{6,13,17,18} coincidieron en una seroconversión de anticuerpos que se

mantuvo en el tiempo en los casos en los que se hizo seguimiento a largo plazo, rango de 12 a 106 semanas. Sin embargo, las distintas pruebas para medir la respuesta inmunitaria celular (DTH, ELISpot) mostraron unos resultados parciales con una pérdida de esta respuesta en el tiempo. Dado que estos indicadores sólo muestran la integridad del sistema inmune de las pacientes, no parece que la aparición de anticuerpos sea garantía suficiente para asegurar una mejora en los resultados clínicos, condicionados en gran medida por las características tumorales que determinan la receptividad del tumor a la respuesta inmune y que constituyen un punto clave en la efectividad de la inmunoterapia. Por ello, para relacionarlos con la respuesta clínica habría que conocer, como mínimo, el fenotipo HLA tumoral respecto de esa respuesta inmune. Esta información es determinante, ya que se han descrito pérdidas parciales o totales de estas moléculas de histocompatibilidad durante el desarrollo del tumor y posterior metástasis. Muchas de estas vacunas terapéuticas van dirigidas hacia la generación de una respuesta de linfocitos T citotóxicos específicos frente al tumor, y éstos reconocen el antígeno en el contexto de los HLA de clase I. La pérdida de expresión de estas moléculas, total o parcial, determinaría la ineficacia de estas vacunas. Del mismo modo, la no expresión de otras moléculas accesorias de reconocimiento inmunológico también podrían influir en la ineficacia del reconocimiento antigénico. No obstante, cuando la vacuna va dirigida hacia la generación de anticuerpos como efectores inmunes antitumorales, la pérdida de expresión de estas moléculas puede ser irrelevante.

La calidad fue moderada en la mayoría de los estudios analizados – con mayor probabilidad de aparición del sesgo de selección– siendo alta sólo en un estudio⁶. El nivel de evidencia de los resultados obtenidos fue alto (1+). A destacar, el estudio de Peoples *et al.*¹⁶ tuvo serias limitaciones metodológicas, al estar formado el grupo control por mujeres con factores de buen pronóstico como HLA-A2 y HLA-A3 negativos y la expresión de receptores hormonales. Estas diferencias entre grupos impide la correcta comparación ya que la vacuna no está indicada en mujeres con HLA-A2 y HLA-A3 negativos. Por tanto, un aspecto importante fue la elección de candidatas a las vacunas que debería basarse en la expresión de los marcadores así como de los antígenos leucocitarios humanos adecuados. Del mismo modo, parece que la vacuna podría ser más útil en mujeres con menor carga de enfermedad, por ejemplo al inicio del diagnóstico.

Salvo un estudio¹⁷, los demás fueron de fase II/I por lo que el número de mujeres incluidas fue pequeño. Este hecho puede influir en la significación estadística de los resultados obtenidos. Puede que un aumento de las mujeres estudiadas aumente la potencia a futuros ensayos

clínicos con la finalidad de demostrar una mejoría significativa en términos de supervivencia.

Otra dificultad encontrada fue la heterogeneidad de los indicadores de resultados que impidieron la comparación de los estudios incluidos. De este modo se han expresado resultados en indicadores no estandarizados –porcentaje de supervivencia en lugar de meses de supervivencia-; o bien en indicadores subrogados –porcentaje de recaídas en lugar de supervivencia-. Además de los indicadores, también influyó en la comparación de resultados los momentos escogidos para medir los resultados clínicos, oscilando entre 3 y 94 meses.

Una estrategia interesante para futuras líneas de investigación podría ser el diseño de vacunas polivalentes –que actúen frente a distintos marcadores- que generen un efecto acumulativo y por tanto puedan beneficiarse un mayor número de mujeres. Por otra parte, en cuanto a la población diana, las vacunas frente al cáncer de mama podrían plantearse como prevención primaria en mujeres con alto riesgo de desarrollar estos tumores; o bien como prevención secundaria, una vez erradicado el tumor y sin que haya evidencia de metástasis^{6,13,16,17}. No obstante, su utilización en la prevención primaria plantea algunas dudas tanto clínicas como éticas, ya que muchos de los antígenos utilizados están presentes también en células normales, lo que implicaría un riesgo de aparición de procesos autoinmunes. En este sentido, la vacunación contra gangliósidos, al formar parte del sistema nervioso, su utilización como antígenos en determinadas circunstancias, podría desencadenar una respuesta autoinmune que podría conllevar procesos de desmielinización.

Referencias

1. Schott M, Seissler J. Dendritic cell vaccination: new hope for the treatment of metastasized endocrine malignancies. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(4):156–62.
2. Anderson J, Schneider J. Plasmid DNA and viral vector-based vaccines for the treatment of cancer. *Vaccine.* 2007;25(Suppl 2):B24–34.
3. Shata MT, Stevceva L, Agwale S, Lewis GK, Hone DM. Recent advances with recombinant bacterial vaccine vectors. *Mol Med Today.* 2000;6(2):66–71.
4. Recchia F, Candeloro G, Necozone S, Accorsi P, Recchia CO, Tombolini V, *et al.* Prolonged disease control after myeloablative chemotherapy, autologous transplantation and immunotherapy in high-risk early breast cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(1):209–15.
5. Colomer R. Vaccines and breast cancer. *Med Clin.* 2008;131(18):692–3.
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. Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):765–81.
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población de España 1991-2010 [Internet]. Madrid: INE; 2012. URL:

<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/p319a/serie&file=pcaxis&N=&L=0>. Acceso: 14-06-2012 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CeyPQbQu>).

11. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Raziol: Mortalidad por todas las causas [Internet]. Madrid: CNE; 2012. URL: <http://193.146.50.130/raziol.php>. Acceso: 26-06-2012. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CeyWCA2S>).
12. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Ariadna: Mortalidad por cáncer y otras causas. [Internet]. Madrid: CNE; 2012. URL: <http://193.146.50.130/ariadna.php>. Accessed: 26-06-2012. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CeydRsUI>).
13. Mulens V, De La Torre A, Marinello P, Rodriguez R, Cardoso J, Diaz R, *et al.* Immunogenicity and safety of a NeuGcGM3 based cancer vaccine: Results from a controlled study in metastatic breast cancer patients. *Hum Vaccin.* 2010;6(9):736–44.
14. Norell H, Poschke I, Charo J, Wei WZ, Erskine C, Piechocki MP, *et al.* Vaccination with a plasmid DNA encoding HER-2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial. *J Transl Med.* 2010;8:53.
15. ECRI Institute. Therapeutic vaccines for breast cancer [internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2011. URL: <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>. Acceso 14-06-2012. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Ceylj47r>).
16. Peoples G, Holmes J, Hueman MT, Mittendorf EA, Amin A, Khoo S, *et al.* Combined clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine for the prevention of recurrence in high-risk breast cancer patients: U.S. Military Cancer Institute Clinical Trials Group study I-01 and I-02. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3):797–803.
17. Miles D, Roche H, Martin M, Perren T, Cameron D, Glaspy J, *et al.* Phase III multicenter clinical trial of the sialyl-TN (STn)-keyhole limpet hemocyanin (KLH) vaccine for metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(8):1092–100.
18. Gilewski T, Adluri S, Ragupathi G, Zhang SL, Yao TJ, Panageas K, *et al.* Vaccination of high-risk breast cancer patients with mucin-1 (MUC1) keyhole limpet hemocyanin conjugate plus QS-21. *Clin Cancer Res.* 2000;6(5):1693–701.

19. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [internet]. Rockville, MD: FDA; 2007. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>. Acceso: 15-06-2012. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6CeyxTK34>).
20. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). Oncoguía de mama. Actualización 2008. Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña. Barcelona: AATRM; 2008.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline

1. exp *Breast Neoplasms/
2. ((breast* or mamma*) and (cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or carcinoma*)).ti.
3. 1 or 2
4. Immunotherapy, Active/ or Cancer Vaccines/ or Vaccines/
5. (vaccin* or immunotherap*).ti.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/not (animals/ and humans/)))
9. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. Or Placebo.ab. or Randomly.ti,ab. or trial.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/)) carcinoma*:ti)
10. 7 and (8 or 9)

Fuentes de Medline: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present, Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 06, 2011

EMBASE

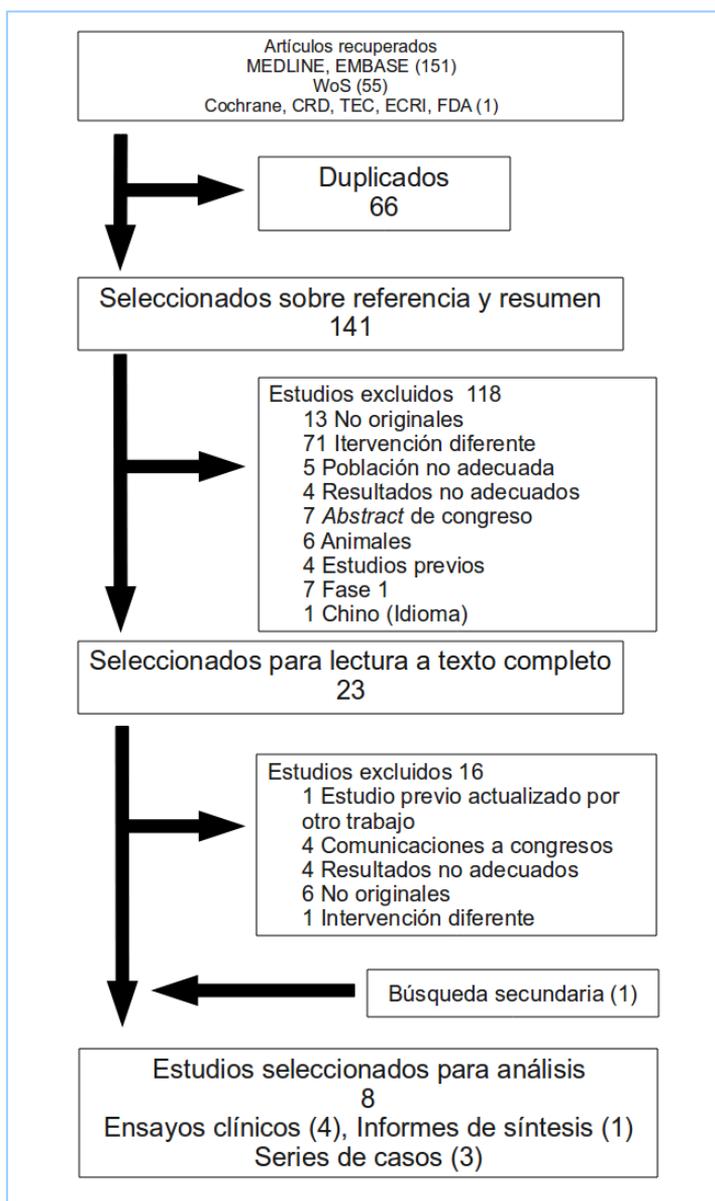
1. 'breast tumor'/exp/mj
2. breast*:ti OR mamma*:ti AND (cancer*:ti OR neoplas*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti carcinoma*:ti)
3. #1 OR #2
4. 'cancer vaccine'/mj OR 'active immunization'/mj OR 'vaccine'/mj
5. vaccin*:ti OR immunotherap*:ti
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6
8. 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta' NEXT/3 'analysis' OR metaanalys* OR 'systematic' NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
9. 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR

```
'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR random*:de,it,ab,ti  
OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti NOT (letter:it OR  
editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND  
10. 'animal'/de)))  
11. #7 AND (#8 OR #9) AND [embase]/lim
```

WOK

```
Title=(((breast* or mamma*) and (cancer* or neoplas* or tumor* or  
tumour* or carcinoma*))) AND Title=((vaccin* or immunotherap*))  
AND Topic=((random* and trial) or "systematic review" or  
"metaanalysis")
```

Anexo 2. Resultados de la búsqueda



Anexo 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.

Publicado en: Am. J. Clin. Oncol.:Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

Anexo 4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

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 a 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.

Publicado en: CTCAE: Redesign and Life Cycle Management (March 2010). National Cancer Institute.

Anexo 5. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*

Grade	Definición
Respuesta Completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana (en el caso de las adenopatías, diana o no, deben haber reducido su eje corto a menos de 10mm).
Respuesta Parcial (RP)	Al menos una reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros del estudio basal.
Progresión de la enfermedad (PE)	Al menos un incremento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma menor en todo el estudio (incluye el estudio basal si es éste el de la suma menor de todos). Además del incremento relativo del 20%, la suma debe demostrar también un incremento absoluto de al menos 5mm.
Enfermedad Estable (EE)	Ni la suficiente reducción para considerarse RP ni el suficiente incremento para calificarlo de PE, tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio.

Publicado en: Eisenhauer E a, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Mar 10];45(2):228–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>

