



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico 2018-19

Trabajo Fin de Grado

**Inmunoterapia como tratamiento del
cáncer de mama**

Revisión bibliográfica

Alumno/a: Adela Teresa Nagore Mejía

Tutor/a: Patricia Nieto Cantero

Mayo, 2019

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
I. CÁNCER DE MAMA	4
II. TRATAMIENTO CONVENCIONAL CONTRA EL CÁNCER DE MAMA	6
III. INMUNOTERAPIA	8
IV. JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	16
I. TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES	16
<i>INHIBIDORES DE PD-1/PD-L1.</i>	16
<i>INHIBIDORES DE CTLA-4</i>	24
<i>INHIBIDORES DE HER-2</i>	26
II. TERAPIA T-CAR	28
III. INMUNOTERAPIA ACTIVA: VACUNAS	28
<i>VACUNAS PEPTÍDICAS MONOVALENTES</i>	30
<i>VACUNAS PEPTÍDICAS POLIVALENTES</i>	31
<i>VACUNAS DE CÉLULAS TUMORALES</i>	31
<i>OTRAS ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN</i>	32
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres y suele ser de buen pronóstico si se diagnostica en etapas tempranas. Aún así, es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas. Su tratamiento se basa en la combinación de diferentes técnicas locales y sistémicas. Gracias a los avances en el campo de la inmunología o en otros tipos de cáncer y a los estudios histológicos realizados en el cáncer de mama, se plateó la idea de que la inmunoterapia, también, podría funcionar como tratamiento para este tipo de cáncer.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica donde se recoge el desarrollo de la inmunoterapia y el estado actual de la misma, como tratamiento del cáncer de mama mediante los ensayos clínicos realizados. En este ámbito, se han estudiado diferentes estrategias basadas en inmunoterapia como los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de los puntos de control inmunológicos PD-1/PD-L1, CTLA4 e inhibidores del receptor HER2. También se han realizado estudios sobre la terapia T-CAR y las vacunas que pueden ser peptídicas o basadas en células tumorales, principalmente. Aunque la inmunoterapia supone un beneficio y se plantea como una opción de tratamiento en este tipo específico de cáncer serán necesarios más ensayos clínicos que determinen la secuencia de terapias idóneas que consigan mejorar tanto la esperanza de vida como la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: inmunoterapia, cáncer de mama, anticuerpos monoclonales, terapia T-CAR, vacunas.

ABSTRACT

Breast cancer is the most usual cancer in women and it normally has a good prognosis if it is diagnosed in the early stages. Even so, it's the leading cause of cancer related deaths in Spanish women. Its treatment is based on the combination of different local and systematic treatments. Thanks to the medical advances in immunotherapy in other types of cancer, as well as the histological studies of breast cancer, it was speculated that immunotherapy could also work as a treatment for this cancer type.

The objective of this work is to perform a literature study about the development of immunotherapy and the state of the art, as a therapy for breast cancer, obtained through the clinical trials that have been done. Different strategies based on immunology have been studied, such as monoclonal antibodies, immunological checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 and CTLA4 and HER2 receptor inhibitors. Moreover, studies on the T-CAR therapy and peptide or tumor cell based vaccines vaccines have also been conducted. Although immunotherapy is beneficial and it's offered as a treatment option for this kind of cancer, more clinical trials will be necessary to determine the ideal sequence of treatments to get the best results both for life expectancy as for life quality in patients with breast cancer.

Keywords: Immunotherapy, breast cancer, monoclonal antibodies, T-CAR therapy, vaccines.

INTRODUCCIÓN

La palabra cáncer hace referencia a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento incontrolado y masivo de células anormales con capacidad de invadir y destruir otros órganos o tejidos¹. Actualmente la OMS estima que aproximadamente el 16% de la población mundial muere a consecuencia del cáncer².

En mujeres, los cinco tipos de cáncer más letales a nivel mundial son, de mayor a menor frecuencia: mama, pulmón, colorrectal, cervicouterino y estómago². Como recoge el Centro de Cáncer de la Universidad de Navarra (CCUN) en su memoria de actividades de los últimos cinco años, en las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuente y supone la segunda causa de muerte a nivel mundial para este género. Sin embargo, en España se diagnostican 22.000 casos nuevos al año y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres^{3,4}.

Generalmente, el cáncer de mama se diagnostica en mujeres de 45 a 65 años de edad. El 61% de las pacientes son diagnosticadas cuando la enfermedad se encuentra localizada en la mama y un 31% con extensión regional, el resto son diagnosticados cuando ya han producido metástasis. Favorablemente, si el cáncer de mama se detecta en los estadios iniciales de la enfermedad suele ser de buen pronóstico, siendo la tasa de curación global del 85%. Esto se debe a la combinación de tratamientos y al diagnóstico precoz de la enfermedad^{3,4}. El cáncer de mama también puede desarrollarse en los hombres, siendo una enfermedad muy poco frecuente (menos del 1% de los diagnósticos de cáncer de mama)⁵.

I. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama se considera un tipo de cáncer sólido y se origina cuando las células mamarias comienzan a proliferar de forma incontrolada formando un tumor, generalmente, maligno. Éste tiene la capacidad de invadir los tejidos sanos circundantes o migrar hacia órganos más alejados (metástasis)⁶.

El tumor puede originarse en distintas zonas del tejido granular de la mama, como los conductos galactóforos o los lobulillos. En este caso, el cáncer es de origen epitelial y se denomina carcinoma. En algunos casos, el tumor puede formarse en el tejido conjuntivo, denominándose sarcoma⁷.

Los tumores de mama más frecuentes son: carcinoma ductal invasivo (CDI), carcinoma ductal “in situ” (CDIS) y carcinoma lobular invasivo (CLI)⁷.

- ❖ *Carcinoma ductal in situ (CDIS)*: el tumor se origina a partir de las células epiteliales de los conductos galactóforos. Sin embargo, éstas no tienen la capacidad de proliferar fuera del conducto lácteo. Es el cáncer no invasivo más frecuente. Supone un factor de riesgo de desarrollar de nuevo este mismo tumor o uno invasivo^{5,7,8}.
- ❖ *Carcinoma ductal invasivo (CDI)*: se origina en las células epiteliales que se encuentran en los conductos galactóforos invadiendo, posteriormente, los tejidos próximos de la mama. De igual modo, tienen la capacidad de propagarse a los ganglios linfáticos y otras zonas del cuerpo. Es el cáncer de mama más común, representando el 80% de los casos^{5,7}.
- ❖ *Carcinoma lobular invasivo (CLI)*: se origina en las células epiteliales que se encuentran en los lobulillos mamarios, lugar donde se produce la leche. Como en el CDI, también, tiene la capacidad de propagarse tanto en los tejidos de la mama que lo rodean como a los ganglios linfáticos y el resto del cuerpo. Representa el 10% de los casos, siendo el segundo más común^{5,7}.

Existen otros tipos de cáncer de mama, como el cáncer de mama inflamatorio (CMI) o la enfermedad de Paget en el pezón. El CMI es poco frecuente (representa menos del 3% de los casos diagnosticados) pero muy agresivo, debido a la velocidad de las células malignas de multiplicarse y propagarse. Se caracteriza por el enrojecimiento e inflamación de la mama, pudiéndose confundir con la mastitis^{5,7,8}.

El cáncer de mama también puede clasificarse en función de la presencia de unas determinadas proteínas (receptores) en las células, a las cuáles se unen dos tipos de hormonas estrógenos (*estrogen receptor* en inglés, ER) y progesterona (*progesterone receptor* en inglés, PR) que favorecen la proliferación celular. Las células tumorales pueden contener uno, ambos o ninguno de estos receptores. Por lo tanto, el cáncer de mama ER-positivo es aquel que posee en sus células receptores de estrógeno y el PR-positivo contiene receptores de progesterona. La detección de estos receptores es importante para la elección de tratamiento⁹.

A su vez, existen cuatro subtipos biológicos de cáncer de mama en función de sus distintas características moleculares: luminal A y luminal B, HER-2 sobreexpresado y *basal – like*. En los subtipos luminales existen receptores hormonales, el subtipo luminal A es el más frecuente dentro del cáncer de mama, correspondiendo al 67% de los tumores y también el menos agresivo por su baja expresión de genes proliferativos. Por el contrario, el subtipo luminal B es menos frecuente y contiene una alta expresión de genes de proliferación en sus células. Los otros dos subtipos no contienen receptores hormonales positivos. El tumor *basal – like* se considera el cáncer de mama triple negativo (CMTN), ya que en sus membranas no contiene ningún tipo de receptor, es decir, es ER-negativo, PR-negativo y HER2-negativo y es altamente agresivo. El tumor HER-2 sobreexpresado contiene una sobreexpresión del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER-2, por sus siglas en inglés) proteína asociada a la proliferación y al mal pronóstico^{3,10}.

Características del tumor	Luminal A	Luminal B	Con sobreexpresión de HER2	Triple Negativo
Expresión de receptores de estrógenos y/o progesterona	Positiva	Positiva	Habitualmente negativa	Negativa
Expresión de HER2	Negativa	Positiva o negativa	Muy positiva	Negativa

TABLA 1. Características moleculares de subtipos de cáncer de mama⁷.

Algunos tumores de mama tienen un componente hereditario, aproximadamente entre un 10-15% se encuentran relacionados a mutaciones de los genes *BRCA 1* y *2*, y *TP53*¹¹.

II. TRATAMIENTO CONVENCIONAL CONTRA EL CÁNCER DE MAMA

El tratamiento del cáncer de mama se basa en la combinación de distintos procedimientos: cirugía y radioterapia, que actúan de forma localizada; y quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia, las cuales actúan de manera sistémica. La elección del tratamiento depende de las características del paciente, del tumor (estadio TNM) y de su evolución. Aunque, la cirugía es la elección a seguir por excelencia, prácticamente todos los pacientes con

diagnóstico de cáncer de mama precoz son subsidiarios a recibir un tratamiento complementario, ya sea previo a la cirugía (neoadyuvante) o después de la realización de la misma (adyuvante), con el objetivo de disminuir al máximo la posibilidad de recidiva y aumentar la probabilidad de curación^{4,12,13}.

- ❖ Cirugía: existen dos tipos de cirugía, la mastectomía radical modificada y la cirugía conservadora. La elección de una de ellas viene determinada según el tipo de tumor y su extensión. En la mastectomía radical modificada se realiza una extirpación de la glándula mamaria junto con los ganglios auxiliares, conservando los músculos pectorales. Posteriormente, puede realizarse una reconstrucción de la mama. Por el contrario, en la cirugía conservadora se realiza una extirpación del tumor o de un cuadrante de la mama junto con los ganglios auxiliares. Esta intervención debe ir acompañada de un tratamiento de radioterapia. Actualmente se tiende a realizar esta técnica siempre que sea posible ya que se ha demostrado que la combinación de la cirugía conservadora con tratamiento de radioterapia es igual de eficaz que la mastectomía radical modificada⁴.
- ❖ Radioterapia: la radioterapia se utiliza de manera complementaria a la cirugía conservadora, sobre todo, cuando la biopsia de los ganglios auxiliares es positiva, debido a que reduce la probabilidad de recidiva local y aumenta la supervivencia. También se emplea después de algunos casos de mastectomía. Es más frecuente la aplicación de radioterapia externa, y la utilización de braquiterapia o radioterapia interna de manera complementaria a ésta¹³.
- ❖ Quimioterapia: la quimioterapia es un tratamiento complementario al local que se administra por vía intravenosa para matar a las células con alta tasa de proliferación, como lo son las cancerosas que hayan podido diseminarse por el cuerpo. Puede administrarse previamente a la intervención quirúrgica con el fin de reducir las dimensiones del tumor (neoadyuvante). La elección del tipo de quimioterapia dependerá a las características del tumor: estadio, factores pronósticos y tipo molecular subrogado; además de las características del paciente: edad, estado menopáusico y comorbilidad¹³. Según la Sociedad Española de

Ginecología y Obstetricia (SEGO), los tratamientos de quimioterapia que han demostrado más beneficio en supervivencia son los que contienen de manera secuencial antraciclinas y/o taxanos ⁴.

- ❖ Hormonoterapia: la hormonoterapia está indicada en aquellos cánceres que se encuentran estimulados por las hormonas sexuales femeninas y dependerá, también, del estado menopaúsico del paciente. Debido a los niveles de toxicidad de dicha terapia, se recomienda su utilización cuando los marcadores de estrógenos superan el 10%. Se administra por vía oral y su duración es prolongada en el tiempo (cinco años mínimo). Además, puede indicarse previamente a la cirugía o de manera complementaria postcirugía^{4,12,13}.

III. INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia o terapia biológica, según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, es un tipo de tratamiento que estimula el sistema inmunitario para ayudarlo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades ¹⁴. Al contrario de los demás tratamientos contra el cáncer esta terapia no destruye por sí misma las células cancerosas, sino que potencia el sistema inmune de la persona enferma para que sea éste el encargado de reconocer y destruir las células tumorales¹⁵.

Los inicios de la inmunoterapia se remontan a finales de siglo XIX cuando un cirujano y oncólogo de Nueva York, William Coley, utilizó toxinas derivadas de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* vivas o inactivadas inyectándolas vía intratumoral para estimular el sistema inmunológico como tratamiento para un tipo de sarcoma inoperable. En el siglo XX, Paul Ehrlich planteo su teoría de vigilancia inmunológica contra el cáncer, que consistía en que las células tumorales emergían de forma esporádica y las células inmunitarias las eliminaban. Fue en 1980 cuando se comenzó a emplear la administración de citoquinas por vía local y sistémica. Éstas son sustancias que regulan de forma natural el sistema inmunitario. Sin embargo, el auge de la inmunoterapia llegó en 2011 con el descubrimiento de anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando los puntos de control del sistema inmune. La base de este descubrimiento reside en las células inmunitarias que reconocen y eliminan a las cancerosas. Un ejemplo son los linfocitos T antitumorales y la vía del

receptor de muerte programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés). Estas células T expresan en su membrana el receptor PD-1, que cuando se une a su ligando PD-L1 (expresado por las células somáticas) inactiva el efecto citotóxico de los linfocitos T, es decir, esta unión actúa como “freno”, también llamado *checkpoint* inmunológico¹⁶⁻¹⁸.

El primer estudio realizado con anticuerpos monoclonales fue en pacientes con melanoma metastásico tratados previamente con terapias convencionales. En él se comparó la mejora en la supervivencia global de dichos pacientes tras la administración de *ipilimumab*, primer fármaco de esta familia que bloquea específicamente el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, por sus siglas en inglés), una molécula que cuando se transloca a la membrana de los linfocitos T inhibe su activación y proliferación¹⁸. El estudio reveló un aumento en la supervivencia global de 3.7 meses tras la administración única de *ipilimumab*¹⁹. Poco después, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) aprobaron el *ipilimumab* como primer fármaco de esta familia utilizado contra el melanoma metastásico²⁰⁻²².

Actualmente, existen 5 tipos de tratamientos biológicos:

- Activa (vacunas): esta terapia se basa en aislar proteínas del tumor para inyectarlas en el cuerpo acompañadas de células inmunitarias para ayudar al sistema inmune a reconocerlas y luchar contra ellas²³.
- Transferencia adoptiva celular: en este caso, se extraen células del sistema inmune del paciente, se expanden y se reinyectan con el fin de que destruyan los restos del tumor²³. Un ejemplo de este tipo de terapias se llama T-CAR y se basa en la modificación de los receptores localizados en las membranas de los linfocitos T para que reconozcan una determinada molécula que identifica al tumor. Posteriormente, los linfocitos T-CAR se reinyectan en el paciente donde comenzarán a luchar contra el tumor. Además, estos linfocitos permanecerán en el organismo por un largo periodo de tiempo disminuyendo, así, la posibilidad de recidiva²⁴.
- Sustancias reguladoras: esta terapia se basa en mejorar la respuesta inmunitaria inyectando citoquinas. Las cuáles promueven la proliferación y diferenciación de los linfocitos T²³.

- Anticuerpos monoclonales: son anticuerpos que se inyectan en el organismo con la función de unirse a receptores del cuerpo. Una clase de estos anticuerpos se une a las proteínas inhibidoras o puntos de control inmunológicos (*checkpoints*) creadas por las células tumorales para inhibirlas y ayudar al sistema inmune ²³.

La terapia biológica puede administrarse por diferentes vías: intravenosa, oral, tópica, para el cáncer de piel de manera precoz; intravesical como en el caso del cáncer de vejiga que se administra mediante un catéter directamente en la vejiga. Para la vacunación existen distintas vías de administración: subcutánea, intramuscular, intradérmica, etc²³.

IV. JUSTIFICACIÓN

En 2013, la inmunoterapia contra el cáncer fue nombrada por la revista *Science* el mejor avance científico del año. A pesar de ser un pequeño porcentaje de pacientes los que se benefician de esta innovadora terapia, entre un 10-30%, las cifras demuestran que la inmunoterapia es una alternativa eficaz ante los tratamientos de elección^{7,8}. En el caso del melanoma avanzado, gracias al tratamiento biológico se consiguió controlar la progresión del tumor en un 20% de los pacientes entre los 3 y 5 años de tratamiento. En el cáncer de pulmón las cifras se encuentran entre el 30 y el 40% ¹⁰.

En el cáncer de mama, la terapia biológica se encuentra en proceso de estudio. Existen numerosos ensayos clínicos en distintas fases con el objetivo de mostrar su impacto y mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama, ya sea en monoterapia como en combinación con quimioterapia u hormonoterapia, principalmente.

Dicha terapia ha comenzado a dar sus frutos en este terreno. El 8 de marzo de 2019, la FDA aprobó *atezolizumab*, un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor PD-L1 en combinación con quimioterapia *nab-paclitaxel* como tratamiento en primera línea del cáncer de mama triple negativo, PD-L1 positivo, no resecable, localmente avanzado o metastásico²⁵.

Por tanto, esta revisión se centra en dar a conocer los tratamientos para el cáncer de mama basados en inmunoterapia estudiados hasta la fecha, y proporcionar

una descripción de los ensayos más relevantes, incluidos los que se encuentran en curso.

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el desarrollo de la inmunoterapia en el cáncer de mama, así como del estado actual de la misma.

Los objetivos específicos son:

- Conocer la efectividad del tratamiento con inmunoterapia aplicada al cáncer de mama observada en los ensayos clínicos realizados en pacientes con esta enfermedad.
- Conocer qué investigaciones científicas se están realizando en la actualidad en el campo de la inmunoterapia como tratamiento del cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica acerca del tratamiento del cáncer de mama con inmunoterapia. Se ha recogido información de los ensayos clínicos realizados en torno a esta estrategia de tratamiento, al igual que de los ensayos que se encuentran en curso actualmente.

Los recursos utilizados para la realización de esta revisión han sido un ordenador e internet. Así, para la elaboración de esta revisión se han consultado diversas fuentes de información:

- Bases de datos y buscadores: como, por ejemplo, *PubMed*, *IBECS* y *Google Scholar* que han proporcionado el acceso a artículos, informes científicos y material de interés sobre el tema a estudiar. Gracias a las referencias bibliográficas citadas en los distintos artículos también se ha podido acceder a más información de gran utilidad, realizando una búsqueda inversa. Además, también se ha consultado la Biblioteca de la Universidad de Valladolid (UVa).
- Referentes digitales: se han consultado diferentes portales digitales de asociaciones en lucha contra el cáncer: *Asociación Española Contra el Cáncer*, *American Cancer Society*, *BreastCancer.org*, *Cancer.org*. También se han consultado otros portales como *Instituto Nacional de Cáncer de EEUU* o de la *Sociedad española de oncología médica*. De igual modo, se ha buscado información en los portales de centros de investigación y compañías farmacéuticas como *Roche* y *GEIcam*, en la página *U.S. Food and Drugs Administration (FDA)* y en el *Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer* (gética).

Dentro de los criterios de exclusión y de inclusión, se han buscado artículos tanto en inglés como en español, no pudiendo superar los 10 años desde su publicación y siendo, preferentemente, revisiones.

Primeramente, se realizó una búsqueda de información con el DECS “Immunotherapy” en conjunto con el MeSH “Breast Neoplasms” en *PubMed* y en *Google Scholar*, mientras que en *IBECS* se realizó la misma búsqueda con los descriptores en español, “inmunoterapia” y “cancer de mama”. En *PubMed* se utilizaron los filtros de “10 years”, “humans” y “Review”. Se encontraron

numerosos artículos, seleccionándose 19 artículos para realizar una lectura crítica de los mismos. En el caso de *Google Scholar*, no se seleccionó ningún artículo en esta búsqueda principalmente, porque algunos artículos que resultaron de interés ya se habían seleccionado en las otras bases de datos.

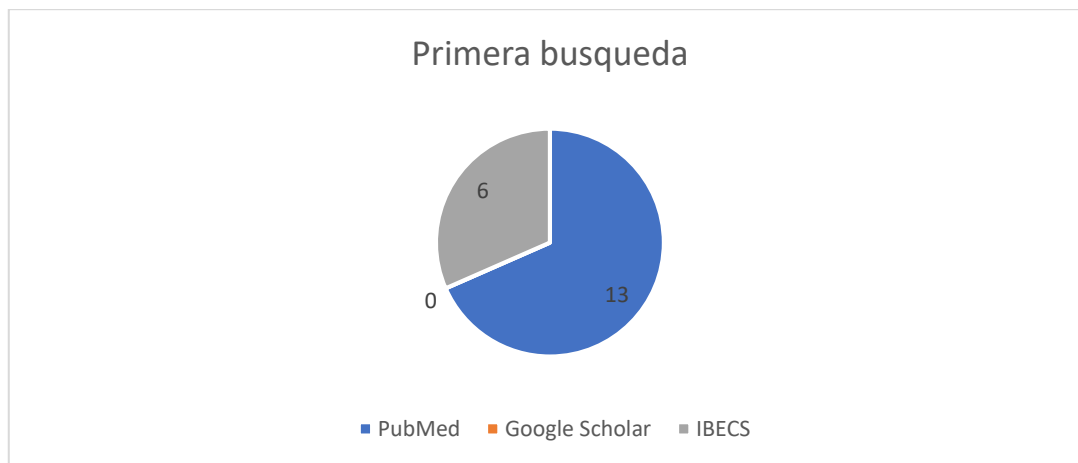


FIGURA 1. Diagrama representativo de los resultados obtenidos en la primera búsqueda, elaboración propia

Tras realizar una lectura crítica de los artículos seleccionados, se redujo la lista a 7 artículos para la realización de este trabajo (Tabla 2).

Base de datos	Artículos seleccionados
PubMed	New horizons in Breast Cancer: the promise of immunotherapy
	New immunotherapy strategies in Breast Cancer
	Immunotherapy in Breast Cancer: an introduction
	Immunotherapy for Breast Cancer: What are we Missing?
	Immunotherapy in Breast Cancer: the new frontier
IBECS	38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium
	Inmunoterapia activa para el Cáncer de Mama

TABLA 2. Artículos seleccionados tras primera búsqueda, elaboración propia

Tras la lectura de los anteriores artículos, se decidió realizar una búsqueda mas específica del tema. Para esta búsqueda se utilizaron las bases de datos *PubMed* y *Google Scholar* y distintos descriptores en diversas búsquedas simultaneas. A pesar de que se consultaron 7 artículos tras esta nueva búsqueda, únicamente fueron seleccionados 4 debido a que eran los artículos más recientes (Tabla 3).

Base de datos	Descriptor	Filtros	Nº	Artículos seleccionados
PubMed	“Immunotherapy” “Breast” “Vaccines” “Dendritic Cells”	Review Full Text 10 years	3	<i>Immunoocology in Breast Cancer: Active and Passive Vaccination Strategies</i>
	“Immunotherapy” “Cancer Vaccines” “NeuVax”	Review 10 years	2	<i>The Breast Cancer Vaccines: New Insights</i>
	“Immunotherapy” “Breast” “viruses”	10 years	1	<i>Immunotherapy for Breast Cancer: Current and Future Strategies</i>
Google Scholar	“T-CAR” “Cancer mama”		1	Los nuevos y mejores linfocitos T de diseño eliminan las células tumorales sin afectar a las células normales del organismo

TABLA 3. Segunda búsqueda, elaboración propia

De igual modo, tras la segunda lectura se realizó una búsqueda por los referentes digitales mencionados anteriormente, seleccionando información de interés de las páginas oficiales de SEOM y Roche sobre ensayos clínicos como, por ejemplo, el estudio Hera y Cleopatra. Asimismo, se escogió un comunicado de la FDA por su gran valor en el campo de la inmunoterapia en el cáncer de mama. También, se seleccionó un artículo en la Biblioteca de la Uva. Igualmente, se revisaron las publicaciones de Gética, seleccionándose una ponencia del V Foro Traslacional de Inmunoterapia del Cáncer. El resto de artículos se han obtenido mediante una búsqueda inversa dentro de los artículos ya seleccionados.

RESULTADOS

La inmunoterapia ha avanzado enormemente durante los últimos años. Anteriormente, los tumores de mama no eran considerados inmunogénicos, por lo que no eran candidatos a este tipo de terapias. El cáncer de mama se considera inmunológicamente “frio” debido a que la mayoría de sus subtipos muestran una cantidad relativamente baja de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL, por sus siglas en inglés). Aunque la evidencia reciente enuncia que estos linfocitos son indicadores de buen pronóstico. Estos hallazgos sumados a los estudios histológicos de tumores de mama que han proporcionado una imagen clara de la extensión, la variabilidad y la expresión de distintos receptores en estos tumores, han generado la esperanza de que el cáncer de mama sea susceptible a la inmunoterapia como lo es en otros tipos de cáncer^{26,27}.

I. TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

La terapia con anticuerpos monoclonales ha resultado ser de las más exitosas en otros tipos de cáncer, gracias a su función de mediar la respuesta del sistema inmune del propio paciente²⁸.

En el cáncer de mama, esta técnica se ha estudiado como monoterapia en distintos subtipos, como el cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el HER2 positivo, siendo evaluados en estudios en fase I – II²⁸. De igual modo, se ha estudiado como terapia combinada con quimioterapia, principalmente, como tratamiento de primera y segunda línea.

INHIBIDORES DE PD-1/PD-L1.

Los anticuerpos que combaten el receptor de muerte programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés) y su ligando, PD-L1, han sido los más estudiados. El receptor PD-1 se encuentra expresado en las células inmunes T de nuestro cuerpo. Cuando dicho receptor se une a su ligando PD-L1, expresado por las células tumorales, se induce la inactivación o agotamiento de las células T²⁶. En el cáncer de mama, se han encontrado ambos marcadores en la superficie de

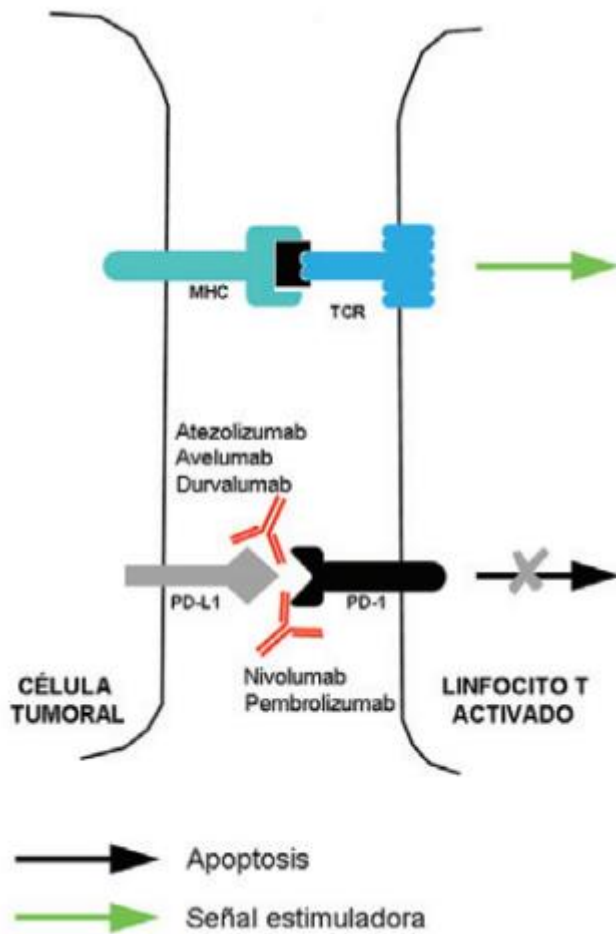


FIGURA 2. Inhibidores PD-1/PD-L1 Disponible en: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/1/6/1164.pdf>

células tumorales y linfocitos infiltrantes de tumores, especialmente en el cáncer de mama triple negativo (CMTN)²⁹.

➤ En monoterapia

Los primeros resultados sobre la efectividad de los anticuerpos monoclonales como terapia única en el tratamiento del cáncer de mama se recogieron de un estudio en fase Ib, Keynote-012, que evaluaba la seguridad y la eficacia del *pembrolizumab* en tumores sólidos avanzados con una cohorte compuesta por 32 pacientes con CMTN metastásico tratados anteriormente con

tratamientos convencionales y positivos a PD-1/PD-L1. La positividad de PD-L1 se definió como la expresión de PD-L1 en las células tumorales mayor o igual a un 1%^{30,31}.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) observada fue del 18,5%. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 10,2 meses y de supervivencia libre de progresión (SLP) de 1,9 meses. La tasa de control de la enfermedad (TCE) que incluyó la estabilización de la enfermedad fue del 25,9% y se consideró que tres de cada cinco respondedores tenían un beneficio duradero a *pembrolizumab*. (3,4). Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves y similares a los observados en otras cohortes e incluyeron un 15,6% con toxicidad de grado igual o superior a 3 y una muerte relacionada con el tratamiento³².

En resumen, Keynote-012 es uno de los primeros estudios que demostró que *pembrolizumab* puede proporcionar respuestas duraderas como tratamiento único en mujeres con CMTN metastásico tratado previamente, con un 22% de sujetos vivos a los 2 años del inicio³⁰.

Más tarde, un segundo estudio multicohorte en fase Ib en pacientes con tumores sólidos avanzados PD-L1 positivos, Keynote-028, estudió, en una de sus cohortes, la eficacia y seguridad de *pembrolizumab* en 25 mujeres con CM positivo para ER y PR, negativo a HER2 y PD-L1 positivo previamente tratados con tres o más terapias. Tras una mediana de seguimiento de 7,3 meses, la TRO fue del 14% y la TCE fue del 23%³¹.

Posteriormente, se realizó un estudio multicohorte en fase II en el que se usó *pembrolizumab* en monoterapia para tratar el CMTN metastásico, Keynote-086. En este estudio, los pacientes se dividían en 2 cohortes según el estado de tratamientos previos y la positividad o no de PD-L1. En la cohorte A, se componía de 170 mujeres que habían sido tratadas con anterioridad e independientemente de la expresión de PD-L1. Por su parte, la cohorte B se componía de 137 mujeres con tumores PD-L1 positivo sin tratamiento previo, por lo que el anticuerpo se administraba como tratamiento de primera línea^{30,31}.

En la cohorte A, la TRO fue 4,7%, cabe destacar que el único paciente que respondió completamente al tratamiento era PD-L1 positivo. La supervivencia global (SG) media fue de 8,9 meses, a los 9 meses el 100% de los pacientes que respondieron estaban vivos y el 89% de los que consiguieron la estabilidad de la enfermedad también. Tras una mediana de seguimiento de 10,9 meses, el 5% continuaron con *pembrolizumab*³¹.

Los resultados, de los primeros 52 pacientes, de la cohorte B fueron una TRO de 23%. El 71% de los pacientes tuvieron efectos adversos tras la administración del tratamiento, pero éstos fueron de primer grado, como diarrea o fatiga. Tras una mediana de seguimiento de 7,0 meses, el 29% de las mujeres continuaban con *pembrolizumab* como tratamiento de primera línea. Estos datos demostraron que la monoterapia con *pembrolizumab* en el tratamiento de primera línea para los pacientes con CMTN metastásico (PD-L1 +) resulta prometedora al tener un perfil de seguridad manejable y una actividad antitumoral eficiente³¹.

Por otra parte, ya se conocía la existencia de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) en el CMTN, los cuales podrían representar inmunidad antitumoral preexistente y funcionar como un biomarcador para la respuesta de los anticuerpos monoclonales. Por este motivo, se valoró la relación entre la tasa de respuesta (TR) y los niveles de TIL existentes en el estroma de las células tumorales en ambas cohortes. Finalmente, se llegó a la conclusión de que existía una relación significativa entre la respuesta a *pembrolizumab* y los niveles de TIL estromal, siendo esta mayor cuanto más altos eran los niveles de TIL³³.

Otro anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, el *atezolizumab*, también, fue evaluado en un estudio en fase Ib en mujeres con CMTN metastásico, con positividad a PD-L1. La TRO fue de 19% y un 11% tuvieron efectos adversos iguales o superiores a los de grado 3. Posteriormente, este ensayo se amplió para incluir a pacientes independientemente de la expresión de PD-L1, ensayo PCD4989g³⁰. Este ensayo analizaba la seguridad, la efectividad y los biomarcadores asociados a *atezolizumab* en el tratamiento de primera línea de CMTN metastásico. Los resultados enunciaron que este anticuerpo era seguro y bien tolerado como tratamiento de primera línea. El análisis exploratorio evaluó los biomarcadores, encontrando que las tasas de respuesta más altas parecían estar asociadas con niveles más altos de linfocitos infiltrantes de tumores, linfocitos T efectores y la expresión de PD-L1. Lo cual es de gran ayuda a la hora de saber cómo responderá cada paciente ante un determinado tipo de tratamiento^{31,34}.

Por otro lado, en el estudio multicohorte JAVELIN (fase Ia) se está evaluando la seguridad y la eficacia de *avelumab* en pacientes con tumores sólidos. La cohorte que evalúa dicho fármaco en cáncer de mama se compone de 168 pacientes con CM avanzado o metastásico independientemente de la expresión de PD-L1³⁵. El 43% de la población a estudiar padece un cáncer de mama positivo a hormonas, pero negativo a HER2, el 35% tiene CMTN y el 16% de los pacientes tienen CM HER2 +. De momento, ha mostrado respuestas modestas, siendo su TRO más elevada de 8,6% en la cohorte de CMTN³¹.

INHIBIDORES PD-1/PD-L1 EN MONOTERAPIA				
Ensayos clínicos	Anticuerpo monoclonal	Subtipo cancer de mama	TRO (%)	Otros datos
KEYNOTE-012 (Multicohorte, fase Ib)	Pembrolizumab	CMTNm PD-1/PD-L1 +	18,5	SG = 10,2 meses SLP = 1,9 meses
KEYNOTE-028 (Multicohorte, fase Ib)	Pembrolizumab	ER/PR + HER2 negativo PD-L1 +	14	TCE = 23%
KEYNOTE-086 (Fase II)	Pembrolizumab	<u>Cohorte A</u> CMTNm tratados PD-L1 independiente	4,7	SG = 8,9 meses
		<u>Cohorte B</u> CMTNm sin tto PD-L1 +	23	
ESTUDIO (fase Ib)	Atezolizumab	CMTNm PD-L1 +	19	
PCD4989g (ampliación anterior)	Atezolizumab	CMTNm PD-L1 independiente		Seguro y bien tolerado
JAVELIN (Multicohorte, fase Ia)	Avelumab	Avanzado o metastásico		43% ER/PR +
				16% HER2 +
			8,6	35% CMTN

TABLA 4. Resumen ensayos clínicos en monoterapia, elaboración propia.

- En combinación con otros tratamientos convencionales

En el cáncer de mama triple negativo (CMTN) la combinación de quimioterapia convencional con inhibidores del punto de control anti-PD-1/PD-L1 ha mostrado resultados prometedores.

Uno de los primeros estudios fue el ensayo ENHANCE-1/Keynote-150, estudio en fase Ib/II que estudiaba la eficacia y la seguridad de *pembrolizumab* en

combinación con *mesilato de eribulina* (quimioterapia) en 106 pacientes con CMTN metastásico (CMTNm)^{28,31}. Obtuvo una TRO de 29,2% en los pacientes que fueron tratados en primera línea y los pacientes que habían sido tratados previamente tuvieron una TRO de 22,4%. Tras una mediana de seguimiento de 8,3 meses, en el grupo de primera línea, la TCE fue del 36,8%, con una mediana de SG y de SLP, de 17,7 meses y 4,2 meses, respectivamente. Los efectos adversos fueron equiparables a los obtenidos en monoterapia con cada agente de estudio. En resumen, la combinación de ambos tratamientos fue bien tolerada y confirmó que poseen actividad antitumoral en pacientes con CMTN sin importar el estado de PD-L1 o el tratamiento previo³¹.

De igual modo, se evaluó la combinación de *atezolizumab* con *nab-paclitaxel*. En un primer estudio en fase Ib en 32 mujeres con CMTNm se produjo una TRO del 39,4% y “una mediana de supervivencia global (SG) de hasta 24,2 meses en primera línea de tratamiento”^{28,30}.

El CMTN localmente avanzado o metastásico que no obtenía resultados significativos ante otros tratamientos convencionales al ser una enfermedad muy agresiva, gracias a estos estudios previos, se observó que *nab-paclitaxel* podía incidir positivamente en la actividad antitumoral de *atezolizumab*. Por lo que, el ensayo clínico en fase III, IMpassion 130, evaluó la combinación de ambos tratamientos con CMTNm no tratados previamente, dividiéndoles en dos brazos de 451 sujetos cada uno. El brazo A recibía ambos tratamientos, mientras que los pacientes del brazo B serían tratados con placebo y *nab-paclitaxel*^{28,36}.

Tras una mediana de seguimiento de 12,9 meses se obtuvieron los siguientes datos: una mediana de SLP en el grupo A y B de 7,2 meses y 5,5 meses, respectivamente. Entre los pacientes con tumores positivos para PD-L1, la SLP fue de 7,5 meses y 5,0 meses, respectivamente. En el caso de la SG se obtuvo una mediana de 21,3 meses en el grupo A y 17,6 meses en el B. Los efectos adversos fueron consecuentes con los perfiles de toxicidad ya conocidos de cada agente. En conclusión, la combinación de *atezolizumab* con *nab-paclitaxel* prolongó la supervivencia entre los pacientes con CMTNm, especialmente en los pacientes con PD-L1 positivo³⁶. Finalmente, el 8 de marzo de 2019, la FDA aprobó *atezolizumab* en combinación con *nab-paclitaxel* como tratamiento en

primera línea del cáncer de mama triple negativo, PD-L1 positivo, no resecable, localmente avanzado o metastásico²⁵.

Otro estudio multicohorte de fase Ib ha estudiado la seguridad y eficacia de *atezolizumab* administrado en combinación con *bevacizumab* y *nab-paclitaxel* en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos³¹. El *bevacizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el punto de control VEGF uniéndose a él³⁷. El brazo F incluía a mujeres con CMTNm tratadas previamente con dos o más terapias citotóxicas sistémicas. La TRO fue 41,7% y se observaron efectos adversos en el 100% de los sujetos, de los cuales en el 56% fueron de grado 3 o 4³¹.

En el CMTN en etapa temprana también se ha estudiado la combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales, principalmente como tratamientos neoadyuvantes. Los primeros estudios fueron I-SPY-2, Keynote 173 y el GeparNUEVO que combinaba *nab-paclitaxel* con *durvalumab*²⁸ (Figura 2).

En la reunión anual de ASCO en 2017 se informaron los resultados del estudio I-SPY-2, un estudio multicohorte en fase II que evalúa terapias neoadyuvantes novedosas. En el ensayo clínico se administró *paclitaxel* con o sin *pembrolizumab* seguido de cuatro ciclos de *doxorubicina* convencional con *ciclofosfamida* en mujeres con cáncer de mama HER-2 negativo en estadios tempranos. En el brazo en que se administraba *pembrolizumab*, la tasa de respuesta patológica completa (RPC) fue de un 60% frente a un 20% obtenido en el brazo sin *pembrolizumab* para el conjunto de mujeres con CMTN. Aunque la tasa de respuesta en el brazo control fue inferior a la esperada para la quimioterapia preoperatoria con un taxano y antraciclinas en CMTN, la diferencia entre ambos brazos fue sorprendente. Por el contrario, se observó un aumento de los efectos adversos en el brazo en que se administraba el anticuerpo^{30,38}. En el estudio de fase Ib Keynote-173 se evaluó la eficacia y seguridad del *pembrolizumab* en conjunto con *nab-paclitaxel* con o sin *carboplatino* como tratamiento neoadyuvante en mujeres con CMTN. En este caso, se observó una RPC del 80% en la rama con *carboplatino* frente al 50% en la rama sin *carboplatino*. Sin embargo, esta mejora se asoció con una tasa de neutropenia del 80%³⁰.

INHIBIDORES PD-1/PD-L1 EN COMBINACIÓN				
Ensayos clínicos	Fármacos combinados	Subtipo cancer de mama	TRO (%)	Otros datos
ENHANCE-1 (fase Ib/II)	Pembrolizumab + mesilato de eribulina	CMTNm (1ª línea)	29,2	TCE = 36,8% SG = 17,7 meses
		CMTNm (2ª línea)	22,4	SLP = 4,2 meses
ESTUDIO (fase Ib)	Atezolizumab + nab-paclitaxel	CMTNm	39,4	SG = 24,2 meses
IMpassion 130	Atezolizumab + nab-paclitaxel	CMTNm (Brazo A)	SLP = 7,2 meses SG = 21,3 meses	
	Placebo + nab-paclitaxel	CMTNm (Brazo B)	SLP = 5,5 meses SG = 17,6 meses	
ESTUDIO (Multicohorte, fase Ib)	Atezolizumab + Bevacizumab + nab-paclitaxel	<u>Brazo F:</u> CMTNm pretratado	41,7	Efectos adversos en el 100% sujetos
I-SPY-2 (fase II)	Paclitaxel + Pembrolizumab + Doxorrubicina	CM HER2 – en estadios tempranos	RPC = 60% Aumento de efectos adversos	
	Paclitaxel + Placebo + Doxorrubicina		RPC = 20%	

TABLA 5. Resumen ensayos clínicos en combinación, elaboración propia.

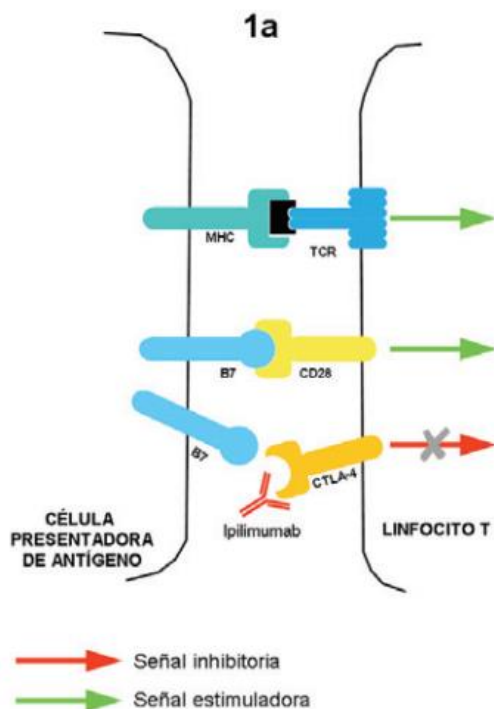
El estudio TONIC, en fase II, tuvo como objetivo explorar el campo de la preparación ante la administración de anticuerpos monoclonales. Se administró *nivolumab* después de la inducción con radioterapia en lesiones metastásicas, quimioterapia a dosis bajas (*doxorrubicina* semanal, *ciclofosfamida* diaria o *cisplatino* semanalmente) o terapia de no inducción en 50 pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTNm). Los primeros resultados enunciaron una TRO del 10% en los pacientes tratados con radioterapia, 45% con *doxorrubicina*, 11% con *ciclofosfamida*, 33% con *cisplatino* y 11% en los no

inducidos. Así, este estudio piloto subraya la importancia de la dosis, el horario y la secuencia cada vez que los anticuerpos monoclonales se administran en combinación con estrategias sistémicas o locales³⁹.

Actualmente, existen números estudios aleatorizados en curso. Por ejemplo, el Keynote-522, donde se combina quimioterapia neoadyuvante con o sin *pembrolizumab* en mujeres con CMTN en estadios II/III o el estudio IMpassion030 con *atezolizumab*. Estudios en marcha en fase III como el IMpassion 131-132 que estudia la combinación de *atezolizumab* junto con *platino* y *capecitabina* o *paclitaxel* en CMTN como tratamiento de primera línea, y el Keynote-355 con *pembrolizumab* y quimioterapia, pronto proporcionaran resultados relevantes^{28,30}.

INHIBIDORES DE CTLA-4

El primer *checkpoint* inmunitario que mejoraba la inmunidad antitumoral cuando se inhibía era CTLA-4. Una de las dos señales para la activación de las células



T proviene del estímulo que produce cuando la proteína de membrana B7 de la célula presentadora de antígeno se une al receptor CD28 del linfocito T. CTLA-4 es un homólogo de CD28, pero tiene mayor afinidad por B7 que CD28, evitando, así, que las células T se activen⁴⁰. En cuanto a este marcador, existen menos ensayos clínicos en cáncer de mama realizados con anticuerpos dirigidos contra este receptor de membrana dado que esta proteína no se expresa significativamente en estos tipos de tumores²⁶.

FIGURA 3. Inhibidores CTLA-4. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/1/6/1164.pdf>

Uno de los primeros ensayos realizados fue el llevado a cabo en el Centro de Cáncer Ambramson, que evaluaba la eficacia y seguridad del anticuerpo anti-CTLA-4 (fase I), *tremelimumab* en combinación con *exemestano*, tratamiento de terapia hormonal, en 26 mujeres

postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico positivo a las hormonas sexuales. La combinación no mostró ninguna mejora en cuanto a la curación, pero se consiguió estabilizar la enfermedad con una mediana de seguimiento de 12 semanas la TRO fue 42% con efectos adversos leves y moderados, como diarrea y prurito^{26,30}.

Actualmente, se está estudiando el bloqueo de CTLA-4 en combinación con estrategias locales. Un estudio piloto, examinó la seguridad de la crioblación del tumor primario junto con la administración sistémica del anticuerpo anti-CTLA-4, *ipilimumab*. Ambos tratamientos se estudiaron tanto en combinación como por separado previamente a la realización de mastectomía en 19 pacientes con cáncer de mama. El análisis del estudio demostró que la crioblación y el *ipilimumab* eran seguros, ya que ninguna mujer sufrió un efecto adverso mayor o igual de tercer grado. Asimismo, se informó que la combinación de ambos tratamientos se veía asociada con el aumento de linfocitos efectores activados y en proliferación. Por otro lado, el subgrupo en el que solamente se había administrado *ipilimumab*, demostraba un aumento de la densidad de linfocitos T dentro del tumor a lo largo del tiempo^{30,41}.

El estudio (NCT02833233) en el que se evalúa la combinación de la crioblación junto con *ipilimumab* y *nivolumab* en el entorno preoperatorio está en curso, por lo que habrá que esperar para conocer y valorar los resultados obtenidos³⁰.

De igual modo, y ya que se conoce que la radiación es inmunogénica, se están explorando combinaciones de radioterapia con anticuerpos monoclonales. Un primer ensayo clínico combinó las radiaciones cerebrales con *tremelimumab* en mujeres con cáncer de mama HER-2 negativo y metástasis cerebrales. Esta combinación consiguió eliminar las metástasis del SNC en el 10% de los sujetos. Sin embargo, al administrar *tremelimumab* junto con *trastuzumab*, anti-HER-2, en combinación con radioterapia, en mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo y metástasis cerebrales, se consiguió eliminar las células tumorales del SNC en el 33% de las pacientes³⁰.

Además, se encuentran en curso dos ensayos clínicos que combinan la inhibición de este receptor con *tremelimumab* en combinación con un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor PD-L1 en el tratamiento del CM HER-2

negativo e *ipilimumab* en combinación con el anticuerpo monoclonal contra una de las isoformas de B7 (anti-B7H3) en el tratamiento de CMTN⁴⁰.

En definitiva, es necesaria la investigación adicional para determinar el perfil de seguridad del inhibidor de CTLA-4 y si el beneficio es mayor cuando se combina con otros agentes biológicos o si puede ir acompañado de otros tratamientos convencionales⁴⁰.

INHIBIDORES DE HER-2

Por su parte, en el cáncer de mama HER-2 positivo existe una sobreexpresión del receptor HER-2, proteína que se encuentra localizada en la membrana de las células tumorales que estimula la proliferación de células cancerosas⁴². Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2014 el número total en España de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo es de 1.243, lo que supone entre un 10-20% de los casos de cáncer de mama⁴³. Los avances en inmunoterapia han permitido crear un anticuerpo monoclonal humanizado, el *trastuzumab*, molécula que se dirige de forma específica hacia este marcador.

En el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio, en 2015, se expusieron los resultados finales de dos ensayos clínicos que estudiaban tratamientos adyuvantes contra en cáncer de mama HER2 positivo, el estudio BCIRG-006 y el estudio HERA⁴⁴.

El estudio BCIRG-006, fase III, estudiaba la combinación de distintos tratamientos de quimioterapia junto con *trastuzumab* para valorar el efecto de éste en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los 3000 sujetos que fueron seleccionados para el estudio. En un primer brazo, los pacientes eran sometidos a 4 ciclos de *antraciclinas* y 4 ciclos de *docetaxel*. El segundo brazo de igual forma, pero añadiendo *trastuzumab* a la fórmula. Por último, los sujetos del tercer brazo eran sometidos a 6 ciclos de *docetaxel-carboplatino-trastuzumab*. Primeramente, tras 5 años, los valores mostraron que la SLE era superior en las dos ramas con *trastuzumab*, aunque ligeramente superiores en el brazo con *antraciclinas*. Finalmente, tras 10 años, los resultados enunciaron que el *trastuzumab* aumentaba el tiempo de SLE independientemente de ser administrado con o sin *antraciclinas*⁴⁴.

Por su parte, el estudio HERA validó la utilización, como tratamiento adyuvante, de *trastuzumab* en las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano durante un año. Este estudio mostraba que, tras 10 años de seguimiento, la SLE y la SG continuaban siendo significativas en las pacientes que fueron sometidas a tratamiento con el anticuerpo monoclonal en comparación con las que simplemente fueron observadas^{44,45}.

Actualmente, se conoce que la combinación de *trastuzumab* con *pertuzumab*, anticuerpo monoclonal anti-HER2, aumenta la efectividad de éste en comparación con el tratamiento en monoterapia. El ensayo clínico Cleopatra, estudio en fase III aleatorizado y controlado con placebo, analizó esta hipótesis. Estudió la eficacia y seguridad de *pertuzumab* en combinación con *trastuzumab* y *docetaxel* en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Éste probó que la combinación de los tres fármacos aumenta significativamente la SLE y reduce el riesgo de muerte de las pacientes de cáncer de mama HER2 positivo en un 34%, en comparación con las tratadas únicamente con *trastuzumab* y *docetaxel*. Así mismo, no se encontraron nuevos efectos adversos, siendo estos similares a los encontrados anteriormente en ensayos clínicos realizados con *trastuzumab* y *docetaxel*^{43,46}.

Originalmente, el anticuerpo monoclonal *trastuzumab* fue aprobado en 1998 para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo²⁹. Ahora se sabe que el efecto de *trastuzumab* se puede ver reforzado si se une a la molécula antimicrotubular DM1. El *trastuzumab-DM1* se ha demostrado que, también, consigue un aumento de la difusión intracelular, lo que protege a los tejidos sanos³⁷. Por su parte, *pertuzumab* fue aprobado en 2013 debido a que previene la dimerización de las proteínas receptoras de membrana HER2 y HER3 y sus vías de señalización³¹.

También se ha realizado estudios con otro tipo de anticuerpo monoclonales, como es el caso del ensayo Panacea. Estudio en fase Ib//II que estudia la eficacia y seguridad de la combinación de *trastuzumab* con *pembrolizumab* en paciente con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, resistentes a *trastuzumab*. De los 58 pacientes seleccionados, el 52% eran positivos a PD-L1. En la población tratada con ambos tratamientos positivos a PD-L1, la TRO fue

del 15% y la TCE alcanzó el 25 %, mientras que en la población PD-L1 negativos no se observaron respuestas³¹.

II. TERAPIA T-CAR

La terapia T-CAR ha sido probada en algunos pacientes con leucemia, linfomas o cáncer gastrointestinal metastásico. Incluso, en un ensayo clínico se está estudiando la combinación de quimioterapia con células T-CAR para el tratamiento del glioblastoma⁴⁷.

El principal problema que se planteaba con esta terapia en los tumores sólidos es que los linfocitos, hasta la fecha, no eran capaces de distinguir entre las células sanas que expresan fisiológicamente algunos marcadores, y las tumorales⁴⁷.

Todo cambió cuando *Cancer Research* publicó dos estudios en paralelo donde se daba solución a este problema produciendo células T-CAR capaces de diferenciar entre células que sobreexpresan HER2 y HER1, y células fisiológicas. Estos estudios fueron de gran relevancia, sobre todo, para el cáncer de mama por la sobreexpresión de HER2 existente en uno de sus subtipos⁴⁷.

Aun así, el progreso de las células T-CAR para el cáncer de mama ha sido limitado. Únicamente, se ha demostrado que la transferencia de células T-CAR policlonales específicas de HER2 generadas a partir de células mononucleares de sangre periférica después del cebado con la vacuna anti-HER2 es seguro y se observan regresiones en algunos pacientes con cáncer HER2-positivo avanzado²⁶.

Por otro lado, investigadores del Centro de Cáncer de Abramson, en Pennsylvania (EEUU), desarrollaron células T-CAR de c-Met, receptor de membrana con actividad tirosinquinasa, para el cáncer de mama. Estas células fueron manipuladas utilizando una técnica que aporta mayor seguridad que las realizadas previamente, junto con la administración intratumoral en lugar de intravenosa²⁶.

III. INMUNOTERAPIA ACTIVA: VACUNAS

La vacunación o inmunoterapia activa se centra en originar una respuesta inmune específica. Esto se consigue haciendo que el sistema inmunológico

reconozca los antígenos específicos asociados a las células tumorales (TAA), en este caso, del cáncer de mama. En muchas ocasiones, es necesario estimular dicha respuesta con vectores, proteínas transportadoras o células presentadoras de antígenos para mejorar la respuesta inmunitaria⁴².

La vacunación preventiva ha supuesto una estrategia alentadora en tumores con TAA como en el cáncer de cérvix, en el que se consiguió reconocer el virus del papiloma humano como principal agente de transformación de las células humanas. El paradigma de la vacunación está en no sólo utilizar esta terapia de manera preventiva, sino, también, en el tratamiento del cáncer²⁹.

El mayor potencial de esta estrategia es la capacidad de destruir células tumorales estimulando el sistema inmune con una mínima toxicidad. En otros tipos de tumores, esta terapia ha mostrado datos significativos en los ensayos realizados. En cambio, en el cáncer de mama su eficacia es muy limitada, exceptuando algunos resultados preliminares prometedores⁴⁸.

Existen distintas estrategias de vacunación contra el cáncer de mama. Las más relevantes son las vacunas peptídicas, monovalentes y polivalentes, y las vacunas celulares³⁰.

Las vacunas peptídicas contienen uno o varios péptidos de los TAA para conseguir la respuesta inmune específica que se desea. Estas vacunas son fáciles de fabricar y relativamente baratas, consiguen una respuesta inmune que se puede evaluar de forma sencilla y su perfil tóxico es mínimo. Por el contrario, limita el número de pacientes ya que se dirige sólo a uno o muy pocos epítomos de los TAA. Además, una vez inyectados, los péptidos se degradan rápidamente^{29,48}.

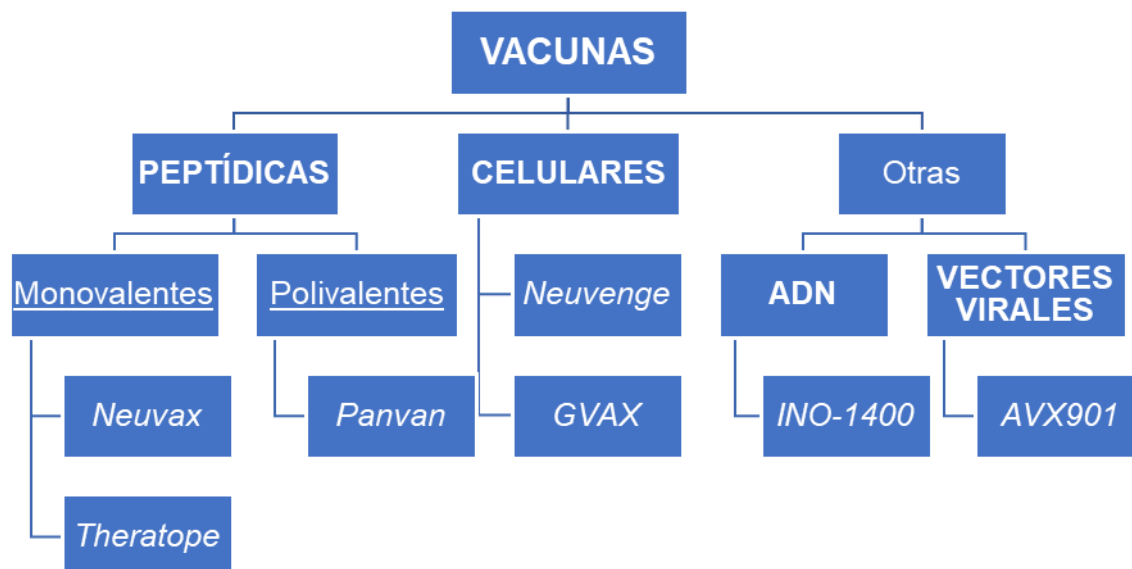


FIGURA 1. Resumen de los tipos de vacunas desarrollados contra el cáncer de mama, elaboración propia

VACUNAS PEPTÍDICAS MONOVALENTES

Las vacunas monovalentes son aquellas que contienen un único antígeno asociado a las células tumorales (TAA). Los TAA más relevantes en el cáncer de mama son HER2, mucina 1 (MUC1) y el antígeno carcinoembrionario (CEA)³⁰.

- ❖ *NEUVAX™* es la vacuna más estudiada contra la proteína HER2. Contiene el péptido E75 derivado de dicha proteína combinado con el factor de estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)^{30,49}. Esta vacuna se encuentra ligada al antígeno leucocitario humano (HLA) – A2. Un ensayo en fase I y II que incluía a 195 mujeres con cáncer de mama precoz y sobreexpresión de HER2, en el cuál las pacientes con HLA-A2 negativo fueron utilizadas como grupo control, reveló que la SLE a 5 años en pacientes vacunados fue del 89,7% en comparación con el 80,2% en el grupo control. Los estudios demostraron que la vacuna era segura en las fases I y II⁴⁸. Otra vacuna dirigida a HER2 utiliza el péptido transmembrana GP2, también restringido a HLA-A2. La combinación de las dos vacunas se evalúo en un estudio posterior en fase II con 180 pacientes. El análisis del estudio demostró que la combinación de ambas deja una SLE mayor que si únicamente son tratados con el factor estimulante GM-CSF³⁰. Es importante destacar, que se están realizando

estudios que combinan *NeuVax* con *trastuzumab* para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo⁴⁸.

- ❖ *THERATOPE™* esta vacuna contiene la glicoproteína MUC1, la cual se encuentra sobreexpresada en las células tumorales del cáncer de mama, en combinación con la proteína KLH, el cual no es un TAA. Se realizó un gran ensayo aleatorizado en fase III a 1028 mujeres con cáncer de mama metastásico en remisión o con la enfermedad estable. A pesar de que sí hubo respuestas humorales significativas, únicamente se observaron beneficios significativos en un subgrupo con receptores de estrógenos positivos⁴⁸.

VACUNAS PEPTÍDICAS POLIVALENTES

Las vacunas polivalentes son aquellas que contienen múltiples TAA.

- ❖ *PANVAN™* es una vacuna que utiliza vectores virales para administrar los TAA, MUC1 y CEA, junto con tres moléculas coestimuladoras de células T. Se realizó un ensayo piloto con 12 mujeres con cáncer de mama metastásico. Tras administrarles la vacuna, más del 30% consiguieron mantener estable la enfermedad y únicamente una, obtuvo una respuesta completa al tratamiento. Posteriormente, se realizó un ensayo en fase II que combinaba *PANVAN™* con *docetaxel*. Este último reveló que la combinación de ambos tratamientos era más eficaz que el *docetaxel* en monoterapia^{29,48}.

VACUNAS DE CÉLULAS TUMORALES

Las vacunas basadas en células tumorales están elaboradas con células cancerosas, ya sean autólogas o no. Estas vacunas han supuesto una gran esperanza en el tratamiento contra el cáncer, por lo que existen diversas estrategias en estudio actualmente para tratar el cáncer de mama⁴⁹.

Una de las estrategias es la utilización de células dendríticas (CD), células presentadoras de antígeno, como moléculas coestimuladoras gracias a la capacidad de estimular a los linfocitos T, tanto auxiliares como citotóxicos. Lo más interesante de estas vacunas es que no están restringidas al antígeno leucocitario humano (HLA) y pueden estimular las respuestas de clase I y II^{48,49}.

- *NEUVENGE™* es una vacuna experimental que utiliza células dendríticas dirigida a pacientes con cáncer de mama HER2 positiva cuya actividad inmunogénica ha resultado ser limitada⁴⁸.

En cambio, en el cáncer de mama HER2 positivo temprano, las vacunas de células dendríticas HER2 han demostrado ser prometedoras, induciendo respuestas de células T específicas y eliminando las células tumorales que expresan el antígeno. Asimismo, se han estudiado diversas vacunas con CD en distintos subtipos de cáncer de mama, incluido en carcinoma ductal *in situ*^{29,48}.

Por otra parte, se han realizado estudios con la vacuna *GVAX*, vacuna celular alogénica eficaz en el cáncer de próstata, dirigida al HER2 y modificada con el GM-CSF³⁰. Se estudió en combinación con dos tratamientos de quimioterapia, *ciclofosfamida* y *doxorrubicina*, en 28 pacientes con cáncer de mama metastásico con el objetivo de averiguar si los tratamientos de quimioterapia podían mejorar la inmunidad inducida por la vacuna. Finalmente, se llegó a la conclusión de que la vacuna induce inmunidad específica contra la proteína HER2 con o sin la ayuda de los dos tratamientos de quimioterapia. No obstante, la *ciclofosfamida* en dosis bajas ejerce una actividad inmunoreguladora⁵⁰. Posteriormente, se realizó otro ensayo en el que se combinaba la vacuna *GVAX* con *trastuzumab* y *ciclofosfamida* en dosis bajas a 20 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. El estudio concluyó que hubo un aumento en los marcadores de respuesta inmunitaria a la vacuna³⁰.

OTRAS ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

- Basadas en ADN

Otra estrategia de vacunación, en estudio para el cáncer de mama, son las vacunas basadas en ADN. Estas vacunas utilizan plásmidos de ADN bacterianos para codificar el antígeno de interés. Los ensayos clínicos realizados con vacunas de ADN contra HER2 y mamaglobina, una proteína secretada que se sobreexpresa en muchos cánceres de mama, han demostrado que son una estrategia prometedora para estimular la respuesta de sistema inmune contra estos antígenos tumorales. El gran problema observado en los ensayos clínicos es el desarrollo de tolerancia inmune, sin embargo, la combinación con terapias

de bloqueo de los puntos de control inmunológicos podría ser la solución a este problema²⁹.

En este mismo ámbito, se encuentra la vacuna *INO-1400*. Una vacuna sintética que contiene ADN que expresa el TAA hTERT. Este antígeno se encuentra sobreexpresado en más del 85% de los tumores, incluido el cáncer de mama. Tras mostrarse su eficacia en ratones y monos, se comenzó un ensayo clínico (NCT02960594) en fase I, que está en curso en la actualidad, en el que se administra la vacuna sola o en combinación con un estimulador del sistema inmune en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata o pulmón⁴⁹.

➤ Basadas en vectores virales

Otra estrategia son las vacunas virales. En este ámbito encontramos la vacuna *AVX901*. Esta vacuna utiliza como vector una cepa atenuada del virus de la encefalitis equina venezolana (VEE), el cual ha mostrado una actividad potencialmente antineoplásica. El virus se modifica en el laboratorio para eliminar su capacidad de infección y que, en cambio, exprese el antígeno HER2⁴⁹.

En varios ensayos preclínicos, en los que se inmuniza a ratones que tenían tumores con sobreexpresión de HER2, se demostró que *AVX901* es capaz de estimular al sistema inmune contra las células tumorales y además de bloquear las señales que originan el antígeno HER2, impidiendo así el mantenimiento del tumor⁴⁹.

Con el objetivo de demostrar la eficacia de esta vacuna en humanos, se realizó un ensayo en fase I (NCT01526473), en el cual se administró la vacuna *AVX901* sola o junto a otras terapias anti-HER2 a 22 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Los primeros resultados no indicaron ninguna toxicidad que limitara la dosis, lo que respalda que dicha vacuna es segura en humanos. Actualmente, el estudio sigue abierto, en fase de reclutamiento, para investigar la tasa de respuesta del tumor⁴⁹.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión nos muestran que en la mayoría de los casos estudiados el tratamiento con terapia biológica es seguro y eficaz, sobre todo en el CMTN, principalmente con los anticuerpos monoclonales, y en el cáncer de mama HER2 sobreexpresado, con la utilización de vacunas. Aunque, en comparación con otros tratamientos convencionales, la diferencia entre unos resultados y otros no es sustancialmente elevada.

Todo apunta a que en la combinación de las distintas terapias será la clave en el tratamiento de esta enfermedad. Si observamos los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en los que se combinan los tratamientos convencionales junto con inmunoterapia, vemos que existe una mejor respuesta cuando se administran en conjunto. Sorprendentemente, este efecto beneficioso para los pacientes no conlleva un aumento de los efectos secundarios hasta límites intolerables en la mayoría de los casos. Todo apunta a que, para conseguir la curación total de cáncer de mama la inmunoterapia tendrá que combinarse con otro tipo de terapias como la quimioterapia o inhibidores específicos de quinasas. En este sentido, investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) recientemente han conseguido identificar 6 proteínas quinasas presentes en el cáncer de mama triple negativo (CMTN) con las cuales se puede evaluar el pronóstico de las mujeres que sufran dicha enfermedad, y clasificarlas de una manera eficiente que hasta ahora no era posible. Gracias a este estudio, además, será más fácil seleccionar las combinaciones de fármacos candidatos a ensayos clínicos, según el autor de dicho ensayo, Miguel Ángel Quintela⁵¹. Sin embargo, existen pocos estudios en los que se combinen distintos fármacos basados en inmunoterapia entre sí, con lo que se conseguiría estimular al sistema inmune desde distintos puntos.

De igual modo, aún quedan muchos desafíos pendientes. El aumento de la inmunogenicidad de los subtipos de cáncer de mama³⁰, la definición de biomarcadores que predigan la respuesta a la terapia inmunológica y la determinación de combinaciones óptimas de distintas terapias inmunológicas son algunos de ellos.

La naturaleza inmunosupresora del cáncer de mama ha sido estudiada por diversos grupos de investigación. Gracias a ellos, se sabe que la mayoría de los subtipos de cáncer de mama son inmunológicamente fríos, ya que muestran una infiltración de células T relativamente baja²⁶. En general, la presencia de linfocitos infiltrantes en los tumores se ha relacionado con un buen pronóstico, sin embargo, los linfocitos T reguladores ayudan al tumor a evadir al sistema inmune, por lo que son considerados marcadores de mal pronóstico²⁹. Por tanto, será necesario, por un lado, estudiar el tipo de linfocitos que está infiltrando el tumor y, por otro, continuar con la investigación para determinar las funciones de cada una de las células del sistema inmune que infiltran un tumor.

Por un lado, uno de los objetivos del diseño de nuevas terapias sería incrementar la infiltración de los linfocitos T citotóxicos dentro del tumor para convertir los tumores de mama, que se consideran “fríos” en tumores “calientes”. Existen dos hipótesis acerca de los tumores “fríos”. La primera hipótesis explica que estos tumores son consecuencia una red de inmunosupresión que impide la migración masiva de células del sistema inmune dentro del tumor. Si esto fuera así, en tumores con un alto grado de exclusión, el bloqueo único de PD-1 o CTLA-4 podría ser insuficiente para lograr una respuesta clínica significativa si otras vías supresoras continúan funcionando²⁶. De igual modo, otra estrategia podría ser aumentar el número de TIL antes de la administración de un anticuerpo monoclonal²⁷.

La segunda hipótesis afirma que el déficit inmunológico de los tumores “fríos” es debido a la producción de linfocitos T inmaduros. Si esta fuera la causa, los esfuerzos deberían centrarse en terapias agonistas, como lo son la terapia T-CAR y las vacunas, destinadas a generar y amplificar las respuestas de los linfocitos²⁶.

Los tumores sólidos, como lo es el cáncer de mama, también utilizan otros mecanismos para eludir al sistema inmune, como la producción insuficiente de MHC1 para impedir la activación de las células T CD8+ citotóxicas y la producción masiva de moléculas que se encuentran en la superficie celular, como PD-L1. Recientemente, se ha demostrado que en los tumores sólidos las células supresoras mieloides (MDSC, por sus siglas en inglés) suprimen las funciones citotóxicas de las células T CD8+, y podrían usarse para obtener un

valor pronóstico, ya que están asociadas a peores resultados clínicos²⁹. Por lo tanto, sería conveniente analizar tanto esta población, como la relación entre las distintas poblaciones de linfocitos T en el tumor antes de pautar una terapia basada en inmunoterapia.

De igual modo, otro importante componente celular de los tumores de mama tanto murinos como humanos, son los macrófagos asociados a tumores (TAM), lo cuales adquieren distintos fenotipos según las señales que reciban del microentorno tumoral. En el CM se ha demostrado que ejercen un papel inmunosupresor ya que son los encargados de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que incentivan la progresión tumoral y la metástasis. En un modelo de tumor mamario murino se ha demostrado que las MDSC contribuyen a la acumulación y el mantenimiento de los TAM, incluso pueden diferenciarse en nuevos TAM. La realización de terapias inmunológicas contra estos dos tipos de células ha sido difícil, aunque ya se han estudiado en ratones. En un estudio en un modelo de tumor mamario en ratones se administró un antagonista del receptor del factor estimulante de macrófagos (CSF-1, por sus siglas en inglés) combinado con *paclitaxel* consiguiendo mejorar la eficacia de la quimioterapia, inhibir la progresión de metástasis y aumentar la infiltración de linfocitos T CD8+ citotóxicos en los tumores²⁹.

En cuanto a la terapia celular, se han descrito números trabajos, pero la mayoría han fracasado antes de comenzar con el ensayo clínico en el ámbito de los tumores mamarios. Esto puede ser debido a la falta de protocolos estandarizados, los altos costos de esta terapia y la falta de eficacia en el tratamiento del cáncer de mama. Por el contrario, en el melanoma maligno se realizó un estudio con transferencia adoptiva de células T, que resultó exitoso tras conseguir una respuesta duradera al tratamiento en el 25% de los tumores. En EEUU, un centro de investigación realizó un ensayo con esta misma terapia en cáncer de mama metastásico consiguiendo una respuesta inmunológica notable, pero el número de pacientes que respondieron fue bajo⁴⁸.

En cuanto a las vacunas, los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores y sugieren que la vacunación activa es una terapia prometedora para el cáncer de mama, por lo que es necesario seguir investigando, centrándose en una correcta selección de los objetivos y en el diseño y combinación de fármacos.

Dentro del terreno de las vacunas, uno de los objetivos es la prevención del cáncer. En el centro de Cáncer *Abramson* intentan desarrollar una vacuna para prevenir el cáncer de mama en personas sanas portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2. En los estudios preclínicos realizados en ratones con una vacuna que podría usarse para este fin en el futuro, los ratones vacunados han demostrado una marcada resistencia al desarrollo de tumores, frente a los no vacunados. Habrá que esperar a analizar los resultados del ensayo en humanos, ya que está actualmente bajo evaluación clínica, para saber si la vacuna podría utilizarse como medida preventiva²⁶.

En conclusión, la inmunoterapia en el cáncer de mama se encuentra en proceso de maduración. Existen numerosos estudios en torno al mundo del bloqueo de puntos de control inmunológico, donde la supresión del eje PD-1/PD-L1 es la más exitosa. Gracias a este tipo de terapias se ha conseguido avanzar en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, el cual no respondía eficazmente a ninguno de los tratamientos convencionales. Otro tipo de inmunoterapia muy estudiada es la vacunación, donde el objetivo más recurrente es el marcador HER2.

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por coronar la inmunoterapia como un tratamiento legítimo del cáncer de mama todavía hay mucho que aprender acerca de cómo modular la respuesta inmunitaria antes, durante y después de la administración de estos fármacos. Descubrir cuáles son las combinaciones idóneas y quiénes son los pacientes que pueden beneficiarse con cada estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Velasco G, Puente J. ¿Qué es el cáncer y como se desarrolla? [Internet] Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017. [citado 25 Diciembre 2018] Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?start=2>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS) 10 datos sobre el cáncer [Internet]. 2017 [citado 10 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/cancer/es/>
3. Memoria científica CCUN de los últimos 5 años [Internet]. Centro de Cáncer Universidad de Navarra; Pamplona, 2018 [citado 10 enero de 2019]. Disponible en: <https://www.unav.edu/documents/11314/17329833/CCUN+Memoria+de+actividades+cienti%CC%81ficas.pdf/>
4. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Juny 2017. [citado 10 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.segnim.es/grupos_trabajo/viewer/getAnnex/349
5. Tipos de cáncer de mama [Internet] Breastcancer.org. 2017. [citado 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos?gclid=Cj0KCQiAtbnjBRD BARIsAO3zDI XieRdf-o6Rlr8AdSEdNNil ouFtMuHEp9Jiobu0vl0x-CEowD_0YaAqpJEALw_wcB
6. ¿Qué es el cáncer de seno? [Internet] Sociedad Americana Contra el Cáncer. Agosto, 2017. [citado 11 de enero de 2019] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
7. ¿Qué es el cáncer de mama? Tipos de tumores [Internet]. GEicam. [citado 12 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/tipos-de-tumores>
8. ¿Qué es el cáncer de mama? [Internet]. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). 2018 [citado 12 de enero de 2019]. Disponible en:

- https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
9. Estado del receptor hormonal del cáncer de seno [Internet]. Sociedad Americana contra el cancer. Noviembre, 2017. [citado 12 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>
 10. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama [Internet]. Mayo, 2018. [citado 12 de mayo de 2019]; 25(1):67-74. Disponible en: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2588>
 11. Margarit S. Cáncer hereditario de mama. Rev. chil. Radiol [Internet]. 2008; 14(3)135-141. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082008000300006&lng=es
 12. Khosravi Shahi P, Izarzugaza Perón Y, Encinas García S, Díaz Muñoz de la Espada V, Pérez Manga G. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama. An Med Interna (Madrid) [Internet]. 2008;25(1):36-44. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v25n1/revision.pdf>
 13. De Juan A, Calera L, Gutiérrez L, Saiz L, Ruiz de la Fuente, M. Actualización del tratamiento del cáncer de mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [Internet] 2018 [citado 15 febrero 2019] Disponible en <https://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136579.pdf>
 14. Inmunoterapia para tratar el cáncer. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Mayo, 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
 15. Berrocal A. La inmunoterapia del cáncer [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Mayo, 2015. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer>
 16. Dalotto-Moreno T, Blidner A, Girotti M R. Inmunoterapia en el cáncer. Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. Medicina Buenos Aires [Internet]. 2018; 78(5)2010-2018 Disponible en:

<https://www.medicinabuenaosaires.com/indices-de-2010-a-2018/volumen-78-ano-2018-no-5-indice/inmunoterapia-en-cancer-perspectivas-actuales-desafios-y-nuevos-horizontes/>

17. Gato M, Liechtenstein T, Blanco-Luquín I, Zudaire MI, Kochan G, Escors D. Inmunoterapia genética con células dendríticas para el tratamiento del cáncer. *An Sist Sanit Navar* [Internet]2015;38(2):279-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272015000200012>
18. Ribas A, Wolchok JD. Cancer Immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* [Internet]. Marzo, 2018;359:1350-1355. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/359/6382/1350/tab-e-letters>
19. Hodi F S, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010;363(8):711-23. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003466>
20. Zafon Llopis C. Inmunoterapia oncológica y endocrinología: una nueva oportunidad para la colaboración multidisciplinar. Elsevier España [Internet]. 2017;64(9):461-3. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-inmunoterapia-oncologica-endocrinologia-una-nueva-S2530016417302173>
21. Melero Bermejo I. La inmunoterapia del cáncer ante el espejo. ABC [Internet]. Mayo de 2017 [citado 12 de febrero de 2019]; Disponible en: https://cima.unav.edu/detalle-opinion/-/asset_publisher/j9pDUy3VK1WH/content/2017-05-17-opinion-cima-la-inmunoterapia-del-cancer-ante-el-espejo/10174?tituloNoticia=la-inmunoterapia-del-cancer-ante-el-espejo&fechaNoticia=13-05-2017
22. Vazquez B. Inmunoterapia antitumoral. La nueva era de los anticuerpos monoclonales. *Inmunología* [Internet]. 2018;37(2):16-9 Disponible en: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/1/6/1164.pdf>
23. Avances clínicos: la inmunoterapia, un gran aliado en la lucha contra el cáncer. *noticias.cun* [Internet]; abril-junio 2015 [citado 30 enero 2019];092:4-7.
24. Gil J. «Supersoldados T» contra el cáncer: Inmunoterapia con receptores de antígeno quimérico (o CAR). *Inmunología* [Internet]. 2018;37(2):27-9

- Disponible en:
<https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/1/6/1164.pdf>
25. FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. [Internet] U.S. Food & Drugs administration. Marzo 2019 [citado 20 marzo 2019] Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>
 26. Vonderheide RH, Domchek SM, Clark AS. Immunotherapy for Breast Cancer: What Are We Missing? CCR. [Internet] 2017;23(11):2640-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480967/>
 27. Disis ML, Stanton SE. Immunotherapy in Breast Cancer: an Introduction. Elsevier Ltd [Internet]. 2018;37:196-9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162837>
 28. López- Tarruella C S. Logros de la inmunoterapia en clínica oncológica (4): cáncer de mama. Gética. Madrid.
 29. Williams AD, Payne KK, Poseym Jr AD, Hill C, Conejo-García J, June CH, et al. Immunotherapy for Breast Cancer: Current and Future Strategies. Curr Surg Rep [Internet].2017;5(31). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894864/>
 30. Hu Z, McArthur H. Immunotherapy in Breast Cancer: the New Frontier. Curr Breast Cancer Rep [Internet]. 2018;10(2):35-40. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29881518>
 31. de la Cruz-Merino L, Palazón-Carrión N, Henao-Carrasco F, Nogales-Fernandez E, Álamo-de la Gala M, Vallejo-Benitez A, et al. New horizons in breast cancer: the promise of immunotherapy. Clin Transl Oncol [Internet]. 2019;21(2):117-25. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29916188>
 32. Nanda R, Chow L, Dees E, Berger R, Grupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2016; 34(21):2460-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138582>

33. Loi S, Adams S, Schmid P, Cortes J, Cescon DW, Winer EP, et al. Relationship between tumor infiltrating lymphocyte (TIL) levels and response to pembrolizumab (pembro) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Results from KEYNOTE-086. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017;28. Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.005/4109917
34. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(1):74–82. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224>
35. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, Nilolinakos P, Arkenau H-T. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat.* [Internet] 2018;167:671-86. Doi: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10549-017-4537-5>
36. Schmid P, Adams S, Rugo H, Barrios C, Iwata H, Diéras V, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet].2018;379(22):2108-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906>
37. Vicente Prieto A. Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. *Clínica.* [Internet] 2019;27:33-41. Disponible en: <https://revistas.uva.es/index.php/clinica/article/view/3079>
38. Nanda R, Liu MC, Yau C, Asare S, Hylton N, Perlmutter J, et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J Clin Oncol.*[Internet] 2017;35(15):506. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.506
39. Kok M, Horlings HM, van de Vijver K, Wiersma T, Russell N, Voorwerk L, et al. Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial. *Annals of Oncology.* [Internet] 2017;25. Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.006/4109918

40. Yu L, Tang J, Yan H, Zhang C-M, Zeng W, Li M-P, et al. New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017; 14(1):68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295319/>
41. McArthur H, Diab A, Page DB, Yuan J, Solomon SB, Sacchini V, et al. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling. *Clin Cancer Res.* [Internet] 2017; 22(23):5729-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161031/>
42. Fernández Zurbarán M, Llanos Méndez A, Baños Álvarez E. Inmunoterapia activa para el cáncer de mama. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; [Internet] 2013; [citado 23 marzo 2019] Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_17_5_Vacuna_CaMama.pdf
43. Jara D. Pertuzumab. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2014; [citado 10 mayo 2019] Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/PONENCIA_24_09_2014_Dr_Jara.pdf
44. Ayala de la Peña F, de la Morena Barrio P, Fernandez Sánchez A, Ivars Rubio A. 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Resumen de las aportaciones más relevantes. *Rev Senol Patol Mamar.* [Internet] 2016;29(2):75-82. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-38th-annual-san-antonio-breast-S0214158216000049>
45. El análisis final del estudio de fase III HERA ha confirmado Herceptin durante un año como tratamiento de referencia del cáncer de mama HER2-positivo precoz [Internet]. Roche, Breast Internacional Group; 2012. Disponible en: <https://www.roche.com/dam/jcr:057f1ffa-70fa-492b-abebe4cf050d859f/de/med-cor-2012-10-01-sp.pdf>
46. Roche alcanza resultados positivos en un estudio de fase III fundamental con el pertuzumab contra el cáncer de mama HER2-positivo metastásico [Internet]. Basilea: Roche; 2011 dic. Disponible en:

<https://www. Roche.com/dam/jcr:e9d48df1-7af9-4800-931f-d3833c6f2876/en/med-cor-2011-12-08-sp.pdf>

47. Tolosa A. Los nuevos y mejorados linfocitos T de diseño eliminan las células tumorales sin afectar a las células normales del organismo. *Genética Médica News*. [Internet] 2015. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/noticias/Linfocitos_T.pdf
48. Schütz F, Marmé F, Domschke C, Sohn C, von Au A. Immunooncology in Breast Cancer: Active and Passive Vaccination Strategies. *Breast Care* [Internet]. 2018;13(1):22-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950963?dopt=Abstract>
49. Benedetti R, Dell'Aversana C, Giorgio C, Astorri R, Altucci L. Breast Cancer Vaccines: New Insights. *Front Endocrinol* [Internet]. 2017;8:270. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29081765>
50. Emens L, Asquith JM, Lealtherman JM, Kobrin BJ, Petrik S, Laiko M, et al. Timed Sequential Treatment With Cyclophosphamide, Doxorubicin, and an Allogeneic Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor–Secreting Breast Tumor Vaccine: A Chemotherapy Dose-Ranging Factorial Study of Safety and Immune Activation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(35):5911-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793039/>
51. Quintela-Fandino M, Zagorac I, Fernandez-Gaitero S, Penning R, Post H, Bueno MJ, et al. In vivo phosphoproteomics reveals kinase activity profiles that predict treatment outcome in triple-negative breast cancer. *Nature Communications*. [Internet] 2018; DOI: 10.1038/s41467-018-05742-z