

ORIGINAL

Cáncer y vacunas. Presente y futuro

Cancer and vaccines. Present and future

**M^a Teófila Vicente-Herrero¹ , José Lorenzo Bravo-Grande² ,
M^a Victoria Ramírez-Iñiguez de la Torre³ **

1. Grupo Cáncer y Trabajo y de Guías y Protocolos. Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT). Grupo ADEMA-SALUD del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-IUNICS Illes Balears (España)
2. Grupo Cáncer y Trabajo y Grupo de Vacunas. Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT). Vocal de Salud Laboral en la Asociación Española de Vacunología (AEV).
3. Grupo Cáncer y Trabajo y de Guías y Protocolos. Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT). Responsable Medicina del Trabajo en SPP Grupo Correos Albacete y Cuenca. Coordinadora de Medicina del Trabajo del SPA ITEM-prevención

Corresponding author

Dra. M^a Teófila Vicente-Herrero
E-mail: vicenteherreromt@gmail.com

Received: 22 - I - 2023

Accepted: 23 - III - 2023

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.69

Resumen

Introducción: En el último siglo, las vacunas han sido la herramienta sanitaria más eficaz en salud pública para reducir la mortalidad y morbilidad de las enfermedades infecciosas. En la prevención y tratamiento del cáncer, la tendencia actual se orienta hacia un tratamiento personalizado en el que se incluyen las vacunas junto con otros tratamientos novedosos, como la inmunoterapia.

Metodología: Se realiza una revisión bibliográfica, en diciembre de 2022, en las bases de datos de PubMed/Medline, de artículos científicos publicados en línea hasta la fecha, sin acotar periodo de búsqueda, utilizando como palabras clave y términos MeSH: *cancer and vaccines; Cancer and therapeutic vaccines; colorectal cancer, Skin cancer, Breast cancer, Prostate cancer, Kidney cancer, Lung cancer; Cancer and preventive vaccines HPV, Hepatitis B.*

Resultados: Los resultados obtenidos en la búsqueda con el concepto genérico (cáncer y vacunas) y, de forma concreta, los relacionados con la utilización terapéutica de las vacunas en cáncer, casi duplican los referidos al uso preventivo. Destacan las referencias a cáncer de pulmón, de piel y de mama y, en uso preventivo, las de virus del papiloma y hepatitis B.

Conclusión: El desarrollo de vacunas para el tratamiento del cáncer es un reto, ya que la intervención vacunal debe combatir un sistema inmunitario que ha sido restringido por mecanismos que sostienen la respuesta inmunitaria y frenado por los que mantienen la enfermedad en un intento de autotolerancia. Los resultados en curso de este tipo de vacunas son prometedores.

Palabras clave: cáncer, vacunas terapéuticas, vacunas preventivas, inmunoterapia.

Abstract

Introduction. In the last century, vaccines have been the most effective public health tool to reduce mortality and morbidity from infectious diseases. In cancer prevention and treatment, the current trend is towards personalized treatment, including vaccines along with other novel treatments such as immunotherapy.

Methodology. A literature review was carried out in December 2022 in the PubMed/Medline databases of scientific articles published online to date, without limiting the search period, using the following keywords and MeSH terms: *cancer and vaccines; Cancer and therapeutic vaccines; colorectal cancer, Skin cancer, Breast cancer, Prostate cancer, Kidney cancer, Lung cancer; Cancer and preventive vaccines HPV, Hepatitis B.*

Results. The results obtained in the search with the generic concept (cancer and vaccines) and, specifically, those related to the therapeutic use of vaccines in cancer almost double those referring to preventive use. The references to lung, skin and breast cancer and, in preventive use, those for papillomavirus and hepatitis B stand out.

Conclusion. The development of vaccines for cancer treatment is challenging, as vaccine intervention must combat an immune system that has been constrained by mechanisms that sustain the immune response and held back by those that maintain the disease in an attempt at self-tolerance. The expected future results of such vaccines are promising.

Keywords: cancer, prophylactic cancer vaccine, therapeutic cancer vaccine, immunotherapy.

Introducción

En el último siglo, las vacunas han sido la herramienta sanitaria más eficaz en salud pública para reducir la mortalidad y morbilidad de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, muchas enfermedades aún no pueden prevenirse mediante vacunación, dejando un campo abierto a la investigación. En algunas patologías, los ensayos clínicos y las nuevas tecnologías abren nuevas posibilidades para hacer frente, como medidas preventivas o terapéuticas, a más enfermedades en el siglo XXI, con el desarrollo de vacunas, ya sea como adyuvantes, vectores, vacunas de ácidos nucleicos o diseño de antígenos¹.

En el campo del tratamiento del cáncer, la tendencia actual en las actuaciones sanitarias se orienta de forma creciente hacia un tratamiento personalizado, en el que se incluyen las vacunas. Las dificultades asociadas a la falta de potencia y amplitud antigénica se reducen con el uso de la nanotecnología biomimética, que permitirá superar estos obstáculos dentro de una perspectiva de medicina personalizada².

Metodología

Se realiza una búsqueda, en diciembre de 2022, en las bases de datos de PubMed/Medline, de artículos científicos publicados en línea hasta la fecha de la búsqueda sin acotar periodo de tiempo, utilizando como palabras clave y términos MeSH los que se muestran en la tabla.

Se seleccionaron 46 artículos originales, revisiones sistemáticas y artículos de revisión relacionados con la vacunación preventiva y terapéutica en cáncer. Se excluyeron estudios con información no relevante, comentando 27 de estos artículos por su mayor interés para los autores, todos ellos de los últimos 5 años (**Tabla I**).

Tabla I: Resultados de la búsqueda bibliográfica.

Descriptor de búsqueda	Resultados obtenidos
Cancer and vaccines	68.516 resultados
Cancer and preventive vaccines	23.292 resultados
Cancer and therapeutic vaccines	48.988 resultados
Colorectal cancer and therapeutic vaccines	1.753 resultados
Skin cancer and therapeutic vaccines	2.431 resultados
Breast cancer and therapeutic vaccines	2.384 resultados
Prostate cancer and therapeutic vaccines	1.867 resultados
Kidney cancer and therapeutic vaccines	1.060 resultados
Lung cancer and therapeutic vaccines	3.019 resultados
HPV and cancer and preventive vaccines	7.910 resultados
Hepatitis B and cancer and preventive vaccines	1.329 resultados

Fuente: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Fecha de búsqueda 13/12/2022

Resultados

Son cuantiosos los resultados obtenidos en la búsqueda de la bibliografía científica con el concepto genérico

(cáncer y vacunas) y, de forma concreta, los relacionados con la utilización terapéutica de las vacunas en cáncer casi duplican los referidos al uso preventivo. En cuanto al tipo de cáncer, destacan los que relacionan el uso terapéutico de las vacunas con el cáncer de pulmón, el de piel y el de mama. En el uso preventivo de las vacunas en cáncer destacan las publicaciones referidas al virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cuello uterino.

Artículos comentados

El objetivo de las vacunas contra el cáncer es dirigir el sistema inmunitario para facilitar la erradicación de las células cancerosas. Los recientes avances tecnológicos han puesto de manifiesto una nueva biología que puede ayudar a lograr un mejor conocimiento en la selección y administración de antígenos y en el seguimiento de las respuestas humanas tras la vacunación permitiendo, de este modo, enfoques más agresivos y novedosos³.

Las vacunas contra el cáncer se pueden dividir en dos tipos: preventivas o terapéuticas.

- Las **vacunas preventivas** disponibles comercialmente bloquean la infección de los agentes causantes del virus del papiloma humano, el virus de la hepatitis B o el virus de Epstein-Barr y se dirigen a la prevención del cáncer de cuello de útero⁴, cáncer de ano tanto en mujeres como en hombres⁵⁻⁶, el cáncer de hígado⁷ y el cáncer nasofaríngeo y gástrico⁸.
- Las **vacunas terapéuticas** para el tratamiento del cáncer se basan en su capacidad para estimular la respuesta del sistema inmunitario a las células cancerosas, que suele ser baja. Este grupo de vacunas son de reciente aparición y muchas de ellas se encuentran en fase experimental. Es el caso de los ensayos clínicos en vacunas terapéuticas contra el cáncer de mama, pulmón, colon, piel, riñón y próstata, entre otros⁹.

Nos centraremos en estas últimas por las opciones de presente y futuro que plantean de curación o cronificación de la enfermedad y, con ello, la posibilidad de retorno al trabajo y recuperación de las actividades de la vida diaria perdidas durante la enfermedad. Son estos aspectos de especial relevancia en salud laboral.

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer han supuesto un avance en la inmunoterapia contra esta enfermedad y comparten el objetivo de crear y amplificar las respuestas de células T específicas del tumor, pero aún quedan obstáculos importantes que resaltar

Se han investigado numerosas estrategias para superar los mecanismos inmunosupresores del microambiente tumoral (TME) y contrarrestar el escape del tumor. En un esfuerzo por amplificar las respuestas de células T específicas de tumores, se utiliza cada vez más una

estrategia heteróloga de administración de antígenos de inducción y refuerzo para las vacunas basadas en virus. Los sistemas de nanopartículas se han mostrado prometedores como vectores de suministro de vacunas contra el cáncer en la investigación preclínica. T-win es otra plataforma dirigida tanto a las células tumorales como al TME, que utiliza vacunas basadas en péptidos que se involucran y activan las células T para atacar las moléculas inmunorreguladoras expresadas en las células inmunosupresoras y malignas. Actualmente están surgiendo algoritmos para la selección de neoantígenos y para seleccionar objetivos terapéuticamente relevantes para desarrollar terapias personalizadas. En conjunto, el campo de las vacunas terapéuticas contra el cáncer está evolucionando rápidamente, con la promesa de una posible sinergia con las inmunoterapias existentes para el tratamiento del cáncer a largo plazo¹⁰.

En las vacunas terapéuticas contra el cáncer se trata tanto de actuar frente a los tumores existentes como de prevenir su reaparición. Predominantemente, la investigación se ha orientado hacia el contexto metastásico, basándose en una inmunoterapia activa en la que el sistema inmunitario humano pueda activarse para reconocer y destruir las células tumorales. Dada las dificultades que supone este escenario, se plantea dirigir los estudios a tumores clínicamente más accesibles, llegar a un consenso sobre los criterios de valoración biológicos más importantes y probar la capacidad de las vacunas para alcanzarlos para, finalmente, ampliar el conocimiento sobre cómo manipular el sistema inmunitario más allá de la estimulación inicial que proporciona una vacuna, comparando los resultados de distintos estudios¹¹.

El sistema inmunitario de los pacientes con cáncer metastásico está considerablemente comprometido, tanto por la inmunosupresión mediada por el tumor, como por el tratamiento. Aun cuando la enfermedad residual es mínima, las vacunas dirigidas contra antígenos asociados al tumor no logran erradicarlo en la inmensa mayoría de los casos.

La investigación en animales en relación con uso preventivo de vacunas en la fase más temprana posible de la carcinogénesis ha demostrado ser más eficaz para provocar una respuesta inmunitaria antitumoral con mejora en la supervivencia. Esto puede ser de utilidad en algunos cánceres humanos, como el adenocarcinoma de próstata y el cáncer de cuello de útero, que pueden detectarse en fases muy tempranas y para los que se dispone de vacunas terapéuticas, abriendo la posibilidad de administrarlas precozmente a pacientes diagnosticados de lesiones premalignas para detener la progresión de la enfermedad. La capacidad de inmunizar a los pacientes en las fases más tempranas de la carcinogénesis, cuando sus sistemas inmunitarios son plenamente competentes, puede provocar un cambio

de paradigma en la forma de probar y utilizar clínicamente estas vacunas terapéuticas contra el cáncer¹².

Durante los últimos 20 años se han identificado varios antígenos asociados a tumores, algunos de los cuales se han utilizado con resultados alentadores como inmunoterapia contra diversos tipos de cáncer. Sin embargo, se ha de tener en consideración que las características de las células tumorales y el estado inmunológico frente al cáncer difieren mucho de un paciente a otro, por lo que el desarrollo de nuevos criterios y biomarcadores fiables para seleccionar a los pacientes y antígenos vacunales adecuados supondrá un gran avance en el desarrollo de vacunas contra el cáncer¹³.

De forma general, las vacunas contra el cáncer suelen derivarse de las células tumorales del paciente o de los antígenos que se encuentran en su superficie, lo que puede ayudar al sistema inmunitario a identificar y eliminar estas células malignas. Muchas investigaciones se centran actualmente en el diseño de vacunas con la esperanza de activar el sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas de forma más eficaz, fiable y segura.

Se analizan a continuación con más detalle los resultados encontrados en el análisis bibliográfico en relación con el uso de vacunas terapéuticas en algunos de los tipos de cáncer más prevalentes:

- **El cáncer de mama** se ha convertido en el cáncer más diagnosticado en todo el mundo y su recaída y las metástasis siguen siendo un gran reto a pesar de los avances en quimioterapia, terapia endocrina y terapia dirigida a HER2 en las últimas décadas.

Aunque los avances clínicos en el campo de la terapia del cáncer de mama HER2-positivo han mejorado gracias a la comprensión de los mecanismos de regulación inmunitaria del microentorno tumoral, la resistencia al tratamiento y la recaída de la enfermedad siguen considerándose retos importantes en la práctica clínica. Cada vez hay más informes sobre la inducción de respuestas inmunitarias celulares y humorales en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo y se presentan otros enfoques inmunoterapéuticos, como los inhibidores de CTLA-4, los inhibidores del punto de control inmunitario y los anticuerpos anti PD-1/PD-L1¹⁴.

El objetivo de las vacunas contra el cáncer es inducir una respuesta inmunológica duradera para erradicar las células tumorales. Se han evaluado diferentes tipos de vacunas contra el cáncer de mama en ensayos clínicos, pero ninguna ha aportado beneficios significativos. Los estudios más recientes indican la posibilidad de aplicar vacunas en combinación con anticuerpos monoclonales anti-HER2 o el bloqueo de puntos de control inmunitarios¹⁵.

• **El cáncer de pulmón** sigue siendo un reto sanitario. Los tres principales tratamientos convencionales, cirugía, quimioterapia y radioterapia, que se utilizan habitualmente para su tratamiento, no han evitado que siga siendo la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer. La inmunoterapia ha surgido como una terapia eficaz y en la actualidad existe un creciente uso como herramienta terapéutica. Comprender los pasos del reconocimiento inmunitario y la erradicación de las células cancerosas es vital para entender cómo puede utilizarse de forma óptima en las terapias actuales y con buenas perspectivas de futuro¹⁶. Los ensayos realizados con vacunas neoantígenas ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas para el tratamiento del cáncer de pulmón¹⁷.

La combinación de inmunoterapias, como las vacunas contra el cáncer y los inhibidores del punto de control inmunitario, así como la asociación con las tres terapias convencionales, puede allanar el camino hacia la inmunoterapia personalizada¹⁸.

• **El cáncer colorrectal** es una de las principales causas de muerte por cáncer. A pesar de los avances en la terapia sistémica sigue acompañándose de una elevada mortalidad y son necesarios tratamientos más eficaces, especialmente para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los datos actuales apoyan el hecho de que los tumores colorrectales son inmunorresponsables y que un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada logrará beneficios a largo plazo con la inmunoterapia¹⁹.

En los últimos años, se han producido avances significativos en las estrategias terapéuticas en este tipo de cáncer, incluida las vacunas, que en algunos casos han sido aprobadas para uso clínico y en otros se encuentran en ensayos clínicos en fase avanzada. En los ensayos clínicos de vacunas contra el cáncer hay varias consideraciones que deben tenerse en cuenta, como la ingeniería de las células presentadoras de antígenos, la toxicidad potencial de las zonas antigénicas, la farmacocinética y farmacodinámica de las vacunas y la monitorización de la respuesta inmunitaria de los pacientes. Por ello, la necesidad de superar los mecanismos de inmunosupresión/tolerancia inmunitaria es un paso crítico para el éxito de la introducción de vacunas terapéuticas y se requiere una mejor comprensión de los neoantígenos, los mecanismos de escape de la vigilancia inmunitaria tumoral y las interacciones huésped-tumor para desarrollar vacunas más eficaces y seguras en el futuro²⁰.

Los resultados obtenidos con la inmunoterapia en muchos tipos de tumores sólidos avanzados han hecho que cada vez sea mayor su utilización para el tratamiento del cáncer colorrectal como terapia de primera línea del cáncer metastásico y en estadios tempranos²¹.

• **El cáncer de próstata** es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo y su tratamiento se basa actualmente en la extirpación quirúrgica y/o la radioterapia y/o la hormonoterapia. En los últimos años, la inmunoterapia se ha convertido en una importante opción terapéutica contra el cáncer²². Las estrategias combinadas son las más prometedoras. Varios estudios finalizados y otros en curso han demostrado que la combinación de vacunas contra el cáncer o inhibidores de los puntos de control con diferentes agentes inmunoterapéuticos, terapia hormonal, radioterapia, agentes que actúan frente al ADN o quimioterapia, pueden potenciar las respuestas inmunitarias e inducir respuestas clínicas más drásticas y duraderas sin toxicidad significativa. El objetivo de la inmunoterapia en el cáncer de próstata no tiene por qué ser la erradicación completa de la enfermedad avanzada, sino el retorno a un equilibrio inmunológico con un estado indolente de la enfermedad. Actualmente se está trabajando en biomarcadores de la respuesta inmunitaria que abren un futuro esperanzador²³.

El cáncer de próstata es un tumor frío con una respuesta inmunitaria inadecuada al tratamiento. Las vacunas contra el cáncer, las citocinas y los inhibidores de los puntos de control son agentes inmunoterapéuticos que actúan dentro del ciclo de inmunidad del cáncer y el cáncer de próstata ofrece oportunidades y retos únicos para el desarrollo de fármacos inmunoterapéuticos convirtiendo un cáncer de próstata "frío" en "caliente" y haciéndolo así más susceptible a la inmunoterapia²⁴.

• **El cáncer renal** y particularmente el carcinoma de células renales claras, se ha considerado durante mucho tiempo que es sensible a las inmunoterapias. Con los recientes avances en inmunoterapia para tumores sólidos se espera que las inmunoterapias combinadas se conviertan en la opción de tratamiento de primera línea en el cáncer de riñón²⁵. El panorama actual del tratamiento se está desplazando hacia los agentes inmunooncológicos, que ya han ganado terreno en la clínica como monoterapia con los inhibidores del punto de control inmunitario o es probable que lo hagan en un futuro próximo como combinación de ellos. El futuro promete nuevas combinaciones u otros agentes inmunooncológicos, como vacunas e inhibidores metabólicos de puntos de control inmunitario, con resultados beneficiosos²⁶.

El planteamiento actual de tratamiento del carcinoma renal de células claras es limitado. Los antígenos asociados a tumores, especialmente las vacunas de ARNm personalizadas basadas en neoantígenos, representan nuevas estrategias y manifiestan beneficios clínicos en tumores sólidos, pero sólo una pequeña proporción de pacientes podría beneficiarse de ellas, lo que requiere identificar antígenos eficaces y poblaciones adecuadas para facilitar la aplicación de vacunas de ARNm en la terapia del cáncer. Se han

identificado posibles neoantígenos eficaces para el desarrollo de vacunas de ARNm contra el carcinoma renal de células claras que podrían beneficiar especialmente a algunos subtipos²⁷.

• Finalmente, en **el cáncer de piel** destaca el aumento de la incidencia de melanoma, pero con disminución de la mortalidad. Un manejo mejorado, que parte del análisis del ganglio centinela, ha permitido reducir la morbilidad asociada mediante una cirugía de estadificación y el tratamiento de la enfermedad avanzada con el uso de terapia dirigida e inmunoterapia de punto de control²⁸.

En las últimas tres décadas se han llevado a cabo investigaciones sobre vacunas para el tratamiento del **melanoma metastásico** y la prevención de recidivas tras la resección, aunque los resultados obtenidos no han sido esperanzadores. Las vacunas celulares utilizadas pueden dividirse en autólogas, derivadas del propio tumor del paciente, y alogénicas. Las vacunas autólogas tienen la ventaja de contener todos los antígenos asociados al tumor potencialmente relevantes para ese paciente en particular. Sin embargo, son difíciles de obtener de la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada e imposibles de conseguir en pacientes tras la resección de toda la enfermedad clínicamente evidente. No existe consenso sobre cómo deben procesarse, conservarse, modificarse y administrarse los tumores para que sirvan como vacuna eficaz. La cantidad de tumor autólogo disponible rara vez es suficiente para producir más de

dos o tres dosis de vacunación, y el tiempo transcurrido entre la extracción inicial del tumor y la disponibilidad final de la vacuna puede dar lugar a una progresión tumoral a intervalos que disminuye la probabilidad de eficacia de la vacuna. Todos estos inconvenientes limitan su aplicabilidad y también la capacidad de probar vacunas autólogas en ensayos prospectivos. Las vacunas alogénicas evitan muchos de estos problemas, pero pueden no contener todos los antígenos asociados al tumor presentes en el propio tumor del paciente. En particular, es poco probable que los neoantígenos creados por mutaciones en el tumor del paciente estén representados en una vacuna alogénica. Aunque las vacunas alogénicas pueden fabricarse en cantidades suficientes para permitir ensayos a gran escala, siguen existiendo importantes limitaciones en la fabricación y estandarización del producto vacunal²⁹.

Conclusiones

Recogiendo a modo de resumen lo incluido en el documento de revisión de vacunas Europa, 202230 podemos concluir afirmando que, cuando se trata de este tipo de opciones inmunizadoras, hay que considerar dos enfoques principales.

El primero es un enfoque profiláctico, orientado a la prevención de cánceres relacionados con una infección, como el cáncer de hígado consecuencia

Tabla II: Revisión de la cartera de vacunas para Europa-2022.

Tipo de cáncer	Características	Situación vacunal
Glioblastoma	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor cerebral de crecimiento rápido y agresivo que puede provocar la muerte en seis meses o menos, si no se trata. - Incidencia de 3,21 por 100.000 habitantes. - El GBM presenta retos de tratamiento únicos debido a la localización de los tumores en el cerebro. - Aproximadamente un 40% de supervivencia en el primer año tras el diagnóstico y un 17% en el segundo año. 	<p>Vacunas en proyecto: 1 Para: Adultos y adultos mayores Está en Fase II</p> <p>Tipo de Vacuna: Partícula similar al virus</p>
Cáncer de Pulmón, colorrectal, páncreas	<p>Cáncer de pulmón</p> <ul style="list-style-type: none"> - El 2º cáncer más frecuente en todo el mundo - Más de 2,2 millones de nuevos casos de cáncer de pulmón en 2020 <p>Cáncer colorrectal</p> <ul style="list-style-type: none"> - El 3º cáncer más frecuente en todo el mundo - Más de 1,9 millones de nuevos casos de cáncer colorrectal en 2020 <p>Cáncer de páncreas</p> <ul style="list-style-type: none"> - El 12º cáncer más frecuente en todo el mundo - Más de 495.000 nuevos casos de cáncer de páncreas en 2020 	<p>Vacunas en proyecto: 1 Para: Adultos Está en Fase I</p> <p>Tipo de Vacuna: mRNA</p>
Cáncer de piel	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de cáncer más frecuente. - Los principales tipos de cáncer de piel son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma basocelular y el melanoma. La mayoría de las muertes por cáncer de piel están causadas por melanoma. - Más de 150.000 nuevos casos de melanoma en 2020. - 8.100 millones de dólares de coste anual del tratamiento de los cánceres de piel en los Estados Unidos. 	<p>Vacunas en proyecto: 1 Para: Adultos y adultos mayores Está en Fase II Tipo de Vacuna: mRNA</p>
Tumor sólido	<ul style="list-style-type: none"> - Aproximadamente el 90% de los cánceres humanos adultos. Pueden desarrollarse en muchas partes del cuerpo humano. - Los tumores sólidos pueden ser no cancerosos (benignos), premalignos (células que tienen el potencial para volverse malignas) o malignos (cancerosos). 	<p>Vacunas en proyecto: 2 Para: Adultos y adultos mayores Está en Fase I Tipo de Vacuna: ARNm Subunidad proteica</p>

Fuente: Vaccines Europe pipeline review 2022. Ref³¹⁻³⁶

de la infección por hepatitis B, los relacionados con la infección por el VPH (virus del papiloma humano) o el virus de Epstein-Barr.

El otro enfoque es curativo. El objetivo de las vacunas terapéuticas contra el cáncer es inducir la regresión tumoral, erradicar la enfermedad residual mínima, establecer una memoria antitumoral duradera y evitar reacciones inespecíficas o adversas.

El desarrollo de vacunas para el tratamiento del cáncer es un reto, ya que la intervención vacunal debe combatir un sistema inmunitario que ha sido restringido por mecanismos que sostienen la respuesta inmunitaria y frenado por los mecanismos que mantienen la enfermedad en un intento de autotolerancia.

Sin embargo, los resultados recientes de los ensayos clínicos en curso de este tipo de vacunas son prometedores.

Actualmente, los miembros de Vaccines Europe tienen en proyecto cinco vacunas contra distintos tipos de cáncer: glioblastoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, de páncreas y de piel, así como frente tumores sólidos (**Tabla II**).

Se abre así una nueva perspectiva en el abordaje del cáncer, tanto preventiva como curativa, en un marco de medicina personalizada que va a requerir adaptar las actuaciones sanitarias, sociales y laborales en aquellos casos en los que se logre una curación o cronificación del proceso oncológico que permita el retorno al trabajo de las personas que han padecido un cáncer y lo han superado.

Los médicos del ámbito de la salud laboral tendremos que participar activamente en la parte que nos concierne, tanto en la vacunación preventiva, como en la valoración de la aptitud laboral de la persona que retorna al trabajo cuando el resultado de las terapias administradas, entre las que se incluyen las vacunas terapéuticas así lo permitan. El objetivo es conseguir que el desempeño de la actividad laboral sea compatible con las posibles secuelas residuales que hayan podido quedar tras el proceso oncológico o por los tratamientos que se hayan seguido o que se deban mantener por la persona que retorna al trabajo, de forma que no implique riesgos de empeoramiento o recidiva del mismo cáncer o el desarrollo de otras neoplasias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med*. 2014 Jun;6(6):708-20.
- Zhou J, Kroll AV, Holay M, Fang RH, Zhang L. Biomimetic Nanotechnology toward Personalized Vaccines. *Adv Mater*. 2020 Apr;32(13):e1901255.
- Sellars MC, Wu CJ, Fritsch EF. Cancer vaccines: Building a bridge over troubled waters. *Cell*. 2022 Jul 21;185(15):2770-88.
- Martínez-Gómez X, Curran A, Campins M, Alemany L, Rodrigo-Pendás JA, Borruel N, Castellsagué X, Díaz-de-Heredia C, Moraga-Llop FA, Del Pino M, Torné A. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016. *Euro Surveill*. 2019 Feb;24(7):1700857.
- Méndez-Martínez R, Rivera-Martínez NE, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG, Caro-Vega Y, Galván SC, de León DC, García-Carrancá A. Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 16;14:671.
- Cortés J, Gil A, Martínón F, Bosch FX, Ramón y Cajal JM. Vaccination against human papilloma virus in men: situation and proposals". *Acad J Health Sci* 2022; 37 (3): 166-70.
- Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S343-S351
- Shechter O, Sausen DG, Gallo ES, Dahari H, Borenstein R. Epstein-Barr Virus (EBV) Epithelial Associated Malignancies: Exploring Pathologies and Current Treatments. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 19;23(22):14389.
- Giarelli E. Cancer vaccines: a new frontier in prevention and treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Oct;21(11 Suppl Nurse Ed):11-7; discussion 18.
- Jou J, Harrington KJ, Zocca MB, Ehrnrooth E, Cohen EEW. The Changing Landscape of Therapeutic Cancer Vaccines-Novel Platforms and Neoantigen Identification. *Clin Cancer Res*. 2021 Feb 1;27(3):689-703.
- Morse MA, Chui S, Hobeika A, Lyerly HK, Clay T. Recent developments in therapeutic cancer vaccines. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Feb;2(2):108-13.
- Gray A, Raff AB, Chiriva-Internati M, Chen SY, Kast WM. A paradigm shift in therapeutic vaccination of cancer patients: the need to apply therapeutic vaccination strategies in the preventive setting. *Immunol Rev*. 2008 Apr;222:316-27.

13. Sasada T, Itoh K. Current status and future perspective of cancer vaccine development. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Apr;38(4):503-8.
14. Arab A, Yazdian-Robati R, Behravan J. HER2-Positive Breast Cancer Immunotherapy: A Focus on Vaccine Development. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020 Jan 9;68(1):2.
15. Zhu SY, Yu KD. Breast Cancer Vaccines: Disappointing or Promising? *Front Immunol*. 2022 Jan 28;13:828386.
16. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):821-33.
17. Ding Z, Li Q, Zhang R, Xie L, Shu Y, Gao S, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jan 20;6(1):26.
18. Kinoshita T, Terai H, Yaguchi T. Clinical Efficacy and Future Prospects of Immunotherapy in Lung Cancer. *Life (Basel)*. 2021 Sep 30;11(10):1029.
19. Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Jan;34(1):13-25.
20. Shahnazari M, Samadi P, Pourjafar M, Jalali A. Therapeutic vaccines for colorectal cancer: The progress and future prospect. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106944.
21. Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, Lu Y. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci*. 2021 Sep 3;17(14):3837-49.
22. Silva D, Abreu-Mendes P, Mourato C, Martins D, Cruz R, Mendes F. Prostate cancer, new treatment advances - immunotherapy. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020 Sep;44(7):458-68.
23. Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of Prostate Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2017 Nov 15;23(22):6764-70.
24. Patel D, McKay R, Parsons JK. Immunotherapy for Localized Prostate Cancer: The Next Frontier? *Urol Clin North Am*. 2020 Nov;47(4):443-56.
25. Hammers H. Immunotherapy in kidney cancer: the past, present, and future. *Curr Opin Urol*. 2016 Nov;26(6):543-7.
26. Bedke J, Stühler V, Stenzl A, Brehmer B. Immunotherapy for kidney cancer: status quo and the future. *Curr Opin Urol*. 2018 Jan;28(1):8-14.
27. Xu H, Zheng X, Zhang S, Yi X, Zhang T, Wei Q, Li H, Ai J. Tumor antigens and immune subtypes guided mRNA vaccine development for kidney renal clear cell carcinoma. *Mol Cancer*. 2021 Dec 6;20(1):159.
28. Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2229-40.
29. Sondak VK, Sabel MS, Mulé JJ. Allogeneic and autologous melanoma vaccines: where have we been and where are we going? *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 1;12(7 Pt 2):2337s-2341s.
30. Vaccines Europe pipeline review 2022. Disponible en: <https://isanidad.com/wp-content/uploads/2022/12/Vaccines-Europe-pipeline-review-2022-1.pdf>
31. American Association of Neurological Surgeons. Glioblastoma multiforme. Disponible en: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Glioblastoma-Multiforme> (consultado el 12 de diciembre de 2022).
32. World Cancer Research Fund International. Cancer trends. Disponible en: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/> (consultado el 12 de diciembre de 2022).
33. National Cancer Institute. Skin Cancer (Including melanoma) Patent Version. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/skin> (consultado el 12 de diciembre de 2022).
34. Skin Cancer Foundation. Skin cancer facts & statistics. Disponible: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts/> (consultado el 12 de diciembre de 2022).
35. World Cancer Research Fund International. Skin cancer statistics. Disponible en: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics/> (consultado el 12 de diciembre de 2022).
36. Thermo Fisher Scientific. Solid Tumor Research. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/be/en/home/life-science/cancer-research/solid-tumor-research.html> (consultado el 12 de diciembre de 2022).