

Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas



**Facultad de Química - Farmacia
Departamento de Farmacia**

*Tesis para optar por el título de Licenciado en
Ciencias Farmacéuticas.*

*“Evaluación de la Eficacia y la Seguridad del
preparado vacunal NGlicolilGM3/VSSP en el
tratamiento de pacientes con cáncer de mama
metastásico. “*

Autora: Yamila Alfonso García.

*Tutores: M.Sc. Kirenia Pérez Ramírez.
M.S.c. Mirta Morales Díaz.*

*Santa Clara
2010.*



La ciencia es el fundamento de todo progreso, que mejora la vida humana y alivia el sufrimiento.



Irene Joliot-Curie



Quiero dedicarles con todo mi corazón este trabajo de tesis a las personas que me dieron la vida, los mejores padres del mundo Marilú y Julián y a mi hermana Yamilka por haber anhelado tanto que yo existiera. A ustedes que con su amor y comprensión han estado siempre a mi lado en los momentos buenos y malos, apoyando cada paso en mi vida y guiándome siempre por el buen camino para hacer de mi la persona que hoy soy. Para quienes se merecen lo mejor de mi es este trabajo, ya que sin su ayuda no hubiera podido realizar este sueño deseado por todos.



Quiero darles mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que han contribuido con su ayuda de una forma u otra en la realización de este trabajo:



- ***A mis adorados padres Marilú y Julián:** mis palabras nunca serán suficientes para agradecerles el amor y el cariño que me han dado, por estar siempre conmigo en las victorias y en los fracasos, y por ser mis guías en todas las etapas de mi vida.*
- ***A mi hermana:** por darme su confianza, sus consejos que siempre me han sido de mucha ayuda y por haberme dado la felicidad tener dos sobrinos maravillosos Cynthia y Jorjito que los quiero tanto.*
- ***A mi esposo Ovel:** quiero agradecerte por haberme ayudado tanto durante los cinco años de la carrera, y sobre todo por el amor, la paciencia y comprensión que has sabido darme siempre.*
- ***Quiero agradecerle a mi cuñado (tatica):** por ser siempre tan bueno conmigo y apoyarme en tiempos buenos y en tiempos difíciles.*
- ***A mi prima Diana y a mi tía Blasita:** les quiero agradecer por su ayuda incondicional y por ser tan especiales para mi.*
- ***Quiero agradecerle a mi amiga Geidy:** ya que ella es de esas personas que con solo saber que existen te alegran la vida, y por extenderme tu mano no solo en los momentos buenos sino también en los malos.*
- ***A mis amigas:** Yanita y Yelien que estuvieron presentes en cada paso en estos años, por estar siempre unidas, brindarme su ayuda, y estar siempre ahí cuando las necesitaba.*

- *A mi suegra Edelsa y a Omar:* por ser tan buenos conmigo y haber aportado su granito con su ayuda para la realización de este trabajo.
- *A mis tutoras:* Kirenia y Mirta por haberme dado todo su tiempo, por su dedicación, por haberme preparado para este trabajo y para la vida profesional, por haber sido muy buenas conmigo, de corazón le doy las gracias ya que sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.
- *A todos los profesores:* que durante toda la carrera contribuyeron con sus conocimientos a mi formación integral.
- *Quiero agradecerles:* a todos los estudiantes de mi grupo por haber pasado momentos inolvidables juntos, por estar unidos siempre y por llevarnos bien como siempre lo hicimos.
- *A mis amigos extranjeros:* Elide, Borady, Seang Kin, Trang, Samuel, Stephen Yuditih: quiero agradecerles por ayudarme en algunos quehaceres de este trabajo y sobre todo por ser mis amigos y compartir estos años juntos con ustedes que son tan especiales para mi.
- *A:* Luis Torres y a Durán quiero agradecerles por haberme atendido siempre que los necesité.
- *A mi padre celestial (Dios):* por guiarme por el buen camino, por demostrarme que puedo siempre confiar en tí, quiero agradecerle de forma muy especial.

Un agradecimiento de todo corazón.

A todos.

Muchas gracias.



RESUMEN.

El cáncer de mama representa la tercera causa entre las enfermedades malignas a nivel mundial y la más común de las afecciones oncológicas que padece la mujer en todo el mundo. Debido a que aún no existe en el mercado el tratamiento ideal la industria farmacéutica se esfuerza por introducir nuevos productos dirigidos a las pacientes que fallan los tratamientos oncoespecíficos. El Centro de Inmunología Molecular ha desarrollado una vacuna para pacientes con cáncer de mama avanzado que se administra desde hace algunos años en el servicio de oncología de Villa Clara. El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia y seguridad del preparado vacunal NGlicolilGM3/VSSP en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado. Con este fin se realizó un estudio retrospectivo que estudió el comportamiento de la supervivencia, el tiempo libre a la progresión y la respuesta objetiva antitumoral en las pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con el producto en investigación. Además se evaluó la seguridad del producto mediante el seguimiento de los eventos adversos que se presentaron en las pacientes. Se observaron ventajas de supervivencia en las pacientes tratadas, especialmente en las pacientes con metástasis no viscerales, las pacientes vacunadas mostraron mejores tiempos a la progresión que los reportados en la literatura y en su mayoría mostraron al menos estabilización de la enfermedad durante el tratamiento. El producto resultó seguro siendo los eventos adversos que se presentaron en su mayoría no relacionados con el producto y los relacionados clasificados de intensidad leve y moderada.

Summary.

Breast cancer is the third most fatal malignant disease and the most common oncological affection in women in the world. Given that there is no ideal treatment in the world, the pharmaceutical industry works so hard to introduce new products for patients in whom oncospecific treatment fails. In the molecular immunology centre has developed some vaccines which has been administered to patients with advanced breast cancer over the years in oncology service in the province of Villa Clara. In this project, the efficiency and security of the NGlycolilGM3/VSSP vaccine is evaluated in the treatment of advanced breast cancer. A retrospective method was used to study the survival, progression time and the objective antitumoral response in patients who were treated with the vaccine under investigation. Product security is also evaluated through the follow up of adverse effects that the patients manifested. Patients who were treated were advantaged when survival was evaluated, especially those with non visceral metastasis. Their progression time was even better than what is reported in literature and the majority showed stability of the disease during treatment. The product resulted secure given that the majority of the adverse effects manifested by patients were not related to the product and those related to the product had moderate or low intensity.

Introducción.....	1
1. Revisión Bibliográfica	
1.1. Cáncer de mama.....	4
1.2. Tratamiento.....	6
1.2.1. Vacunas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de mama.....	11
1.2.2. Vacuna NGlicolilGM3.....	14
2. Materiales y Métodos	
2.1. Tipo de estudio.....	17
2.1.1. Universo y muestra.....	17
2.1.2. Selección de pacientes.....	17
2.2. Consideraciones éticas.....	18
2.3. Obtención de la información.....	18
2.4. Estadística.....	19
2.4.1. Variables principales.....	19
2.4.2. Variables secundarias.....	19
2.4.3. Variables relacionadas con la seguridad.....	19
2.4.4. Variables descriptivas de la muestra.....	19
2.4.5. Otras variables de interés.....	20
2.4.6. Análisis estadístico.....	20

3. Resultados y Discusión

3.1. Descripción de la muestra.....	21
3.2. Variables relacionadas con el estudio.....	28
3.2.1. Dosis recibidas.....	28
3.3. Análisis de eficacia.....	30
3.3.1. Tiempo a la progresión.....	30
3.3.2. Supervivencia a la enfermedad metastásica.....	32
3.4. Respuesta objetiva antitumoral.....	34
3.5. Análisis de seguridad.....	36
Conclusiones.....	40
Recomendaciones.....	41
Referencias Bibliográficas.....	42
Anexos.	

El cáncer de mama representa la tercera causa entre las enfermedades malignas a nivel mundial y la más común de las afecciones oncológicas que padece la mujer en todo el mundo; lo que reporta la segunda causa de muerte en esta población fundamentalmente entre 35 y 55 años(1-3). En Cuba esta neoplasia presentó una tasa de incidencia de 43,3 x 100 000 habitantes en la población femenina del 2002 y una tasa de mortalidad de 21,6 x 100 000 mujeres en el 2005, lo que la hace la primera causa de incidencia y la segunda de mortalidad por cáncer en la mujer; notificándose cada año como promedio entre 1950 y 2430 casos nuevos(4).

Si bien los adelantos en las pesquisas, en el control loco-regional y la terapia adyuvante, han logrado mejorías sustanciales con respuesta clínica antitumoral, la recurrencia o la evolución hacia las metástasis son, desafortunadamente, un problema aún no solucionado para la oncología clínica, sobre todo en ciertos grupos de pacientes con tumores resecables, pero con alto riesgo de recaída, donde la terapéutica actual no ha mostrado beneficio significativo en la supervivencia(5, 6).

En las pacientes con cáncer de mama es frecuente que ocurra progresión de la enfermedad y las respuestas a las terapias subsiguientes son progresivamente menores. El valor de las segundas líneas de quimioterapia es más cuestionable, sobre todo en términos de supervivencia. La eficacia de las segundas líneas y de las subsecuentes se limita a respuestas en el rango de 20% y la mediana de la supervivencia usualmente es menor de 10 meses en el intervalo de 6 a 12 meses.

Debido a que las ganancias en supervivencia son modestas con los tratamientos del cáncer de mama metastásico, la selección de los mismos debe considerar las toxicidades con respecto a la mejoría absoluta en la supervivencia y la influencia en la calidad de vida(7).

Muchos fármacos y esquemas de tratamiento se han evaluado en el tratamiento posterior al fallo de la primera línea de quimioterapia en estos pacientes y ninguno ha sido rotundamente superior por lo que en esta situación no existe una terapia estándar, con la posible excepción de los taxanos a la enfermedad resistente a las antraciclinas. En la mayoría de los casos el beneficio de más de tres líneas de quimioterapia es mínimo, si es que hay alguno(7-11).

Todas estas razones indican la necesidad de encontrar nuevas alternativas que cambien este comportamiento en cuanto a la supervivencia y el intervalo libre de la enfermedad en los estadios más avanzados del cáncer de mama(9). A través de diferentes líneas de investigación, actualmente, se están sometiendo a ensayos clínicos tanto a nivel internacional como nacional varios agentes con diferentes mecanismos de acción antitumoral entre los que se encuentran: anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos expresados por las células tumorales, inhibidores de las señales de transducción intracelular (bloqueadores de las tirosinkinasa de los receptores de la superficie celular) y tratamientos antiangiogénicos.

La aplicación de la inmunoterapia, parece ser un camino prometedor en la actualidad. Ella tiene como premisa la existencia de antígenos tumor asociados (ATA) a las células neoplásicas, que al no expresarse en tejidos normales o estar en un estado críptico, el sistema inmune pudiera reconocerlos y responder contra ellos. Estas líneas de investigación podrían proporcionar nuevas perspectivas en el tratamiento antitumoral del cáncer de mama(12-14).

Entre las variantes de inmunoterapia, se encuentra la activa específica, una modalidad terapéutica con la que se garantiza dirigir la respuesta inmune del hospedero contra las células malignas, con un mayor grado de efectividad que el esperado con la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales o con otras modalidades terapéuticas.

Específicamente en el cáncer de mama avanzado se han ensayado varios tipos de preparados vacunales en las modalidades de vacunas celulares, moleculares, peptídicas y anti-idiotípicas(15-18).

El Centro de Inmunología Molecular ha desarrollado un preparado vacunal que contiene al gangliósido NGlicolilGM3 y que ha sido probado en varios ensayos clínicos y como parte de programas de uso clínico expandido, mostrando un positivo impacto en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Dado que el producto se ha utilizado en varias dosis y en diferentes tipos de pacientes sería interesante conocer el efecto que tiene de manera general en la población antes mencionada. Es este precisamente el objetivo de nuestro trabajo.

OBJETIVOS.

General.

Evaluar la eficacia y seguridad del preparado vacunal NGlicolilGM3/VSSP en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado.

Específicos.

1. Determinar el tiempo a la progresión de las pacientes tratadas con el preparado vacunal.
2. Evaluar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con el preparado vacunal.
3. Analizar la respuesta objetiva antitumoral de las pacientes tratadas con el preparado vacunal.
4. Describir la toxicidad del preparado vacunal.

1. Revisión Bibliográfica.

1.1. Cáncer de mama.

El cáncer de mama continúa siendo una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo y en Cuba. Es la principal causa de muerte entre mujeres de 35 y 55 años de edad en los países desarrollados. Es un tumor raro antes de los 25 años, y su frecuencia aumenta de forma continua con la edad, alcanzando mayor incidencia en edades avanzadas. En Cuba, excluyendo las neoplasias de piel, es la primera causa de incidencia y la segunda de mortalidad por cáncer en la mujer. Con una incidencia en la población femenina de 2225 casos en el 2002. En el hombre la incidencia es baja representando 0,9 % del total de casos diagnosticados en ese mismo año.

La existencia de programas de detección precóz, ha elevado la proporción de casos que se diagnostican en estadíos 0 y I, especialmente en países desarrollados. Se han identificado nuevos factores pronósticos y se aplican esquemas terapéuticos, basados en el empleo de técnicas quirúrgicas no mutilantes, complementadas con eficaces tratamientos locoregionales y sistémicos (radio, quimio y hormonoterapia). Simultáneamente, se ha modificado la conducta en el tratamiento de estadíos avanzados. Numerosas investigaciones pre-clínicas, clínicas y epidemiológicas, continúan llevándose a cabo de manera integrada, intentando encontrar y establecer nuevos y más efectivos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama^{3, 19, 20}.

La etiología de la gran mayoría de los casos de cáncer de mama es desconocida, sin embargo se han establecido numerosos factores de riesgo dentro de los cuáles se incluyen: sexo femenino, incremento de la edad del paciente, historia genética de cáncer de mama en una edad joven, menarquía precóz, menopausia tardía, edad tardía en el primer parto, terapia hormonal sustitutiva prolongada, exposición previa a irradiación terapéutica del tórax, enfermedad benigna proliferativa de la mama y las mutaciones de los genes *BRCA1/2*.

No obstante, sólo las mujeres con cáncer de mama previo, las que tienen antecedentes familiares inmediatos de cáncer de mama (en especial si fue bilateral o se presentó a una edad menor de 40 años) y las diagnosticadas de hiperplasia epitelial atípica mediante biopsia requieren mayor control que el resto ³.

Desde el punto de vista patológico, el cáncer de mama puede ser una enfermedad multicéntrica y bilateral. La enfermedad bilateral es más común en las pacientes con carcinoma lobular infiltrante y se presenta en 1-2% de las neoplasias mamarias.

El 80% de los tumores de mama son carcinomas ductales infiltrantes, mientras que el 20% restante está constituido por diversos tumores (lobulillar, medular, mucinoso o coloide, papilar y tubular). Las variantes histológicas medular, mucinoso y tubular tienen una historia natural más favorable. La mama puede ser afectada, con poca frecuencia, por otros tumores como el linfoma, el sarcoma y el melanoma ^{7, 21, 22}.

En el cáncer de mama existe un potencial de diseminación imprevisible, capaz de invadir o metastatizar muy pronto, incluso antes de que el tumor presente un tamaño perceptible clínicamente. De hecho, en el momento de su diagnóstico, puede presentarse como una enfermedad metastásica, significando que las células neoplásicas se han diseminado durante la fase preclínica del crecimiento tumoral. Tampoco es excepcional que se presente como metastásico, sin que exista ninguna evidencia del tumor primario ²³.

Los factores que determinan cuando un cáncer localizado diseminará células en el drenaje linfático o en la circulación general no se conocen todavía bien, ni los factores que deciden si una célula maligna emitida desarrollará una metástasis con éxito. Ambos acontecimientos dependen probablemente de la velocidad de duplicación de las células cancerígenas, la agresividad invasora del cáncer, el acceso anatómico a los vasos linfáticos o sanguíneos, la edad del tumor, los mecanismos de defensa del paciente y factores dentro del terreno del tejido diana ²³⁻²⁴.

La diseminación sistémica de esta neoplasia puede presentarse en una gran variedad de órganos y con ritmos de crecimiento muy variables. La probabilidad de afectación de los mismos ha sido estudiada en numerosas series necrópsicas. Los órganos más habitualmente invadidos son los huesos, el pulmón y el hígado.

Otros órganos frecuentemente afectados son: pleura, suprarrenales, piel, tiroides, cerebro, ovarios, pericardio, intestino, riñones, bazo, páncreas, útero y peritoneo ^{23, 25}.

Cuando se sospecha la posibilidad de una neoplasia mamaria, sea por un hallazgo a través del autoexamen, por la presencia de signos o síntomas sospechosos, o bien en aquellos casos en que además de un síntoma la probabilidad de padecer una neoplasia es mayor, la sistemática a seguir conlleva la práctica de una exploración clínica cuidadosa, la realización de estudios de laboratorio clínico e imagenológicos donde la mamografía es imprescindible para establecer los criterios de malignidad y benignidad, complementándose con la utilización de ecografía y la anatomía patológica culmina confirmando el diagnóstico ^{23,26}. Una vez efectuado el análisis histopatológico se procede a estudiar la extensión de la enfermedad con el fin de establecer las bases de la clasificación TNM de la Unidad Internacional de Control del Cáncer ²⁷.

La mayoría de los fallecimientos relacionados con el cáncer de mama son resultado de complicaciones de la enfermedad metastásica o recurrente. Como presentación inicial, el cáncer de mama metastásico es poco frecuente, de 6 a 10 %. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, de 20 a 85 % de las pacientes desarrollan posteriormente metástasis distantes dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico inicial ^{9, 10, 25}.

1.2. Tratamiento.

El enfoque terapéutico del cáncer de mama es multidisciplinario. Conceptualmente, el tratamiento incluye tratamiento de la enfermedad local con la cirugía, radioterapia, o ambos, y el tratamiento de enfermedad sistémica con la quimioterapia citotóxica, endocrinoterapia, terapia biológica o combinaciones de éstas.

La selección de la terapia se basa en factores pronósticos que incluyen la histología, clínica y características del tumor primario, estado ganglionar axilar, expresión de receptores hormonales y HER 2, presencia o ausencia de metástasis, enfermedades concomitantes, edad y estado menopáusico ^{3, 28}.

La enfermedad diseminada presenta una historia natural heterogénea, desde la rápida evolución hasta la enfermedad de crecimiento lento. El objetivo principal de los tratamientos es una prolongación de la supervivencia con alteración mínima de la calidad de vida o, en su defecto, una paliación de los síntomas además de mejoría del tiempo a la progresión y la duración de la respuesta.

Se deberán tener en cuenta diferentes parámetros con el objetivo de determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente. Estos incluyen principalmente edad, estado funcional y enfermedades concomitantes, tipo de tratamiento adyuvante previo, intervalo libre de enfermedad, agresividad de la enfermedad, sitio, número y volumen de las metástasis, tratamiento previo y respuesta al mismo, receptores hormonales y sobre-expresión del Her 2-neu, entre otros ^{7, 28-29}.

El tratamiento suele comprender terapia hormonal, quimioterapia o ambas, con trastuzumab o sin este. La radioterapia, la cirugía o ambas pueden estar indicadas para las pacientes con metástasis sintomática limitada.

La cirugía está indicada en pacientes que necesitan una mastectomía para tratar lesiones fungosas y dolorosas de la mama, metástasis al parénquima cerebral o metástasis vertebral con compresión de la columna vertebral, metástasis aisladas a los pulmones, fracturas patológicas o efusiones pleurales o pericárdicas ^{25, 28-30}.

La radioterapia tiene una función muy importante en la paliación de la metástasis sintomática localizada. Está indicada en las metástasis óseas dolorosas, lesiones irresecables del sistema nervioso central (por ejemplo, cerebral, meníngea y de médula espinal), la obstrucción bronquial y las lesiones fungosas o dolorosas de la mama o la pared torácica.

También debe administrarse después de la cirugía para descomprimir las metástasis intracraneales o de la médula espinal, y después de la fijación de fracturas patológicas 3, 28, 31 .

La terapia hormonal debe considerarse, por lo general, como el tratamiento inicial para una paciente posmenopáusica con enfermedad metastásica o recién diagnosticada, o si el tumor es receptor hormonal (RH) positivo o se desconoce el RH.

Está especialmente indicada si la enfermedad de la paciente afecta solo los huesos y el tejido blando, y si la paciente no recibió terapia adyuvante antiestrogénica o ha estado sin terapia durante más de un año. Los medicamentos más usados son el tamoxifeno para mujeres posmenopáusicas y los análogos del LHRH o el tamoxifeno en las premenopáusicas. Las pacientes que respondan a un primer tratamiento hormonal serán candidatas, cuando éste fracase, a una segunda línea con inhibidores de la aromatasas (aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, vorazol, formestano) o progestágenos (acetato de megestrol o medroxiprogesterona)³²⁻³⁴ .

Las pacientes cuyos tumores han evolucionado mientras reciben hormonoterapia o presentan tumores con receptores hormonales negativos, aquellas con metástasis viscerales o con gran carga tumoral son candidatas directamente para recibir quimioterapia.

Los regímenes combinados que mostraron actividad en el cáncer de mama metastásico son fundamentalmente: ciclofosfamida y doxorubicina (CA), ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo (CMF), Docetaxel y doxorubicina, Docetaxel y capecitabina, Doxorubicina y paclitaxel, así como Vinorelbina y epirubicina 28, 35-41.

La adición de los taxanos a los regímenes de quimioterapia usualmente incrementa la supervivencia en el orden de los tres meses, representando un tiempo de supervivencia que es de 20 a 30 % mayor^{7, 25} .

Aunque es generalmente aceptado que la quimioterapia puede proveer beneficios clínicos sustanciales sigue siendo objeto de debate su impacto potencialmente positivo en la supervivencia y en la calidad de vida ⁸⁻¹⁰.

Se debe considerar el uso de bisfosfonatos para reducir la morbilidad esquelética en pacientes con metástasis óseas ^{42, 43}.

Muchas células tumorales expresan valores altos de la proteína HER2, que es un receptor de factores de crecimiento codificado por el oncogén HER2.

Aproximadamente, 25% de las pacientes con cáncer de mama tienen tumores que sobre expresan el HER2/neu. Desde 1998 se encuentra aprobado el anticuerpo monoclonal humanizado, Trastuzumab (Herceptin), que se liga al receptor her2- neu inhibiendo el crecimiento tumoral, debido a efectos directos sobre las células tumorales (inhiben la función del producto de un oncogén) y a la estimulación de una respuesta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, el cual está indicado en las pacientes con cáncer de mama metastásico que sobre expresan el HER2/neu, basándose en la evidencia de su eficacia antitumoral como agente único o en combinación con el tratamiento citotóxico.

La monoterapia con Herceptin mostró una tasa de respuesta de 21% en las pacientes que han recibido tratamiento previo con quimioterapia citotóxica y cuyos tumores sobreexpresan el Her2- neu ^{28, 44}.

El trastuzumab ha demostrado una modesta pero significativa respuesta en 15 % de las pacientes con cáncer metastásico de mama pre-tratado. Cuando se administró con quimioterapia, ya sea doxorrubicina y ciclofosfamida o placlitaxel, se alcanzaron mejorías estadísticamente significativas en la respuesta, el tiempo a la progresión y la supervivencia a los dos años ⁴⁵⁻⁴⁷. Se observó una ventaja de supervivencia de 4.8 meses y una mejoría significativa en la calidad de vida. En general las mejorías de este producto más quimioterapia han estado en el intervalo de 4 a 8 meses, representando incrementos de 24 y 37% en el tiempo de supervivencia, de las pacientes HER-2 positivas, 60% no responden al tratamiento con trastuzumab ^{8, 10, 46-50}.

Otro anticuerpo que ha demostrado eficacia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es el bevacizumab, rhuMAb-VEGF (nombre comercial Avastin) anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, que en combinación con la quimioterapia, duplica el tiempo de supervivencia sin progresión del tumor, en comparación con el tratamiento quimioterápico único, en pacientes que no habían sido tratados previamente. Los resultados fueron presentados en la edición 2005 del Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ⁵¹.

El lapatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa, ambas, HER2/neu y el receptor del factor de crecimiento epidérmico, que se administra de forma oral. El lapatinib ha mostrado actividad en combinación con la capecitabina en los pacientes que tienen cáncer metastásico positivo al HER2/neu y que ha evolucionado después de su tratamiento con trastuzumab.

Se ha demostrado en estudios realizados una mediana de tiempo a la progresión de 8,4 meses, no existiendo impacto en cuanto a la supervivencia en general ⁵²⁻⁵⁵.

Toda una variedad de medicamentos y regímenes han sido evaluados para el tratamiento posterior al fallo de la primera línea de quimioterapia en estos pacientes. Ninguno ha probado inequívocamente su superioridad por lo que en esta situación no existe una terapia estándar, con la posible excepción de los taxanos a la enfermedad resistente a las antraciclinas. Parece claro, que para la mayoría de los casos, el beneficio de más de tres líneas de quimioterapia es mínimo, si es que hay alguno ⁸⁻¹⁰.

Las mayores proporciones de respuesta y los mayores tiempos a la progresión no siempre se traducen en ventajas detectables de supervivencia. Los pronósticos de la enfermedad en pacientes que desarrollan enfermedad recurrente varían en dependencia del sitio de la recidiva. Las recidivas loco regionales o que solo aparecen en hueso tiene un pronóstico más favorable que los pacientes que recidivan con metástasis viscerales o en el sistema nervioso central.

El pronóstico de supervivencia media según lugar de la metástasis resulta: 4 meses si afectación hepática importante, 24 – 36 meses si solo hay metástasis óseas, y 44 meses si solo hay afectación pleural homolateral. La supervivencia también es inversamente proporcional al número de sitios anatómicos con metástasis en el momento de la recidiva ^{7, 19}.

1.2.1. Vacunas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de mama.

En cáncer de mama avanzado se han ensayado varios tipos de preparados vacunales en las modalidades de vacunas celulares, moleculares, peptídicas y anti-idiotípicas. Epítopes de carbohidratos como el Sialyl-Tn (STn) (asociado al MUC 1) y el propio MUC 1 se emplean como blancos de la inmunoterapia en cáncer de mama. Dichos antígenos se sobre-expresan en adenocarcinomas humanos como el cáncer de mama, colon y ovario y se relacionan con el grado de malignidad y el incremento de la progresión del tumor ^{15, 17}.

La vacuna de THERATOPE STn-KLH, es un preparado vacunal que consiste en una mimica sintética de antígeno tumor asociado, de carbohidratos Sialyl Tn (STn), asociado a KLH como proteína transportadora. Resultados alentadores fueron publicados en el 2002 cuando, en un ensayo Fase II, las pacientes vacunadas tuvieron una supervivencia de 26.5 meses en relación a 9.2 meses que presentó el grupo control histórico ⁵⁶. Posteriormente ejecutaron un ensayo multinacional Fase III en el que administraban la vacuna THERATOPE STn-KLH después de la primera línea de quimioterapia en pacientes metastásicas. Este ensayo involucró 1028 pacientes y fracasó por no ofrecer mejorías con significación estadística en cuanto a supervivencia y el tiempo a la progresión. No obstante en el sub grupo de pacientes que recibieron de forma combinada vacuna y hormonoterapia, se observó una favorable tendencia a la mejoría del tiempo a la progresión ⁵⁷.

Uno de los sistemas antigénicos mejor estudiados, que tienen su expresión aumentada en la membrana de las células tumorales son los gangliósidos. Estos son glicoesfingolípidos que se encuentran presentes en la membrana plasmática de todas las células de mamíferos y que se caracterizan por contener ácido siálico.

Están constituidos por una parte polar sacarídica expuesta extracelularmente y otra parte hidrófoba llamada ceramido (esfingosina más un ácido graso de cadena larga), que se inserta en la doble capa lipídica de la membrana celular ⁵⁸.

Entre sus funciones actúan como receptores para ligandos en las células de adhesión, como agentes inmunorreguladores de la respuesta proliferativa de los linfocitos a antígenos y mitógenos y como reguladores del crecimiento celular.

Los ácidos neuramínicos N-Acetilados y N-Glicolilados son los más comunes en los gangliósidos y su presencia en los tejidos de mamíferos es especie restringida. Los gangliósidos N-acetilados se expresan en los tejidos normales humanos, sin embargo, los gangliósidos N-glicolilados, presentes en la mayoría de las especies (ratón, rata, perro, caballo, cerdo, etc.) no lo están en el pollo y el hombre, recibiendo por ellos el nombre de heterófilos.

La expresión de gangliósidos varía cualitativamente y cuantitativamente en los distintos estadios de la diferenciación celular normal y durante la transformación maligna, existiendo además, una correlación entre la expresión aberrante de estos con la progresión del tumor y eventualmente, con la inmunogenicidad ⁵⁹. Los gangliósidos se encuentran sobre-expresados en los tejidos de origen neuroectodérmico y particularmente tumores como el melanoma, los astrocitomas, sarcomas, neuroblastomas y el cáncer de pulmón de células pequeñas. En la actualidad existen evidencias de su expresión en otros tipos de tumores como los de ovario, mama y riñón ⁶⁰.

Determinados gangliósidos que se sobre-expresan en la membrana de células tumorales han sido seleccionados desde hace algunos años como blancos de la inmunoterapia activa contra tumores, siendo capaces de desencadenar respuesta humoral de anticuerpos propios del hospedero con efectos favorables en el pronóstico de estos pacientes.

Por su naturaleza de autoantígenos timo-independientes, los gangliósidos desencadenan respuesta inmune humoral con bajos títulos de anticuerpos, de corta duración y predominantemente de isotipo IgM, y sólo en pocos casos de isotipo IgG, aún cuando se realicen inmunizaciones repetidas ⁶¹.

Esto ha conducido a la evaluación de formas más inmunogénicas para mejorar la producción de anticuerpos IgG específicos, a través de la conjugación de los gangliósidos a portadores o “carriers” y a adyuvantes tales como los liposomas, KLH, VLDL, adsorción en BCG, al complejo de proteínas de membrana externa de Neisseria meningitidis o con asociaciones con ciclofosfamida en bajas dosis ⁶².

El empleo de vacunas terapéuticas con gangliósidos N-Glicolilados pudieran ser eficaces en el tratamiento de los tumores que los expresan, si partimos de la base que al no ser expresados en tejidos normales en el hombre, esto le confiere un carácter “no propio” que los hace más inmunogénicos. Dos importantes resultados experimentales relacionados con NGcGM3 sustentan la hipótesis del empleo de este gangliósido en pacientes con cáncer de mama.

En primer lugar, la caracterización bioquímica de la expresión del gangliósido NGcGM3 combinando la técnica de cromatografía de gases–espectrometría de masas, con el uso de AcMs contra gangliósidos N-glicolilados, donde los niveles de este gangliósido correspondían entre 5 y 12 % del total de ácido siálico unido a lípidos, lo que representa aproximadamente 107 moléculas del gangliósido por célula, cantidades 10 veces mayor, si se toma como referencia de receptores el factor de crecimiento epidérmico por célula. En segundo lugar, el intenso y homogéneo reconocimiento de los tumores de mama y sus metástasis por el AcM 14F7 con un anticuerpo de alta especificidad para el NGcGM3. Estudios por técnicas de inmunohistoquímica con este anticuerpo, evidenciaron un intenso marcaje en la membrana y el citoplasma en más del 90 % de la presencia de dichas estructuras, en cortes de tejidos humanos de cáncer de mama ⁶¹.

1.2.2. Vacuna NGlicolilGM3.

El CIM cuenta con un preparado vacunal que contiene al gangliósido NGlicolilGM3, asociado a la proteína de la membrana externa de la *Neisseria meningitidis* (OMP, outer membrane protein) como portador, la cual tiene la propiedad de comportarse simultáneamente como antígeno multiepitópico para el serotipo B de la *N. meningitidis* y como carrier y adyuvante para el antígeno polisacárido del serotipo C de la bacteria de la vacuna VAMENCOG BC, siendo una forma alternativa de presentación de gangliósidos al sistema inmune. Al lograrse una mejor caracterización físico-química del preparado vacunal, se ha modificado el nombre de OMP (más general) por el de VSSP (very small size proteoliposoma), siglas en inglés, proteoliposoma de muy pequeño tamaño.

En estudios preclínicos realizados en pollos, animal que al igual que el hombre no tiene expresión celular de este antígeno, se evaluaron diferentes variantes de formas vacunales con el NGcGM3 y se observó incremento de los niveles de anticuerpos específicos de isotipo IgG contra este gangliósido sin ninguna evidencia de toxicidad en los animales.

En otros modelos animales como el ratón, no ha sido posible estudiar los efectos terapéuticos de esta vacuna dado que no existe una línea tumoral que exprese a los gangliósidos N-Glicolilados⁶³.

En la clínica, la baja toxicidad y buena inmunogenicidad del preparado vacunal con el NGcGM3/ VSSP/ Montanide ISA 51 se demostró por un ensayo clínico piloto en cáncer de mama avanzado (ECP) que finalizó en Cuba. En dicho ensayo se empleó un sólo nivel de dosis (200 µg) del preparado vacunal.

Los resultados en este ensayo muestran que los pacientes tratados mostraron en su mayoría una buena respuesta de anticuerpos dirigidos contra el NGcGM3 de isotipo tanto IgM como IgG. La respuesta de anticuerpos se comportó en un rango de 1:640 a 1:160 000 para IgM y de 1:280 a 1:164 000 para IgG. Las pacientes que desarrollaron respuesta IgG, fue principalmente de isotipo IgG1 e IgG3.

Se observó una tendencia de aumento del título en los pacientes de etapa III respecto a la etapa IV o enfermedad metastásica evolutiva. Además, se obtuvo respuesta IgA específica contra el gangliósido NGcGM3, siendo la primera vez que se reporta IgA contra gangliósidos.

En cuanto a la toxicidad del producto, los pacientes presentaron reacción local en el sitio de inyección principalmente: dolor local, induración, eritema de 24 a 48 horas de duración. Algunos presentaron fiebre grado I-II, según clasificación de la OMS, cefalea, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos que en orden de frecuencia, fueron eventos adversos relacionados con el producto.

Las reacciones adversas que se han presentado en los ensayos anteriores consisten en:

- Reacciones Locales: Dolor en el sitio de la inyección, eritema local e induración (Grado I, según clasificación de la OMS y de la CTC, versión 2.0).
- Reacciones Sistémicas: Fiebre, escalofríos, hipotensión arterial, hipersensibilidad en el miembro inyectado o en todo el cuerpo, mialgias, artralgias, urticaria, náuseas, vómitos (todos Grado I- II según clasificación de la OMS y de la CTC, versión 2.0), linfadenopatías, esplenomegalia (Grado I de la OMS) ⁶⁴.

Otros estudios actualmente en curso en esta misma localización y en pacientes con melanoma metastásico han escalado varios niveles de dosis (100µg, 200µg y 400µg) para evaluar dosis óptima biológica, sosteniendo el carácter inmunogénico de la vacuna, así como la baja toxicidad.

Se han realizado recientemente, ensayos en preclínica con una nueva formulación del conjugado vacunal GM3/VSSP sin adyuvante Montanide ISA 51 por la vía subcutánea (SC), en ratones C57BL/6, retados con el modelo de melanoma MB16F10, demostrando que la vacunación subcutánea con VSSP/GM3 sin adyuvante oleoso aumentó el tiempo de supervivencia de los animales y el tiempo a la progresión tumoral de forma significativa con respecto al grupo control tratado con PBS y relativamente resultados superiores comparado con la administración IM con Montanide ISA 51 (forma clásica). A diferencia de este, la administración del preparado vacunal con Montanide ISA 51 provocó solamente protección por vía Im, siendo totalmente ineficaz por vía SC.

Esta información permitió conocer que el preparado vacunal VSSP/GM3 puede ser antitumoral si se administra por vía SC, sin necesidad de emulsionarlo. Por lo que una nueva formulación donde se use solamente VSSP/GM3 tendría probablemente menos toxicidad local, simplificaría los procedimientos de administración al paciente, pudiera permitir seguir escalando las dosis y obviamente disminuiría los costos⁶⁵.

2. Materiales y Métodos.

2.1. Tipo de estudio.

-Descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

2.1.1. Universo y muestra.

Universo.

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama avanzado, en etapa III y IV o con enfermedad metastásica evolutiva demostrada clínica y/o radiológicamente, tratadas en el servicio de oncología del hospital "Dr. Celestino Hernández Robau".

Muestra.

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama avanzado, en etapa III y IV o con enfermedad metastásica evolutiva demostrada clínica y/o radiológicamente, atendidas en el servicio de oncología del Hospital "Dr. Celestino Hernández Robau" que hayan recibido tratamiento con el preparado vacunal NGlicolilGM3/VSSP.

2.1.2. Selección de pacientes.

Criterio de diagnóstico.

Se incluirán pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama en etapa III y IV o con enfermedad metastásica evolutiva.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa III y IV o con enfermedad metastásica evolutiva.
2. Pacientes que hayan finalizado todos los tratamientos onco-específicos, independientemente de la respuesta clínica alcanzada.
3. Pacientes que hayan recibido tratamiento con el preparado vacunal NGlicolilGM3/VSSP cualquiera que fuera la dosis utilizada.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con carcinoma de mama en estadio III y IV o con enfermedad metastásica evolutiva al momento del diagnóstico, que recibieran terapias onco-específicas no establecidas en los estándares nacionales o internacionales, tratamientos con anticuerpos monoclonales u otro modificador de la respuesta biológica.
2. Pacientes incluidas en estudios a ciegas con el producto en investigación.

2.2. Consideraciones éticas.

La información utilizada en el estudio se obtendrá de las historias clínicas de las pacientes tratadas las cuales, previo a su inclusión en el ensayo correspondiente, otorgaron su consentimiento a través de un documento de consentimiento informado escrito, de que la información podría ser usada con fines investigativos siempre que se guardara la confidencialidad requerida.

Se solicitó y obtuvo autorización a los investigadores responsables del estudio en el hospital y a los investigadores promotores del Centro de Inmunología Molecular y se firmó un documento de confidencialidad por parte del estudiante investigador que desarrolla el estudio actual.

2.3. Obtención de la información.

Se revisaron las historias clínicas de todas las pacientes que cumplían con los criterios de selección, haciendo énfasis en los datos necesarios para dar respuesta a los objetivos propuestos. Para la recolección de la información se diseñará una base de datos en Microsoft Excel 2007 en la que las filas correspondan a las pacientes incluidas y las columnas a las variables establecidas y que se describen posteriormente.

Los datos serán llevados a tablas y gráficos y analizados estadísticamente utilizando porcentajes, proporciones y otras pruebas estadísticas convenientes según el caso (ver procesamiento estadístico).

2.4. Estadística. Variables.

2.4.1. Variables principales.

Supervivencia a la enfermedad metastásica: Se define como el tiempo entre el diagnóstico de la metástasis y el fallecimiento.

Tiempo a la progresión a la enfermedad metastásica: Se define como el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad metastásica y la aparición de algún signo de progresión de la enfermedad luego de iniciado el tratamiento con el preparado vacunal.

2.4.2. Variables secundarias.

Supervivencia global: Se define como el tiempo que transcurre desde la fecha de diagnóstico de cada paciente hasta la fecha de fallecimiento, independientemente de la causa del fallecimiento.

Respuesta objetiva antitumoral: Se define como la respuesta que alcanza la paciente durante el tratamiento. Para su evaluación se utilizan los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés).

2.4.3. Variables relacionadas con la seguridad.

- Ocurrencia de algún evento adverso en el sujeto.
- Descripción del evento adverso.
- Intensidad del evento adverso.
- Relación de causalidad.

2.4.4. Variables descriptivas de la muestra.

- Edad.
- Estado general (Performance status)
- Tipo histológico del tumor primario.
- Etapa clínica de la enfermedad.
- Sitio de metástasis.

2.4.5. Otras variables de interés.

-Dosis recibida y vía de administración del producto.

2.4.6. Análisis estadístico.

Variables	Tipo de Análisis
Edad Estado clínico de la OMS Tipo histológico del tumor primario Etapa Clínica Sitio de metástasis	Estadígrafos descriptivos (media, frecuencia).
Respuesta clínica objetiva	Estimación de las proporciones de respuesta estable, parcial y completa en número y porcentaje.
Tiempo a la progresión	Curvas de Kaplan-Meier. Análisis de sobrevida.
Tiempo de sobrevida	Curvas de Kaplan-Meier. Análisis de sobrevida.
Eventos adversos	Frecuencia de eventos adversos. Descripción de eventos adversos por grados de intensidad y relación causal con el producto.

Además se determinaron las relaciones entre variables utilizando el contraste de Chi-cuadrado de Pearson sobre independencia de variables y analizando el valor de p para un nivel de confianza de 0.05.

3. Resultados y Discusión.

3.1. Descripción de la muestra.

La muestra quedó conformada por 54 pacientes. La media de la edad fue 56.3 años en un intervalo entre 30 y 80 años (gráfico 1), lo que coincide con lo descrito en la literatura con respecto a las edades de mayor incidencia de cáncer de mama ^{1,2}.

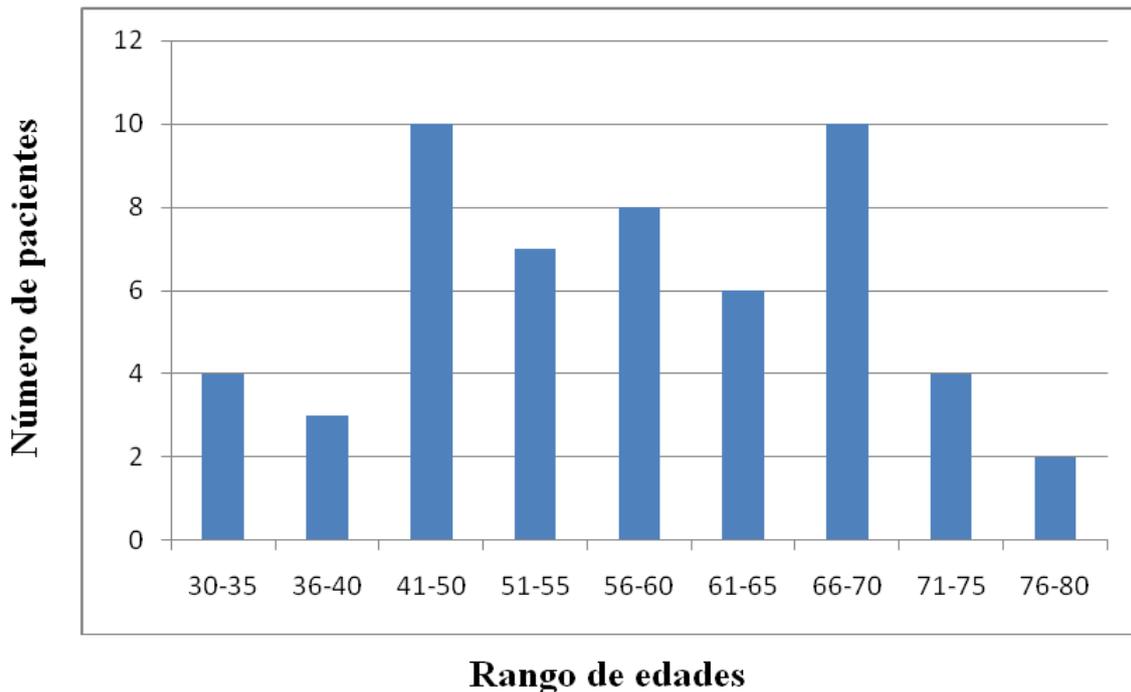


Gráfico 1. Distribución de la muestra según la edad.

En la muestra se presentaron comorbilidades tales como asma bronquial, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y diabetes mellitus. En la tabla 1 se muestra la etapa clínica de las pacientes incluidas en el estudio. La mayor parte de las pacientes correspondían a un estadio III de la enfermedad con un 48.1% seguidos de las pacientes en estadio II con 29.6%. En menor medida se presentaron las etapas I y IV. En dos de las pacientes la etapa clínica es desconocida debido a que son pacientes con un tiempo muy prolongado de evolución después del diagnóstico del tumor primario de las que no fue posible recuperar los documentos y no se dispone de los datos necesarios para el estadiamiento

Tabla 1. Distribución de la muestra según la etapa clínica.

Etapa	Frecuencia	%
I	7	13.0
II	16	29.6
III	26	48.1
IV	3	5.6
Desconocidas	2	3.7
TOTAL	54	100.0

En concordancia con estos resultados se muestra en la tabla 2 el tipo de enfermedad avanzada de las pacientes. En esta tabla podemos observar como la mayoría de las pacientes presentaban una enfermedad metastásica evolutiva (79.6%) mientras que en menor medida se presentaron las pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico que coinciden con las pacientes en etapa IV. Las pacientes que debutaron con una enfermedad localmente avanzada se presentaron en un 14.8% de los casos. Este comportamiento coincide con lo reportado en la literatura ya que como presentación inicial el cáncer de mama metastásico es poco frecuente, de 6 a 10% y entre 20 y 85% desarrollan posteriormente metástasis a distancia ⁸.

Tabla 2. Distribución de la muestra según el tipo de enfermedad metastásica.

Tipo de enfermedad metastásica	Frecuencia	%
Al diagnóstico	3	5.6
Evolutiva	43	79.6
Localmente avanzada	8	14.8
TOTAL	54	100.0

En cuanto al tratamiento inicial que recibieron las pacientes todos se corresponden con los establecidos en las guías oncológicas para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama ⁹ (tabla 3). La mayoría de las pacientes recibieron la combinación de las 3 variantes del tratamiento oncoespecífico habitualmente utilizados: cirugía, quimioterapia y radioterapia (29.6%), seguido en frecuencia de las pacientes que recibieron la combinación de quimio-radioterapia con un 25.9% y las que recibieron cirugía seguida de quimioterapia esquema con el que fueron tratadas el 18.5%. El hecho de que las pacientes reciban el tratamiento oncoespecífico descrito en las normas garantiza que las mismas estén mejor dispuestas a mostrar una respuesta positiva al tratamiento con inmunoterapia.

Tabla 3. Distribución de la muestra según el tratamiento inicial recibido.

Tipo de enfermedad metastásica	Frecuencia	%
Cirugía	4	7,4
Cirugía + Quimioterapia	10	18,5
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	16	29,6
Cirugía + Radioterapia	4	7,4
Quimioterapia	4	7,4
Quimioterapia + Radioterapia	14	25,9
Radioterapia	2	3,7
TOTAL	54	100,0

En cuanto al estado general el mayor porcentaje de pacientes (90.7%) se incluyó con un índice de performance status de 1 según los criterios de la OMS, solo el 9.3% se incluyó con un índice OMS 2. Los resultados de la distribución se muestran en la tabla 4. Este comportamiento favorece los resultados debido a que, el estado general, conjuntamente con la edad y el tamaño del tumor, son factores que presuponen una mejor evolución de las pacientes metastásicas ⁶⁶

Tabla 4. Distribución de la muestra según el estado general a la inclusión.

Índice ECOG	Frecuencia	%
1	49	90,7
2	5	9,3
TOTAL	54	100,0

La distribución de la muestra en cuanto al tipo histológico del tumor primario se muestra en la tabla 5. Los resultados de la distribución de la muestra coinciden con los reportados en la literatura ya que la mayoría de los tumores de mama se corresponden con el tipo histológico de Carcinoma Ductal, en la muestra en estudio se presentó en el 77.8% de los casos. Con menor frecuencia se presentaron los carcinomas tipos lobulillar, mucoide, papilar y comedocarcinoma. En el caso de una paciente de la que no se contaba con el informe oficial de anatomía patológica solo aparecía en el resumen clínico el tumor primario como carcinoma y así fue reportado en la tabla que se muestra. Estos resultados coinciden con lo planteado en la literatura ya que 80.0% de los tumores malignos de la mama son carcinomas ductales infiltrantes mientras que el 20.0% restante está constituido por otros tumores ^{3, 4, 67}.

Tabla 5. Distribución de la muestra según el tipo histológico del tumor.

Tipo histológico	Frecuencia	%
Carcinoma ductal	42	77,8
Carcinoma lobulillar	3	5,6
Carcinoma mucoide	2	3,7
Carcinoma papilar	4	7,4
Carcinoma	1	1,9
Comedocarcinoma	2	3,7
TOTAL	54	100,0

En la tabla 6 se resumen los sitios metastásicos que se presentaron en las pacientes estudiadas. Como puede observarse los mayores valores corresponden a las metástasis óseas que es una de las principales localizaciones metastásicas del cáncer de mama. En la propia tabla se distribuyeron las pacientes en dependencia de la combinación de sitios metastásicos presentes con el fin de mostrar el número de los mismos. Como puede observarse la mayoría de las pacientes (68.5%) presentaba metástasis en un solo sitio anatómico mientras que el restante 34.5% presentaba lesiones metastásicas en más de un sitio o sea metástasis múltiples. Esta distribución hace que la mayoría de las pacientes tuvieran un mejor pronóstico de su enfermedad ya que la supervivencia es inversamente proporcional al número de sitios anatómicos con metástasis en el momento de la recidiva ⁶.

Tabla 6. Distribución de la muestra según los sitios metastásicos que se presentaron.

SITIO DE LA METÁSTASIS	FRECUENCIA	%
SITIO ÚNICO	37	68,5
Adenopatía Supraclavicular	1	1,9
Hígado	1	1,9
Local	7	13,0
Ósea	16	29,6
Piel	2	3,7
Pleura	2	3,7
Partes blandas	1	1,9
Pulmón	7	13,0
SITIOS MÚLTIPLES	17	31,5
Adenopatía Supraclavicular Contralateral y Cervical	1	1,9
Carcinomatosis Peritoneal, Ósea	1	1,9
Hígado, Piel	1	1,9
Ósea, Adenopatía Supraclavicular	1	1,9
Ósea, Pleura, Pulmón	1	1,9
Ósea, Pulmón	3	5,6
Pared Torácica, Adenopatía Supraclavicular	1	1,9
Partes Blandas, Local	1	1,9
Pleura, Local	1	1,9
Pleura , Mediastino	1	1,9
Pleura, Ósea, Mama Contralateral	1	1,9
Pulmón, Adenopatía Supraclavicular	2	3,7
Pulmón, Ósea, Pleura	1	1,9
Pulmón, Piel	1	1,9
Total	54	100,0

En cuanto al tipo de metástasis la muestra se distribuyó en pacientes que presentaban metástasis viscerales y no viscerales siendo las últimas las que más se presentaron con un 59.3% del total. Estos resultados habría que tenerlos en cuenta al analizar las variables de respuesta establecidas en el estudio ya que las pacientes que desarrollan una metástasis visceral tienen peor pronóstico que las que presentan metástasis locoregionales u óseas ^{5,6}.

Tabla 7. Distribución de la muestra según el tipo de metástasis.

Tipo de metástasis	Frecuencia	%
No visceral	32	59,3
Visceral	22	40,7
TOTAL	54	100,0

3.2. Variables relacionadas con el estudio.

3.2.1. Dosis recibidas.

Las pacientes tratadas recibieron diferentes dosis del preparado vacunal ya que la muestra procedía de varios ensayos clínicos conducidos en el hospital. Las dosis recibidas por las pacientes se muestran en la tabla 8, las cuales oscilaron entre 150 y 1500µg. Las pacientes que recibieron 200µg se les administró el producto por vía intramuscular (IM) adyuvado en Montanide ISA 51 mientras que el resto recibieron el producto sin adyuvante por vía subcutánea (SC).

Tabla 8. Dosis en μg del preparado vacunal que recibieron las pacientes.

Dosis (μg)	Frecuencia	%
150	5	9,3
200	19	35,2
300	5	9,3
600	5	9,3
900	10	18,5
1200	5	9,3
1500	5	9,3
TOTAL	54	100,0

El esquema de tratamiento propuesto para este producto consta de 15 inmunizaciones con una frecuencia de 5 administraciones cada 14 días y las restantes 10 cada 28 días hasta un año de tratamiento. Como se muestra en la tabla 9 no todas las pacientes cumplieron con el esquema establecido. El 35.2% de las pacientes completaron la 15 dosis establecidas, mientras que solo 3 pacientes (5.5%) no cumplieron siquiera la etapa de inducción. El resto de las pacientes recibieron de 6 a 10 dosis del producto.

Tabla 9. Número de dosis del preparado vacunal que recibieron las pacientes.

Número de dosis	Frecuencia	%
Menos de 5	3	5,5
5	5	9,2
6 – 10	20	37,1
13 – 14	7	13,0
15	19	35,2
TOTAL	54	100,0

3.3. Análisis de eficacia.

3.3.1. Tiempo a la progresión.

El tiempo a la progresión se analizó a partir del diagnóstico de la enfermedad metastásica ya que el tratamiento con el preparado vacunal está dirigido al control de esta etapa de la enfermedad.

El comportamiento del tiempo a la progresión a la enfermedad metastásica se muestra en el gráfico 2. Del total de pacientes estudiadas mostraron progresión de la enfermedad 51 lo que representa el 94.4% del total. La media del tiempo a la progresión fue de 17.8 meses y la mediana de 11.8 meses, con un intervalo de 0.6 a 86.0 meses. Existen tres pacientes que no han mostrado progresión de la enfermedad y de ellas la que menor tiempo muestra tiene ya 37.1 meses (3 años) de intervalo libre de progresión, periodo mayor que el tiempo reportado en otros estudios para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que se obtiene un beneficio de 9 a 10 meses luego de tratamientos que utilizan incluso fármacos citotóxicos ^{68,69}.

En el caso de pacientes que no progresaron se tomó como fecha de progresión la fecha del análisis y estos casos se censuraron en el análisis estadístico.

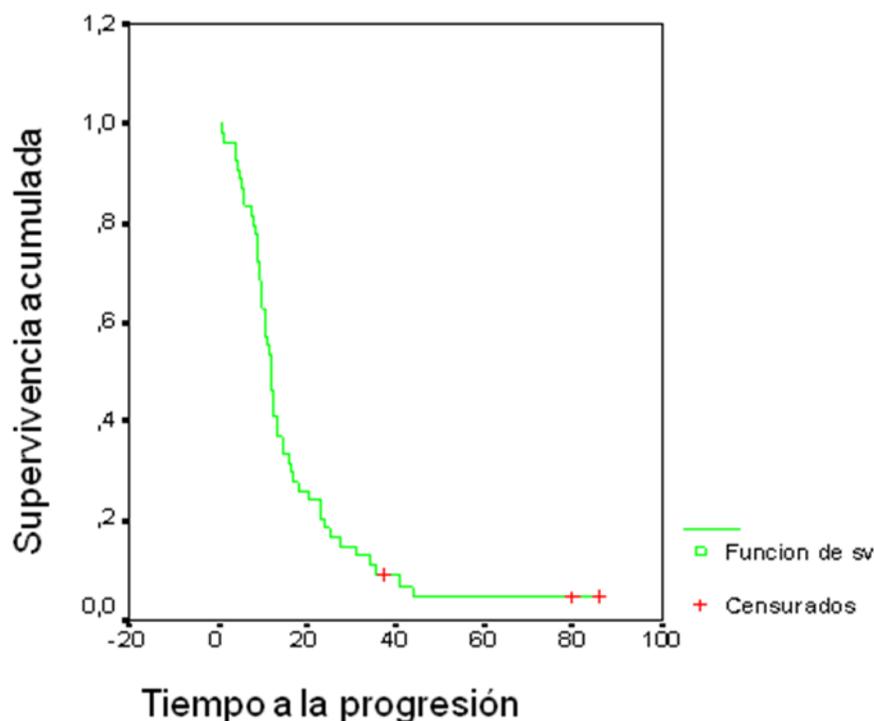


Gráfico 2. Tiempo a la progresión a la enfermedad metastásica.

Al comparar los resultados del tiempo a la progresión (TTP) con otras variables del estudio se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, atendiendo a la etapa clínica, la dosis del producto y el número de vacunas recibidas por las pacientes. Llama además la atención que un comportamiento similar tuvo la variable TTP con respecto al tipo de metástasis que presentaban las pacientes, no existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.2031$), sin embargo las pacientes que se mantienen sin progresión de la enfermedad pertenecen en los 3 casos al grupo con metástasis no viscerales, específicamente con metástasis óseas, lo que tiene sentido atendiendo a que, como se había descrito anteriormente, las pacientes con metástasis no viscerales tienen un mejor pronóstico que las que tienen metástasis en sitios viscerales^{5,6}.

Cuando se realiza el análisis teniendo en cuenta la respuesta con la que las pacientes fueron incluidas en el estudio se obtiene que el tiempo a la progresión es similar en todos los casos, no observándose diferencias significativas entre los grupos ($p=0.3839$). Este resultado permite inferir que las pacientes obtendrán el mismo beneficio con respecto al TTP independientemente de la respuesta que logren alcanzar después de los tratamientos oncoespecíficos previos a la vacunación.

3.3.2. Supervivencia a la enfermedad metastásica.

Al igual que en el caso del tiempo a la progresión, para el análisis de la supervivencia se tomaron los datos a partir del diagnóstico de la metástasis.

En el gráfico 3 se muestra el comportamiento de este parámetro en la muestra. La media para la supervivencia fue de 30.6 meses, la mediana de 16.8 meses y el intervalo entre 0.1 y 85.0 meses. Del total de pacientes estudiadas fallecieron hasta el momento del análisis 43 lo que representa un 79.63% del total mientras que el 20.37% de las pacientes (11) permanecen vivas hasta la actualidad. En el caso de las pacientes vivas se tomó como fecha de fallecimiento la fecha del análisis y estos casos se censuraron en el análisis estadístico. Al comparar los resultados con los reportados en la literatura observamos que la media es superior al tiempo mayor de supervivencia reportado para el cáncer de mama (24 meses), mientras que la mediana tiene un valor inferior en 7.2 meses al mismo ⁶⁶, esto podría explicarse por el hecho de que hay pacientes vivas que se incluyeron en el estudio y los resultados podrían variar al realizar el análisis cuando estas hayan fallecido y se introduzcan los valores reales de supervivencia.

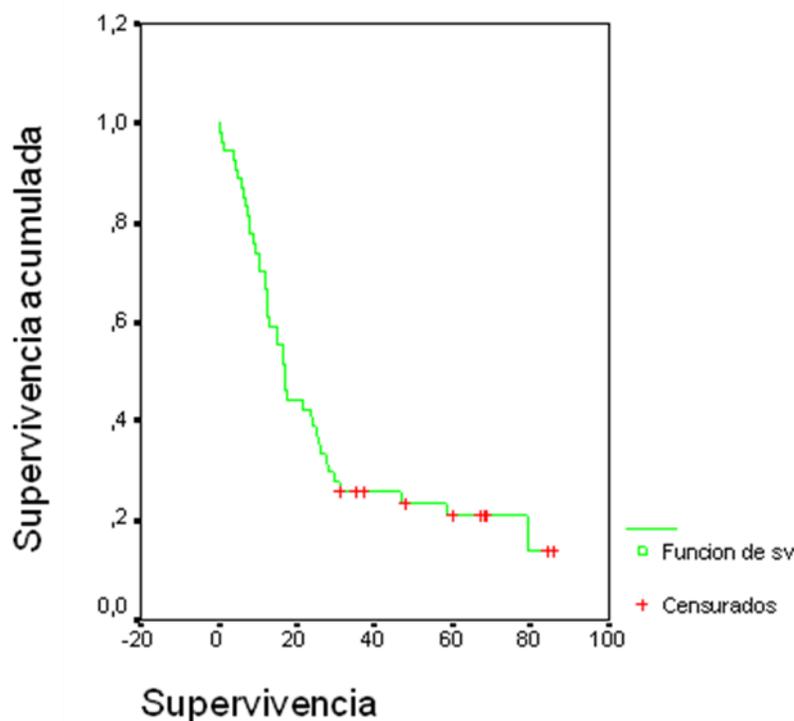


Gráfico 3. Supervivencia a la enfermedad metastásica.

Basado en que las pacientes con peor pronóstico son las que presentan metástasis viscerales se realizó el análisis entre ambos grupos de pacientes según el tipo de metástasis y se obtuvo que las pacientes con metástasis no viscerales mostraron una media de supervivencia a la enfermedad metastásica de 36.5 meses, valor que resulta casi el doble de la obtenida en las pacientes con metástasis viscerales (18.9 meses) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.057$). En el caso de los valores de la mediana los resultados son bastante similares y la diferencia no es estadísticamente significativa, lo que puede deberse a las razones anteriormente expuestas con respecto a los casos censurados, que por demás todos pertenecen al grupo de pacientes con metástasis no viscerales.

3.4. Respuesta objetiva antitumoral.

Los resultados del análisis de la respuesta objetiva antitumoral obtenida por las pacientes al preparado vacunal, los datos fueron manejados en forma de mejor respuesta objetiva, es decir la mejor respuesta que mostraron las pacientes durante el tratamiento. Como puede observarse en la tabla 10 un 77.8% de las pacientes mostraron estabilización de su enfermedad durante el tratamiento con el producto, lo que demuestra que el mecanismo por el que actúa el preparado vacunal logra detener el crecimiento tumoral. Dos de las pacientes estudiadas mostraron remisión completa de su enfermedad, una de ellas la mantiene en la actualidad y 3 lograron reducir, aunque no desaparecer, el tamaño tumoral. Del total de pacientes estudiadas 7 no lograron en ningún momento del estudio una mejor respuesta que la progresión, muchas de ellas coinciden con las que no respondieron a los tratamientos oncoespecíficos previos.

El hecho de que las pacientes al menos logren estabilización de la enfermedad impacta positivamente en la supervivencia y se demuestra en el presente estudio en el que aún hay 11 pacientes vivas a pesar de que solo 3 de ellas no muestran progresión de la enfermedad. Esto coincide con los resultados que exponen en la actualidad los investigadores dedicados al desarrollo de la inmunoterapia quienes defienden la hipótesis de que, aún cuando el paciente muestre progresión de la enfermedad, los productos inmunoterapéuticos prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida de los pacientes tratados ^{25, 41, 45, 70}.

Tabla 10. Mejor respuesta al tratamiento con el preparado vacunal.

Respuesta	Frecuencia	%
EE	42	77,8
RC	2	3,7
RP	3	5,6
EP	7	13,0
TOTAL	54	100,0

La mejor respuesta al tratamiento con el preparado vacunal (Tabla 10) no se comportó como se esperaba ya que la administración del producto, si bien provocó respuesta objetiva en un porcentaje de pacientes (9.3%), la mayoría de los casos mantuvieron estabilización de la enfermedad (77.8%) o progresaron (13.0%) en el transcurso del tratamiento. Sin embargo el resultado global del estudio no es desfavorable en el sentido del tiempo libre de progresión y la supervivencia de las pacientes estudiadas y esto está en concordancia con lo planteado por algunos autores que actualmente defienden el criterio de que el tamaño del tumor no es directamente proporcional a la supervivencia de los pacientes y que lo más importante es la calidad de vida de los mismos por lo que se analizó el tiempo a la progresión y la supervivencia de los pacientes para llegar a conclusiones al respecto ⁷¹.

3.5. Análisis de seguridad.

En el estudio se presentaron un total de 121 eventos adversos, en la tabla 11 se muestra la distribución de los mismos según relación causal con el producto en investigación. Como puede observarse el evento que se presentó con mayor frecuencia fue el dolor óseo, esto puede ser explicado por el hecho de que 22 de las pacientes incluidas en el estudio presentaban metástasis óseas. Le siguen en frecuencia la cefalea y el dolor en el sitio de inyección que sí estuvieron, en su mayoría relacionados de alguna manera con la administración del producto.

En menor medida se presentaron anorexia, astenia, fiebre, náuseas y tos, estos últimos en algunos casos fueron relacionados con el producto y en otros no probablemente teniendo en cuenta el momento de aparición de los mismos y su duración ya que cuando los síntomas tienen una relación temporal explicable con el producto los médicos lo relacionan con el mismo aún cuando pudieran estar provocados por la enfermedad de base del paciente y las metástasis que este presentan, tal es el caso de la tos en el caso de pacientes con metástasis pleuro pulmonares y que en una ocasión fue descrita como relacionada definitivamente con el producto.

En este sentido también juega un papel importante la estabilidad psicológica del paciente que en ocasiones cuando se acerca el momento de la administración del producto, al menos en las primeras dosis donde las reacciones que su organismo va a presentar al tratamiento son desconocidas para él, se exacerban algunos de los síntomas que de forma general ya han sido controlados con las terapias anteriores.

Con una frecuencia mucho menor se presentaron otros eventos que se decidió listar en la tabla aún cuando se presentaran en solo una ocasión ya que la gama de eventos adversos no fue muy variada.

Tabla 11. Eventos adversos que se presentaron en el estudio según relación de causalidad con el producto.

Eventos adversos	Causalidad				Total
	Definitiva	Probable	Posible	No	
Anemia	0	0	1	0	1
Anorexia	0	0	7	1	8
Ansiedad	0	0	1	0	1
Astenia	3	1	4	0	8
Aumento del volumen en el sitio de inyección	0	1	0	0	1
Cefalea	5	2	2	1	10
Decaimiento	0	0	1	0	1
Disminución de la fuerza muscular	0	0	1	0	1
Disnea	0	0	3	0	3
Dolor abdominal	0	0	1	0	1
Dolor articular	1	0	0	0	1
Dolor en el sitio de inyección	0	10	0	0	10
Dolor muscular	0	0	0	1	1
Dolor óseo	5	0	22	0	27
Enrojecimiento en el sitio de inyección	0	1	0	0	1
Eritema en el sitio de inyección	0	1	0	0	1
Escalofríos	1	2	1	0	4
Fatiga	0	0	2	0	2
Fiebre	0	3	2	0	5
HTA	2	0	0	0	2
Inestabilidad en la marcha	0	0	1	0	1
Inflamación en el sitio de inyección	0	1	0	0	1
Malestar general	1	1	2	0	4
Náuseas	0	1	3	2	6
Prurito	0	0	1	1	2
Sepsis respiratoria	0	0	2	0	2
Sepsis urinaria	0	0	1	0	1
Temblores	1	0	2	1	4
Tos	1	0	7	0	8
Vómitos	2	0	1	0	3
Total	24	22	7	68	121

Al analizar la relación causal de los eventos identificados en el estudio se hace evidente que en su mayoría corresponden con manifestaciones propias de la enfermedad de base del paciente o de comorbilidades presentes en los mismos. De todos los eventos adversos identificados 68 no estaban relacionados con el producto en investigación lo que representa un 56.2% del total. El resto se distribuyeron entre los definitivamente relacionados con un 19.8%, los probablemente relacionados con un 18.2% y los posiblemente relacionados con un 5.8%.

En la tabla 12 se muestra la distribución de los eventos adversos según intensidad. Del total de eventos adversos que se presentaron la mayoría fueron de intensidad leve (grado 1) con un 82.6%, mientras que los grados 2 y 3 se presentaron solamente en 14 y 7 casos respectivamente lo que representa un 11.6 y 5.8%. No se presentó ningún evento adverso de intensidad severa (grado 4) y en ningún caso el evento adverso fue serio.

Tabla 12. Eventos adversos que se presentaron según severidad.

Grado (CTC)	Frecuencia	%
1	100	82,6%
2	14	11,6%
3	7	5,8%
TOTAL	121	100,0%

Haciendo énfasis en los eventos con algún tipo de relación de causalidad con el producto en investigación (53 en total) se muestra en la tabla 13 como casi la totalidad de los mismos son de intensidad leve (grado 1) con un 92.5%, 3 se clasificaron como grado 2 según los Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos (CTC) y solamente 1 fue clasificado como grado 3.

Los eventos que fueron clasificados como grado 2 fueron los dolores musculares que se presentaron en una ocasión y los escalofríos en 2 ocasiones, el evento que se clasificó como grado 3 fue la fiebre que para ser ubicada en esta clasificación debe estar por encima de los 38⁰C, estos síntomas están relacionados con los llamados "fly light symptoms" o síntomas generales que comúnmente se presentan durante el tratamiento con preparados vacunales entre los que también se cuentan los temblores, malestar general y dolores articulares que engrosan en nuestro estudio la lista de los eventos adversos de intensidad leve. Entre los eventos de intensidad leve además se cuentan una serie de eventos que, más que con el producto en investigación propiamente dicho, están relacionados con la técnica invasiva utilizada para su administración tal es el caso de las reacciones en el sitio de inyección como el dolor, el eritema y la inflamación.

Tabla 13. Eventos adversos que se presentaron según severidad con relación causal con el producto.

Grado CTC	Frecuencia	%
1	49	92.5%
2	3	5.7%
3	1	1,8%
TOTAL	53	100.0

Todos los resultados relacionados con la seguridad del producto coinciden con lo reportado en el Manual del Investigador para este producto en investigación y permiten afirmar que el producto es seguro.

1. Las pacientes vacunadas mostraron mejores tiempos a la progresión (mediana 11,8 meses), que duplican los resultados reportados en la literatura, sin que estos tuvieran relación con en el resto de las variables estudiadas.
2. Se observaron ventajas de supervivencia en las pacientes tratadas con el producto, donde el grupo de las pacientes con metástasis no viscerales son las más favorecidas, siendo la diferencia estadísticamente significativa.
3. El 87.1% de las pacientes tratadas mostraron al menos estabilización de la enfermedad durante el tratamiento con la vacuna lo que demuestra que el producto detiene el crecimiento tumoral.
4. Los eventos adversos que se presentaron fueron en su mayoría no relacionados con el producto y en el caso de los relacionados se clasificaron en el 98.2% como de intensidad leve y moderada, por lo que puede afirmarse que el producto es seguro en esta indicación.

- ❖ Extender el estudio a las pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con otros preparados vacunales y/o combinaciones inmunoterapéuticas.

1. Parkin D. CA Cancer J Clin 1999; 49:33-64.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. Cancer J Clin 2007; 57:43-66.
3. Hillner B, Ingle J, Chlebowski R. NCCN Clinical Guidelines in Oncology Breast Cancer. 2009.[cited 2009 2 noviembre]; available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
4. Serin D, Verrill M, Jones A. Anuario Estadístico de Salud Pública 2004. Registro Nacional de Cáncer INOR. Ministerio de salud Pública. Dirección Nacional de Estadística 2005; 1561-4425.
5. Cardoso F, Bedard P, Winer E, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, *et al.* International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer. Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2009;101(17):1174 – 81
6. Lohrisch C, Di Leo A, Piccart M. Optimal Adjuvant Citotoxic Therapy for Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology 2003; 61- 70.
7. Chung C, Carlson R. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. Oncologist 2003; 8: 514-520.
8. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart M. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. Oncologist 2004; 9: 617-32.
9. Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart M. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer. What did we learn in the last two decades? Ann Oncol 2003; 13: 197-207.
10. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist 2005; 10: 20-29.
11. Talmadge J. Development of Immunotherapeutic Strategies for Treatment of Malignant Neoplasms. Biotherapy 1992; 4: 215-36.
12. Hadden J. The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update. Int J Immunopharmacol 1999; 21(2): 79-101.
13. Steplewski Z. Advances and Outlooks for Immunotherapy of Cancer. Hybridoma and Hybridomics 1993; 12 (5): 493-500.
14. Burnet F. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res 1970; 13:1-27.

15. Jiang X, Yang D, Elliott R, Head J. Vaccination with a mixture of autologous and allogenic breast cancer cells and the tumor associated antigens CA15-3, CEA and CA125: Results in Immune and Clinical Responses in breast cancer patients. Proceedings ASCO 2003.
16. Gilewski T, Norton L, Houghton A, Israel R. Vaccination of high risk breast cancer patients lacking identifiable disease with GM2-KLH conjugated plus QS-21. Proceedings ASCO 1999.
17. Goodell V, Schiffman K, Disis M. Analysis of HER-2/neu (HER2) specific antibody immunity generated in patients with HER2 expressing cancer following immunization with peptide-based vaccines. Proceedings ASCO 2000.
18. Foon K, Muss H, B-CMaF, editors. Anti-idiotypic antibody vaccine therapies of cancer. Boston: Kluwer Academic Publishers 1998; 51-68.
19. Camacho R, Rubio M, Rodríguez R, Pérez B, Valdés P, Var(1)elo SI. Cáncer de mama. Proposición de guías de diagnóstico y tratamiento. Reunión del consenso del 2007.
20. Biblioteca Virtual de Salud. Incidencia de cáncer en población femenina de 15 y más años según principales localizaciones y grupos de edad. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2004 [updated 2004 12 diciembre 2009]; Available from: <http://bvs.sld.cu/cgibin/wxis/anuario/?l sisScript=anuario/iah.xis&tag5001=mostrar^m1218&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5022=2004&tag5023=1218>
21. Lehman C, Gatsonis C, Kuhl C. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med 2007; 356 (13): 1295-303.
22. Breast. In: American Joint Committee on Cancer; editor AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York Springer; 2002; 171-80.
23. Rakovitch E, Pignol J, Chartier C. Complementary and alternative medicine use is associated with an increased perception of breast cancer risk and death. Breast Cancer Res Treat 2005; 90:139-48.
24. Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A. From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(13):7737-42.

25. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer Principles and Practice of Oncology Ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.ed. Philadelphia, USA 2005.
26. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
27. Álvarez F. Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología. Cáncer de mama. [cited Última modificación 16-junio-2009.]; Available from: Disponible en: <http://www.uncc.sld.cu/ObservatorioNacionalCancer/documentos-uncc/guias-de-diagnostico-y-tratamiento-de-oncologia>.
28. Singletary S, Walsh G, Vauthey J. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer *oncologist* 2003; 8(3):241-51.
29. Babiera G, Rao R, Feng L: Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with Stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(6):776-82.
30. Hartsell WF, Scott C. Randomized trial of short – versus long – course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:798- 804.
31. Bonnetterre J, Tharlimann B, Robertson J. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2005; 18 (22): 3748-57.
32. Nabholz J, Buzdar A, Pollak M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 18 (22): 3758-67.
33. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2101-9.
34. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2003; 20 (14): 3114-21.

35. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2003; 20 (12): 2812-23.
36. Serin D, Verrill M, Jones A. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin in first-line therapy of metastatic breast cancer: results of a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 2005; 92 (11): 1989-96.
37. Sledge G, Neuberg D, Bernardo P. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 588-92.
38. Seidman A. Sequential single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: therapeutic nihilism or realism? *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 577-9.
39. Overmoyer B. Combination chemotherapy for metastatic breast cancer: reaching for the cure. *J Clin Oncol* 2004; 21 (4): 580-2.
40. Jones D, Gherzi D, Wilcken N: Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003368, 2006.
41. Body J, Lichinitser M, Tjulandin S. Oral ibandronato and intravenoso Zoledronico acid in metastatic breast cancer patient: comparative bone. 2006; 38.
42. Hillner B, Ingle J, Chlebowski R. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21): 4042-57.
43. Cobleigh M, Vogel C, Tripathy D. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 17 (9): 2639-48.
44. Overmoyer B. Combination chemotherapy for metastatic breast cancer: reaching for the cure. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(4) 580-2.
45. Wolff A, Hammond MEH, Schwartz J. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:118-45.
46. Mackey J, Clemens M. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2₊ metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3).

47. Press M, Sauter G, Bernstein L. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6598-607.
48. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4.
49. Wolff A, Hammond M, Schwartz J. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:118-47.
50. Miller K, Wang M, Gralow J. A randomized phase III trial of paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). Presented at the San Antonio breast cancer symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005.
51. Kelly H, Graham M, Humes E. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006; 7:339-41.
52. Geyer C, Forster J, Lindquist D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733-43.
53. Pérez E, Byrne J, Rappold E. Cardiac Safety experience in 3558 Patients Treated With lapatinib. European Society of Medical Oncology Presentation, 2006.
54. Gómez H, Doval D. A phase II, randomized trial using the small molecule tyrosine Kinase inhibitor lapatinib as a first – line treatment in patients with FISH positive advanced or metastat breast cancer . *J Clin Oncol* 2005; 23.
55. Edmonton, Alberta. New Release, Biomira.Com [serial on the Internet].2002.
56. Mayordomo J. Long-term follow-up of patients concomitantly treated with hormone therapy in a prospective controlled randomized multicenter clinical study comparing STn-KLH vaccine with KLH control in stage IV breast cancer following first-line chemotherapy. Abstract 2603, JCO, ASCO, 2004.
57. Wiegandt H: The chemical structures of gangliosides. En: Oettgen HF, Ed. *Gangliosides and cancer*, VCH Publishers, New York, 1989.
58. Herberman R. Tumor immunology. *JAMA* 1992; 268:2935-9.
59. Marquina G, Waki H, Fernández L, Kon K, Carr A, Valiente O. Gangliosides expressed in human breast cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 5165-5171.

60. Carr A, Mullet A, Mazorra Z, Vazquez A, Alfonso M. A mouse IgG₁ Monoclonal Antibody Specific for N-Glycolyl GM3 Ganglioside recognized breast cancer and Melanoma Tumors. *Hybridoma and Hybridomics* 2000; 19(3): 241.
61. Livingston PO. Ganglioside Vaccine with Emphasis on GM2. *Semin Oncology* 1998; 25(6):636-45.
62. Estévez F, Carr A, Solorzano L, Valiente O, Mesa C, Barroso O,. Enhancement of the immune response to poorly immunogenic gangliosides after incorporation into very small size proteoliposomes (VSSP). *Vaccine* 1999; 18(1-2):190-7
63. Carr A, Rodríguez E, Camacho R, Osorio M. Phase I Clinical Trial of the Ganglioside Conjugated Cancer Vaccine N-Glycolyl GM3/VSSP/Montanide ISA 51. *Proceedings ASCO*, 2005.
64. Fernández L, Carr A, Rodríguez E, Arango M. Camacho R, Osorio M. Immunoterapia of Advanced Breast Cancer With a Heterophilic Ganglioside (NeuGcGM3) Cancer Vaccine. *J Clin Oncol* 2003; 21:1015-21.
65. Abrial C, leheurteur M, Cabrespine A. Does survival increase in metastatic breast cancer with recently available anticancer drugs? *Oncol Res* 2006; 15: 431 – 9.
66. Seidman H, Mushinski M, Gelb S. Probability of eventually developing or dying of cancer, United States, CA 2004.
67. Berruti A, Bitossi R, Bottini P, Nuzzo F, Castiglione C, Dogliotti B. Time to Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Epirubicin Is Not Improved by the Addition of Either Cisplatin or Lonidamine: Final Results of a Phase III Study With a Factorial Design. *J Clin Oncol* 2002; 20(20):4150-9.
68. Mauri D, Polyzos N, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis J. Multiple-Treatments Meta-analysis of Chemotherapy and Targeted Therapies in Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(24): 1780 – 91.
69. Brown P, Cart S. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Onc* 2009; 20(3):460–4.
70. Livingston PO, Wong GH, Adluri S, Tao Y, Padavan M. Improved survival in stage II melanoma patients with GM2 antibodies: A randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 Ganglioside. *J Clin Oncol* 1994; 12:1036-44.

Anexo #1. Escala de ECOG (Grupo Cooperativo de Oncología del Este).

Escala de ECOG		Escala de Karnofsky	
Grados	Descripciones	Porcentaje	Descripciones
0	Capáz de llevar a cabo una actividad física normal sin restricciones	100	Normal. No presenta síntomas o signos de enfermedad
		90	Capáz de una actividad normal, ligeros síntomas o signos de enfermedad
1	Sintomático, pero ambulatorio. Restricción en actividades físicas vigorosas, pero ambulatorio y capáz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria.	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas o signos de enfermedad
		70	Puede cuidar de si mismo. Incapáz de desarrollar una actividad o trabajos productivos normales.
2	En cama menos del 50 % del tiempo. Ambulatorio y capáz de valerse por si mismo, pero incapáz de trabajar. Mas del 50 % del tiempo de vigilia, fuera de la cama.	60	Precisa ocasionalmente asistencia, pero es capáz de atender por si mismo a la mayor parte de sus propias necesidades
		50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
3	Capáz de realizar sus cuidados personales, pero más del 50 % del tiempo confinado a la cama o silla	40	Incapacidad. Encamado. Requiere asistencia y cuidados especiales
		30	Grave incapacidad. Estado severo. La muerte no es inminente. Requiere hospitalización
4	Completamente incapáz de realizar ningún esfuerzo, confinado totalmente a la cama.	20	Estado grave. Intenso tratamiento de sostén. Requiere hospitalización.
		10	Estado muy grave (moribundo). Proceso fatal que progresa rápidamente
5	Fallecido	0	Fallecido