

TERAPIA BIOLÓGICA EN CÁNCER DE MAMA

CONCEPTOS BÁSICOS

ANA CECILIA CONTRERAS C

ONCÓLOGO MÉDICO - HEMATÓLOGO

Los fármacos antineoplásicos actúan básicamente sobre la célula en división afectando la síntesis de ADN. Tienen múltiples mecanismos de acción y de acuerdo a esto se clasifican en: antimetabolitos, antibióticos, agentes alquilantes, complejos de platino, fijadores de la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa y terapia hormonal.

La terapia hormonal también pudiera incluirse en la serie de moléculas dirigidas a blancos específicos, sus efectos deletéreos son diferentes a los ocasionados por la quimioterapia convencional. Los citotóxicos (quimioterapia antineoplásica) afectan a células no tumorales, en especial aquellas con mayor tasa de replicación: epitelios, médula ósea y células germinales. Su objetivo es la destrucción de la célula tumoral vía la alteración del ADN o de los microtúbulos.

La terapia biológica consiste en dirigir el tratamiento a blancos específicos. El propósito es afectar la célula maligna a través de la intervención de mecanismos o vías imprescindibles para su reproducción, migración y metástasis.

Cada célula tiene su membrana celular, sus receptores transmembrana y el núcleo.

Los receptores tienen dominios extracelular e intracelular (dominio tirosinaquinasa) y ligandos específicos para cada dominio. Existe una serie de señales desde la membrana hasta el núcleo donde se activa la transcripción de genes en respuesta a las señales recibidas y la progresión en el ciclo celular. Una vez que se ha formado un dímero e internalizados los receptores se autofosforila el dominio intracelular de la tirosina quinasa (TK) y se activan varias vías de transducción de señales intracelulares:

Ras-Raf-MAPK: Proliferación

PI3K-AKT-mTOR: Regula ciclo celular y supervivencia

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

1. Terapia endocrina dirigida
2. Receptores HER2, HER1 (EGFR) y HER
3. Agentes antiangiogénicos
4. Otros: vía PI3K/AKT, RAS/RAF/MEK/ERK

TERAPIA ENDOCRINA DIRIGIDA

El factor más importante para la determinación de la respuesta endocrina es la expresión de receptores hormonales (RH) en las células cancerosas. Los tumores que no expresan estos receptores no tienen capacidad para responder a terapias endocrinas y además exhiben resistencia “*de novo*”.

La biología molecular de los RH es muy

Recibido: 15/06/2008 Revisado: 23/06/2008

Aceptado para publicación: 30/06/2008

Correspondencia: Dra. Ana Cecilia Contreras. Centro Médico Dr. Rafael Guerra M. Torre D (anexo) piso 5. Cons 50 Urbanización Catedral Valencia Estado Carabobo. Teléfono: (241)8584858

E-mail: anacce@cantv.net

compleja y varios aspectos diferentes a la simple expresión de niveles adecuados de receptores determinan la sensibilidad endocrina inicial en la célula tumoral.

TAMOXIFEN

Antiestrógeno que actúa bloqueando la unión del estrógeno a su receptor (RE). El complejo Tamoxifen+RE impide la transcripción genética, la síntesis de ADN, el crecimiento celular y el incremento de factores de crecimiento implicados en la proliferación celular. Un metanálisis mostró su eficacia en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en premenopáusicas y posmenopáusicas, receptores positivos y estadios iniciales, independientemente de la edad y del compromiso linfático⁽¹⁾.

INHIBIDORES DE AROMATASA (IA)

Se trata de potentes inhibidores o inactivadores de la enzima aromatasa, encargada de transformar el andrógeno en estrógeno. En la posmenopausia la mayor parte del estrógeno circulante proviene de la conversión de los andrógenos de la glándula suprarrenal, proceso mediado por la enzima aromatasa. Si inhibimos esta enzima lograremos la deprivación de estrógenos, lo cual es beneficioso pues ellos promueven el crecimiento de la célula tumoral. Sobre la base de esta premisa se iniciaron investigaciones las cuales condujeron a la creación de los agentes antiaromatasa: anastrozol, letrozol y exemestane. Ellos inhiben la enzima aromatasa en un rango entre 95 % y 98 %. Han demostrado ser más eficaces que tamoxifen en posmenopáusicas, receptores hormonales positivos con cáncer de mama en etapa inicial, avanzada y metastásica⁽²⁾. Se recomienda su inclusión en la terapia hormonal adyuvante de estas pacientes posmenopáusicas con receptores positivos, de inicio o después del tamoxifen (*ASCO Technology Assessment 2004*)⁽³⁾.

Los estudios ATAC y BIG 1-98 demostraron

que el anastrozol y letrozol, respectivamente administrados de inicio y durante cinco años reducen la recurrencia si se comparan con el uso de tamoxifen^(4,5). La ventaja de la secuencia de tamoxifen (dos a tres años) → exemestane (dos a tres años) sobre tamoxifen por cinco años ha sido demostrada por el *Intergroup Exemestane Study* (IES)⁽⁶⁾. El beneficio de la secuencia tamoxifen → anastrozol comparada con tamoxifen sólo durante cinco años, se comprobó en un metanálisis que incluye tres ensayos⁽⁷⁾. La adyuvancia extendida con agentes antiaromatasa, cinco años con tamoxifen, seguidos de cinco años con letrozol o con exemestane mostró la eficacia de estos fármacos comparados con tamoxifen^(8,9).

No se conoce la duración óptima del tratamiento con IA ni la ventaja comparativa en cuanto a eficacia entre los tres agentes.

FULVESTRANT

Nuevo antagonista selectivo de receptores de estrógeno cuyo mecanismo de acción consiste en unirse al receptor y degradarlo; carece de propiedades como agonista estrogénico. Aprobado para cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo y tan efectivo como tamoxifen y anastrozol⁽¹⁰⁾. Activo en enfermedad HER2+ y pacientes previamente tratadas con inhibidores de aromatasa⁽¹¹⁾.

Estrategias con altas dosis de fulvestrant se están evaluando en ensayos clínicos aleatorizados⁽¹²⁾. Las combinaciones con agentes antiaromatasa y terapias dirigidas son opciones atractivas que se evalúan en ensayos en proceso.

ANÁLOGOS DE LH-RH

En las pre menopáusicas la principal fuente de estrógenos es el ovario. Actualmente se dispone de uso de análogos de LHRH (Gn-RH), para suprimir las gonadotropinas hipofisarias, y, en consecuencia, la secreción de estrógenos por el ovario. Existe evidencia de la actividad de

estos compuestos en premenopáusicas receptores hormonales positivos en etapas iniciales de la enfermedad⁽¹³⁾. La estrategia de incorporar estos fármacos al tamoxifen, con o sin quimioterapia ha dado interesantes resultados. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer el papel de la supresión ovárica⁽¹⁴⁾.

Mención aparte merecen los bifosfonatos, inhibidores de la resorción ósea mediada por el osteoclasto. Han mostrado efectos antitumorales en modelos preclínicos: inhiben la angiogénesis, estimulan los linfocitos T, inducen la apoptosis e incrementan la actividad de las drogas antineoplásicas⁽¹⁵⁾.

El ácido zoledrónico, bifosfonato usado para metástasis óseas y osteoporosis, mostró un beneficio significativo en un estudio realizado a 1 803 pacientes pre menopáusicas en etapas tempranas de la enfermedad. Después de la cirugía para el tumor primario recibieron análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (goserelin) para suprimir la función ovárica en combinación con tamoxifen o con anastrozol. Un grupo de pacientes de cada rama se trató con ácido zoledrónico durante tres años y mostraron incremento en 36 % en la sobrevida libre de enfermedad. Este sería el primer estudio que traduce la actividad antitumoral del bifosfonato en beneficio clínico⁽¹⁶⁾.

RECEPTORES HER2, HER1 (EGFR) Y HER

La activación de estos factores transmembrana produce crecimiento y progresión al inducir: proliferación celular, angiogénesis, movilidad celular e inhibición de apoptosis.

Los tratamientos dirigidos selectivamente a esta familia de receptores pueden actuar en el dominio extracelular como anticuerpos monoclonales (cetuximab, trastuzumab y pertuzumab) o inhibir la tirosina quinasa (dominio intracelular): lapatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib o sorafenib. Algunas de estas nuevas moléculas han impactado radicalmente

el tratamiento del cáncer de mama.

TRASTUZUMAB

Es un fármaco que actúa sobre el HER2, receptor de membrana en la superficie de la célula, se encuentra alterado en 25 %-30 % de mujeres con cáncer de mama. Se une al receptor y evita su activación impidiendo la estimulación de la proliferación y del crecimiento celular. Trastuzumab ha sido aprobado en pacientes con cáncer metastásico de mama y ha cambiado la historia natural de la enfermedad en adyuvancia⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Una gran proporción de pacientes desarrollan resistencia a trastuzumab y no conocemos con exactitud los mecanismos involucrados en este proceso⁽²⁰⁾.

Está en desarrollo un protocolo del BIG *Intergroup* cuyo objetivo es reclutar 8 000 pacientes en 50 países para establecer la diferencia entre trastuzumab y lapatinib, solos, en combinación y en modo secuencial en pacientes con cáncer de mama primario HER2/ErbB2 positivo⁽²¹⁾.

LAPATINIB

Esta molécula inhibe reversiblemente el HER2 (ErbB2) y el dominio tirosina quinasa del EGFR (Her1); es activo predominantemente contra células de cáncer de mama con expresión positiva de HER2 y contra tumores que han progresado bajo terapia con trastuzumab⁽²²⁾, siendo en este caso el tratamiento de elección. Activo en cáncer de mama avanzado en combinación con capecitabina⁽²³⁾. Evidencia reciente ha demostrado su actividad en pacientes con metástasis cerebrales⁽²⁴⁾.

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS (BEVACIZUMAB)

Angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos es un mecanismo esencial para el crecimiento, invasión y metástasis. El principal mediador de la

neoformación vascular es el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) presente en pacientes con cáncer de mama. La presencia de este factor confiere a las pacientes un pobre pronóstico en cuanto a sobrevida. Varios enfoques se han usado para enfrentar este problema, agentes biológicos dirigidos al ligando como el anticuerpo bevacizumab y la molécula recombinante VEGF Trap. Las pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina quinasa tienen especificidad para el receptor del VEGF. La acción contra el receptor o ligando a través de los ribonucleótidos antisentido o ribozimas puede también alterar la progresión tumoral.

El anticuerpo monoclonal humanizado Bevacizumab específico para VEGF-A, ha demostrado eficacias clínicas en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas previamente con quimioterapia. Pacientes con cáncer de mama y recurrencia local o con metástasis se sometieron al esquema Paclitaxel vs. Paclitaxel + Bevacizumab en primera línea. El grupo que recibió el antiangiogénico obtuvo el beneficio de una sobrevida libre de progresión significativamente superior comparado con las que recibieron paclitaxel solo⁽²⁵⁾.

También se han estudiado Inhibidores de tirosina quinasa con propiedades antiangiogénicas en pacientes con cáncer de mama avanzado refractarios a quimioterapia, como el Sunitinib, dirigido al VEGFR y PDGFR, con tasa de respuesta entre 10 % -15 %⁽²⁶⁾.

Otros inhibidores de tirosina quinasa como el sorafenib, están siendo evaluados⁽²⁷⁾.

VÍA PI3K/AKT - VÍA RAS/RAF/MEK/ERK

Las proteínas Ras y B-Raf frecuentemente están mutadas en cáncer humano. La vía Ras/Raf/MEK/ERK juega un rol crítico en la transmisión de señales desde los receptores de factores de crecimiento hasta el núcleo para regular la expresión genética. La vía Ras/Raf/MEK/ERK interactúa con otras proteínas de señalización (PI3K/PTEN/Akt) para regular el

crecimiento celular.

El gen BRCA1 (reparador de daños en el ADN), desactiva el PTEN (vía PI3K/PTEN/Akt) desencadenando la cascada de señales que facilitan el desarrollo de las células tumorales mamarias. Al parecer la supresión de la función del PTEN altera la sensibilidad de los pacientes con cáncer de mama a la quimioterapia y terapia dirigida⁽²⁸⁾.

INHIBIDORES DE FARNESILTRANSFERASA

El oncogén RAS codifica una proteína que se localiza en la cara interna de la membrana plasmática. Para que este anclaje sea posible RAS debe unirse a un grupo farnesilo y para este paso es esencial la presencia de la enzima farnesiltransferasa. La forma activa de RAS interactúa con moléculas efectoras tales como Raf y PI-3K.

Dado el requerimiento de la actividad FTasa para la función de Ras, se han desarrollado compuestos con capacidad para inhibir la enzima farnesil-transferasa (FTIs). Estos agentes son capaces de inhibir la proliferación de células malignas *in vitro* e *in vivo* (con o sin mutación de *ras*). Una observación que apoya adicionalmente el desarrollo de inhibidores de farnesil-transferasa en cáncer de mama es el hecho de que los tumores infiltrantes de mama presentan una actividad farnesil-transferasa significativamente superior al tejido mamario normal⁽²⁹⁾.

NUEVAS COMBINACIONES

PERTUZUMAB CON TRASTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que previene la dimerización del receptor, inhibidor potente de las vías de señalización mediadas por HER, activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Se ha combinado con trastuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con

progresión de enfermedad durante el tratamiento con trastuzumab. La combinación resultó activa y bien tolerada por los pacientes⁽³⁰⁾.

PAZOPANIB CON LAPATINIB

Pazopanib, un inhibidor oral de tirosina quinasa con actividad sobre VEGFR, PDGFR y c-Kit se está comparando en combinación con lapatinib, versus lapatinib sólo en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores presentan expresión positiva de HER2⁽³¹⁾.

EVEROLIMUS (INHIBIDOR DE MTOR) CON LETROZOL

La quinasa mTOR interviene en los procesos de crecimiento y proliferación celular, regulado por la vía PI3K/Akt. Mutaciones de PTEN y PI3K activan a mTOR de forma constante provocando la translación de ARNm y la parada del ciclo celular. La inhibición de mTOR tiene efectos antiangiogénicos. En investigación clínica en oncología mencionaremos cuatro inhibidores de mTOR: sirolimus, everolimus, temsirolimus y AP23537. RAD001 (everolimus) y el agente antiaromatasa letrozol inhiben sinérgicamente la proliferación del tumor, incrementándose la eficacia del letrozol en pacientes con receptores hormonales positivos⁽³²⁾.

SUNITINIB Y DOCETAXEL

El sunitinib es un inhibidor tirosina quinasa dirigido a varios blancos: VEGFRs, PDGFRs, KIT, FLT3 and RET. Docetaxel es un inhibidor antimetabólico muy activo en cáncer de mama. El tratamiento con estos dos fármacos en forma secuencial es un ejemplo de la investigación combinada entre un citotóxico y una terapia dirigida a blancos específicos. No se encontró interacción entre estas drogas y el perfil de seguridad resultó manejable en estas pacientes con cáncer de mama avanzado⁽³³⁾.

BEVACIZUMAB Y DOCETAXEL

La asociación de bevacizumab al taxano docetaxel en primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico (Estudio AVADO), mostró mejoría significativa en supervivencia libre de progresión en el grupo que recibió la combinación comparado con docetaxel como monoterapia. La cifra de reducción de riesgo de progresión de enfermedad alcanzó hasta 28% en el grupo que recibió dosis altas del anticuerpo⁽³⁴⁾.

CONCLUSIONES

La terapia dirigida actúa contra blancos o mecanismos específicos cuyo papel es crítico en la tumor génesis.

El anti-estrógeno tamoxifen es importante en el tratamiento de las pacientes con receptores hormonales positivos.

Los inhibidores de aromatasa han demostrado superioridad frente al tamoxifen en pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, en etapas iniciales de la enfermedad y en etapas avanzadas.

El fulvestrant, antiestrógeno indicado en cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, ha resultado tan efectivo como el tamoxifen y anastrozol. Activo en enfermedad HER2+ y en pacientes previamente tratadas con inhibidores de aromatasa.

El papel de la supresión ovárica con análogos LHRH no está claramente definido y se requieren más estudios.

Las premenopáusicas con terapia endocrina y ácido zoledrónico asociado al tratamiento tienen menor probabilidad de recurrencia (ABCSG-12).

Trastuzumab es activo en enfermedad metastásica HER2+ y su eficacia ha cambiado la historia natural de la enfermedad en adyuvancia.

Lapatinib está indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico resistentes a trastuzumab.

Bevacizumab en combinación con taxanos (paclitaxel y docetaxel) en cáncer de mama metastásico ha demostrado ventaja en la

sobrevida libre de progresión en comparación al taxano como monodroga.

Múltiples combinaciones (quimioterapia + terapia biológica, hormonoterapia + terapia biológica, terapia biológica+ terapia biológica) ofrecen esperanza para estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687- 717.
2. Mauri D, Pavlidis N, Polysos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1285-1291.
3. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):619-629.
4. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. On behalf of the Arimidex, Tamoxifen alone or in combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of Anastrozole and Tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9:45-53.
5. Doughty JC. A review of the BIG results: The Breast International Group 1-98 trial analyses. *The Breast*. 2008;17(Suppl 1):9-14.
6. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 year's tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369:559-570.
7. Jonat W. Meta-analysis of the ARNO95, ABCSG8, and ITA trials: Switching from tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early-stage breast cancer; 28th SABCS, Dec 2005, San Antonio, Texas (EE.UU).
8. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(17):1262- 1271.
9. Mamounas EP, Jeong J, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: Intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1965-1971.
10. Pery L, Paridaens R, Hawle H, Zaman K, Nole F, Wildiers H, et al. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: Final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00). *Ann Oncol*. 2007;18:64-69.
11. Robertson JF, Steger GG, Neven P, Barni S. Fulvestrant in the treatment of HER2-positive advanced breast cancer (ABC). ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting edition) *J Clin Oncol*. 2007;(25)18S:1061.
12. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex®). How to make a good drug better. *The Oncologist*. 2007;(12):774-784.
13. Houghton J, Baum M, Rutqvist L, Nordenskjold B, Nicolucci A, Sawyer W. ABCSG 05 (9), INT 0101 (10), ZIPP Combined Analysis The ZIPP Trial of Adjuvant 'Zoladex' in premenopausal patients with early breast cancer: An update at five years. Program/proceedings - American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2000;19:93a, Abstract 359.
14. Wolff AC, Davidson NE. Still waiting after 110 years: The optimal use of ovarian ablation as adjuvant therapy

- for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4949-4951.
15. Mundy GR. Metastases to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:584-593.
 16. Gnant M. Zoledronic Acid added to endocrine therapy improves outcome for premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26 abstract (15S).
 17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
 18. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
 19. Slamon D. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006.
 20. Nahta R, Esteva F. HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res*. 2006;8(6):215.
 21. Piccart MJ, Perez EA. ALTO (Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimization) Study; BIG 2-06/N063D. Disponible en: URL: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EGF106708>.
 22. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006;66:1630-1639.
 23. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355; 2733-2743.
 24. Kaufman B, Wetzen R, Goldfarb AI. A single-institution experience from de lapatinib expanded access program: Effect of lapatinib and capecitabine combination therapy on CNS metastases in patients with ErbB2+metastatic breast cancer. 6ª Europea Conferencia de Cáncer de Mama. 2008; Poster: abstract #419.
 25. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab vs. Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2666-2676.
 26. Miller KD, Burstein HJ, Elias AD. Phase II study of SU11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94(Suppl 1):61(abstract 1066).
 27. Bianchi GV, Loibl S, Zamagni C. Phase II multicenter trial of sorafenib in the treatment of patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Symposium*. 2007.
 28. Steelman LS, Navolanic PM, Sokolosky ML. Suppression of PTEN function increases breast cancer chemotherapeutic drug resistance while conferring sensitivity to mTOR inhibitors. *Oncogene*. 2008;10:1833-2865.
 29. Albanell J, Rojo F, Sonnichsen D. Elevated farnesyltransferase activity in chemo-naive breast cancer tissue as compared to normal surrounding tissue. *Proceedings of the American Association Cancer Research*. 2001; 42:2634.
 30. Baselga J, Cameron D, Miles D, Verma S, Climent M, Ross G, et al. The objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P). A HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in the patients (pts) with has HER2-positive metastatic breast cancer, (MBC) which has progressed during treatment with T. *J Clin Oncol*. 2007;25:1004.
 31. SK Clinical Trials, MD. Pazopanib plus Lapatinib compared to Lapatinib alone in subjects with advanced or metastatic breast cancer. Disponible en: URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00347919>.
 32. Baselga J, van Dam PA, Greil R. Improved clinical and cell cycle response with an mTOR inhibitor, daily oral RAD001 (everolimus) plus letrozole versus placebo plus letrozole in a randomized phase II neoadjuvant trial in ER+ breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:abstract 530).
 33. Mariani G, Cardoso F, Besse-Hammer T. Sequential administration of sunitinib (SU) and docetaxel (D) in women with advanced breast cancer (ABC): An exploratory evaluation. *J Clin Oncol*. 2008;26:abstract 14534.
 34. Miles D. "Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of bevacizumab (BV) with edocetaxel (D) or docetaxel with placebo (PL) as first-line therapy for patients wit locally recurrent or metastatic berast cancer (mBC): AVADO" ASCO Meeting 2008; Abstract LBA1011.