

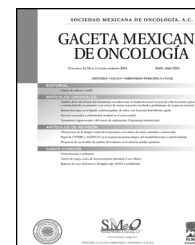


ELSEVIER



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR)



Iván Romarico González Espinoza^a, Cynthia Villarreal Garza^b,
Oscar Alfredo Juárez León^c, Luis Alfonso Adel Álvarez^d, Juan Carlos Cruz López^e
y Eduardo Téllez Bernal^{e,*}

^a Área de Oncología Médica, Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, México

^b Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México Distrito Federal, México

^c Hospital Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), Puebla, México

^d Área de Oncología Médica, Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México

^e Área de Oncología Médica del Hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de Puebla, Puebla, México

Recibido el 4 de marzo de 2015; aceptado el 31 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Resistencia
endocrina;
Everolimus;
Inhibidores de mTOR;
Temsolimus

Resumen Se sabe que, a nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de enfermedad neoplásica que se diagnostica con mayor frecuencia y la principal causa de mortalidad en mujeres. Diversos estudios han demostrado que la mayoría de estos tumores son positivos a los receptores de estrógeno y/o progesterona, los cuales representan un riesgo constante de recurrencia tardía. La hormonoterapia ha sido el primer tratamiento sistémico que ha comprobado su eficacia en pacientes que expresan receptores hormonales positivos. Hasta hace pocos años, el tamoxifeno y la supresión ovárica eran las mejores terapias hormonales de las que se disponía tanto en el entorno de adyuvancia como en casos avanzados. Los inhibidores de la aromatasas, así como los nuevos inhibidores de la vía de señalización de mTOR, han generado un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama al mejorar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad en estas pacientes. En esta revisión se lleva a cabo un repaso de dichos tratamientos y los estudios que los han respaldado, así como de sus posibles efectos adversos.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.tellezb@gmail.com (E. Téllez Bernal).

KEYWORDS

Breast cancer;
Endocrine resistance;
Everolimus;
mTOR inhibitors;
Temsirrolimus

Hormonal receptor positive breast cancer: Adjuvant treatment, first line in metastatic cancer and new strategies (mTOR inhibition)

Abstract Breast cancer is known to be the most commonly diagnosed malignancy and the main cause of death in women worldwide. Several studies have demonstrated that most these cancers are positive for estrogen and/or progesterone receptors, which represent a constant risk for late recurrence. Hormone therapy has been the first systemic treatment that has proven to be effective in patients who express positive hormone receptors. Until recent years, tamoxifen and ovarian suppression were the best hormone therapies available both for adjuvance and advanced disease. Aromatase inhibitors, as well as the new mTOR pathway inhibitors, have driven an important advance in the treatment of breast cancer by improving survival and disease-free interval for these patients. In this article, we make a review of these treatments and the studies that have supported them, as well as their potential adverse effects.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada y la causa principal de mortalidad oncológica en mujeres¹. En 2012, se esperaba que aproximadamente 230,000 casos serían diagnosticados en los EE. UU. y que 40,000 pacientes morirían por esta enfermedad². De todos los casos de CM invasivo, aproximadamente 3 cuartos son positivos a los receptores de estrógenos (RE) y/o progesterona (RP)³. Información recolectada por el programa SEER entre 1980 y 2008 sugería que la incidencia de CM negativo a los RE y/o RP estaba disminuyendo, en tanto que la incidencia de casos de enfermedad con positividad a RE/RP se estaba incrementando⁴. El comportamiento de la enfermedad positiva a los receptores hormonales (RH+, receptores hormonales-positivos) es diferente del de aquella con receptores hormonales negativos (RH-, receptores hormonales-negativos) en cuanto a su agresividad (sobre todo en cuanto a la evolución de la enfermedad y el tiempo y sitio de recurrencia). Las pacientes con tumores RH-positivos experimentan durante su vida un riesgo constante de recurrencia tardía, así como de muerte relacionada con cáncer^{5,6}. En las pacientes con CM RH-positivo tratadas con tamoxifeno (TAM) por 5 años, más de la mitad de todas las recurrencias ocurren entre 6 y 15 años tras el diagnóstico⁷. Para poder reducir la morbimortalidad del CM con RH-positivos, deberán concretarse estrategias a fin de confrontar el reto. Esta revisión se centrará en la última evidencia científica en el manejo del CM RH-positivo en el contexto adyuvante y en el de terapia endocrina de primera línea en el entorno de CM avanzado.

Terapia endocrina para cáncer de mama positivo a receptores hormonales incipiente en mujeres posmenopáusicas (tabla 1)

El propósito de la terapia endocrina adyuvante consiste en prevenir que las células del CM reciban una estimulación endógena por el estrógeno. La información actual respalda

la eficacia de la terapia endocrina en el contexto adyuvante para pacientes con CM RE-positivo incipiente.

En primer lugar, una actualización reciente de la revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorizados del Grupo Colaborativo de Ensayos de Cáncer de Mama Incipiente (EBCTCG – *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*) demostró que el uso de TAM adyuvante se asoció a una reducción del 39% en el índice de recurrencia anual de la enfermedad y a un 31% de disminución en la mortalidad anual por CM en las pacientes con CM RH-positivo incipiente⁷. Este efecto positivo es independiente del uso de quimioterapia, de la edad de la paciente, del estado menopáusico o del estado de afectación de los ganglios linfáticos axilares. Inicialmente, estos hallazgos lo convirtieron en un tratamiento de referencia para esta población de pacientes. Este fármaco se mantiene como una opción terapéutica endocrina adyuvante para mujeres posmenopáusicas con bajo riesgo de recurrencia y su uso es respaldado por algunas guías de tratamiento internacionales^{8,9}. Además, el uso de 5 años de TAM tiene un efecto definitivo y altamente significativo solo para las mujeres que tienen RE positivos o enfermedad con RE desconocidos con una reducción relativa de aproximadamente un 39% en la incidencia de CM contralateral (HR 0.61 [IC 95%: 0.50-0.73])⁴. En cuanto a la duración óptima del tratamiento con TAM, si bien existía cierta controversia respecto a las ventajas de los esquemas de 2 contra 5 años de TAM, ahora se sabe bien que la duración de TAM que parece ser más efectiva en la reducción de la recurrencia y muerte, así como la mejor tolerada en el CM RH-positivo y que ha sido señalada como la duración convencional del tratamiento es 5 años^{10,11}.

Sin embargo, con el advenimiento de los inhibidores de la aromatasas (IA) no esteroideos anastrozol y letrozol, así como del IA esteroideo exemestano, los tratamientos de referencia han ido evolucionando. Los IA han demostrado una actividad superior frente a TAM en el tratamiento endocrino adyuvante de pacientes posmenopáusicas con CM RH-positivo. Estos fármacos han sido evaluados en diferentes escenarios endocrinos: como primera línea de tratamiento, cambio a un IA tras 2-3 años con TAM o terapia secuencial tras 5 años de TAM.

Tabla 1 Terapia endocrina para CM RH-positivo temprano

Diseño	Autores	Ensayo clínico	Fármacos	Seguimiento (meses)	SLE: HR (valor de p)	SG HR (valor de p)
Primera línea	Forbes et al., 2008	ATAC	Anastrozol vs. tamoxifeno	120	0.91 (p=0.04)	0.95 (p=0.4)
	Mouridsen et al., 2008	BIG 1-98	Letrozol vs. tamoxifeno	76	0.88 (p=0.03)	0.87 (p=0.08)
	Dowsett et al., 2010	Metanálisis (ATAC y BIG 1-98) cohorte 1	Inhibidores de la aromatasas vs. tamoxifeno	69.6	0.769 (p < 0.00001)	0.94 (p > 0.1)
Cambio	Coombes et al., 2007	IES	Tamoxifeno a exemestano vs. tamoxifeno	56	0.76 (p=0.0001)	0.85 (p=0.08)
	Boccardo et al., 2006	ITA	Tamoxifeno a anastrozol vs. tamoxifeno	64	0.57 (p=0.005)	0.56 (p=0.1)
	Jonat et al., 2006	Metanálisis (ABCSG-8/ARNO 95/ITA)	Tamoxifeno a anastrozol vs. tamoxifeno	30	0.59 (p < 0.0001)	0.71 (p=0.04)
	Kaufmann et al., 2007	ARNO 95	Tamoxifeno a anastrozol vs. tamoxifeno	30.1	0.66 (p=0.049)	0.53 (p=0.045)
Secuencial	Mouridsen et al., 2008	BIG 1-98	Tamoxifeno/letrozol vs. letrozol vs. letrozol/tamoxifeno	71	1.05 (p=NR) 0.96 (p=NR)	1.13 (p=NR) 0.90 (p=NR)
	Rea et al., 2009	TEAM	Tamoxifeno/exemestano vs. Exemestano	61	0.97 (p=0.60)	1 (p=0.999)
	Jakesz et al., 2008	ABCSG 8	Tamoxifeno/anastrozol vs. Tamoxifeno	72	0.85 (p=0.67)	0.78 (p=0.32)
	Dowsett et al., 2010	Metanálisis Cohorte 2	Tamoxifeno/Al vs. tamoxifeno	46.8	0.71 (p < 0.00001)	0.78 (p=0.02)
Extendido	Goss et al., 2007	NCIC CTG MA.17	Tamoxifeno/letrozol vs. tamoxifeno/Placebo	64	0.68 (p ≤ 0.001)	0.98 (p=0.853)
	Jakesz et al., 2007	ABCSG-6a	Tamoxifeno/anastrozol vs. tamoxifeno/Placebo	62.3	0.62 (p=0.031)	0.89 (p=0.570)
	Mamounas et al., 2008	NSABP B-33	Tamoxifeno/exemestano vs. tamoxifeno/Placebo	30	0.68 (p=0.07)	NR
	Davies et al., 2005	ATLAS	Tamoxifeno X 10 a vs. tamoxifeno X 5 a	74.4	0.90 (p=0.02)	0.99 (p=0.8)
	Gray et al., 2008	aTToM	Tamoxifeno X 10 a vs. tamoxifeno X 5 a	50.4	0.94 (p=0.4)	NR
	Fisher et al., 2001	NSABP B-14	Tamoxifeno X 10 a vs. tamoxifeno X 5 a	84	1.4 (p=0.03)	1.5 (p=0.07)

ABCSG-6a: *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 6a*; ABCSG-8: *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study*; ARNO 95: *Anastrozole-Nonaldex trial*; ATAC: *arimidex, tamoxifeno, solo o en combinación*; ATLAS: *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter*; aTToM: *Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More*; BIG 1-98: *Breast International Group 1-98*; CM: *cáncer de mama*; HR: *hazard ratio*; IES: *Intergroup Exemestane Study*; ITA: *Italian Tamoxifen Anastrozole*; NCIC CTG MA 17: *National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group MA.17 trial*; NR: *no reportado*; NSABP-B-14: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 trial*; NSABP-B-33: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial*; RH: *receptor hormonal*; SG: *supervivencia global*; SLE: *supervivencia libre de enfermedad*; TEAM: *Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre trial*.

Los ensayos ATAC⁵⁻⁷ y *Breast International Group* (BIG) 1-98⁸⁻¹⁰ han explorado el papel de 2 diferentes IA, anastrozol y letrozol, respectivamente, como terapia inicial o de primera línea en comparación con TAM. Estos ensayos han confirmado la superioridad de los IA en el entorno adyuvante, con una mejora en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), pero sin diferencias significativas en términos de supervivencia global (SG). Un metanálisis de datos de ATAC y BIG 1-98 demostró que, al cabo de 5 años de tratamiento, las mujeres asignadas aleatoriamente a IA en comparación con las mujeres asignadas a TAM experimentaron un 2.7% menos de recurrencia y una reducción no significativa en la mortalidad por CM¹². Cabe señalar que en el análisis más reciente del ensayo ATAC se demostró que las diferencias absolutas en el tiempo hasta la recurrencia no solo fueron favorables a anastrozol frente a TAM, sino que también se incrementaron con el tiempo (diferencias absolutas en el tiempo hasta la recurrencia: 2.7% a 5 años y 4.3% a 10 años), en tanto que los índices de recurrencia permanecieron significativamente más bajos con anastrozol que con TAM después de completar el tratamiento¹³.

En las estrategias de cambio, después de 2-3 años de TAM, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a la administración de un IA o a continuar el tratamiento con TAM. El *Intergroup Exemestane Study* (estudio IES)^{14,15}, el *Italian Tamoxifen Anastrozole trial* (ensayo ITA)¹⁶ y el análisis combinado de los estudios *Anastrozole-Novaldex trial* (ARNO 95) y *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study* (ABCSG-8)¹⁷, han demostrado una ventaja en términos de SLE en las pacientes que cambiaron a IA después de TAM. Un metanálisis de 3 de dichos ensayos (ARNO-95, ABCSG-8 e ITA) confirmó que entre las pacientes que cambiaron a anastrozol, en comparación con aquellas que permanecieron con TAM, se observaron tasas inferiores de recurrencia de la enfermedad y muerte, lo cual derivó en mejoras significativas en la SLE ($p < 0.0001$), la supervivencia libre de eventos ($p < 0.0001$), la supervivencia libre de recurrencia distante ($p = 0.002$) y la SG ($p = 0.04$)¹⁸.

Dos ensayos han evaluado directamente la terapia inicial con IA frente al tratamiento secuencial: los estudios BIG 1-98⁸ y *Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre trial* (TEAM)¹⁹, demostrando la equivalencia entre ambas estrategias.

Varios ensayos han examinado la eficacia del tratamiento adyuvante extendido más allá de los 5 años de duración. Estos han incluido el tratamiento extendido con TAM o un IA por más de 5 años o el tratamiento secuencial con un IA en mujeres que se encontraban libres de enfermedad al cabo de 5 años de tratamiento con TAM. Los estudios *Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter trial* (ATLAS)²⁰ y el *Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More* (aTTom)²¹ demostraron una recurrencia inferior entre las mujeres que continuaron con TAM (aunque en el último, la diferencia no fue significativa). Sin embargo, un estudio más reciente (NSABP B-14) no encontró beneficio con el tratamiento extendido con IA después de TAM, en tanto que el estudio NCIC-CTG MA.17^{22,23} y el ensayo ABCSG-6a²⁴ demostraron un decremento estadísticamente significativo en el riesgo de recurrencia en comparación con las mujeres que no recibieron más tratamiento. El ensayo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-42 puede proporcionar información adicional acerca de la duración del

tratamiento con IA después de la administración inicial de TAM²⁵.

En conclusión, con respecto a la terapia adyuvante hormonal, los diversos estudios son consistentes en demostrar que el uso de un IA de tercera generación en mujeres posmenopáusicas con CM RH-positivo disminuye el riesgo de recurrencia, incluida la recurrencia ipsilateral de neoplasias de mama, CM contralateral y enfermedad metastásica distante, en comparación con TAM solo cuando el IA es utilizado como terapia adyuvante inicial, terapia secuencial o tratamiento extendido. Por lo tanto, las guías de tratamiento internacionales recomiendan que las mujeres posmenopáusicas con CM incipiente reciban un IA como terapia adyuvante inicial, secuencial con TAM, o como terapia extendida en situaciones en las que el tratamiento endocrino está indicado²⁶⁻²⁸. En las mujeres posmenopáusicas, el uso exclusivo de TAM por 5 años se limita a aquellas que declinan o que presentan alguna contraindicación para el uso de IA.

Terapia endocrina de primera línea para cáncer de mama metastásico (tabla 2)

Inhibidores de la aromatasas

El uso de TAM fue establecido en el tratamiento del CM metastásico (CMM) hormono-sensible con base en la superioridad y duración de su respuesta y su perfil de toxicidad favorable cuando fue comparado en ensayos aleatorizados con estrógenos en dosis altas, andrógenos, progestinas, así como con IA y aminoglutetimida en pacientes posmenopáusicas. La probabilidad de respuesta a TAM es del 65% en los tumores RE- y RP-positivos, del 30% en aquellos RE- o RP-positivos y menos del 5% en los tumores RE- y RP-negativos²⁹. TAM ha sido desplazado recientemente por los IA en el escenario posmenopáusico.

Dos ensayos fase III con enmascaramiento doble compararon TAM frente a anastrozol en el contexto de primera línea para CMM posmenopáusico^{30,31}. Dichos estudios incluyeron a pacientes con RE/RP-positivos o desconocidos y, en el análisis combinado, el IA resultó superior a TAM únicamente en aquellas pacientes con RH-positivos, observándose un beneficio en materia de supervivencia libre de progresión (SLP) (10.7 vs. 6.4 meses). Un tercer ensayo demostró una mejoría significativa en tiempo hasta la progresión de la enfermedad y el tiempo hasta la muerte en el grupo tratado con anastrozol en comparación con el grupo con TAM (18 vs. 7 meses y 17.4 vs. 16 meses, respectivamente).

Solo existe un ensayo fase III, aunque sin enmascaramiento doble, en el que se comparó letrozol frente a TAM en primera línea (tiempo hasta la progresión de la enfermedad: 9.4 vs. 6 meses)³². Un análisis planeado prospectivamente de la población por intención de tratar demostró que letrozol mejoró significativamente la SG en comparación con TAM durante los primeros 24 meses del ensayo. Considerando el exemestano como tratamiento de primera línea en el entorno metastásico, un estudio fase III demostró una SLP superior con TAM (9.9 vs. 5.8 meses); sin embargo, esto no se tradujo en un beneficio en la SLP a largo plazo³³.

Dos metanálisis de ensayos con asignación aleatoria de IA con otra terapia endocrina como tratamiento de primera línea demostraron una SG significativamente superior (riesgo

Tabla 2 Tratamiento de primera línea en CM metastásico RH-positivo

Autores	Ensayo clínico	Fármacos	Seguimiento (meses)	TPP: meses (valor p)	Tasa de respuesta. % (valor p)	Beneficio clínico	SLP meses (valor p)	SG (valor p)
Bonnerre J et al., 2000	TARGET 1 (No EE. UU.)	Anastrozol vs. tamoxifeno	19	8.2 8.3 (p=0.941)	32.9 32.6 (p=0.787)	56.2 55.5 (p=NR)	NR	NR
Nabholtz J M et al., 2000	TARGET 2 (EE. UU.)	Anastrozol vs. tamoxifeno	17.7	11.1 5.6 (p=0.005)	21 17 (p=NR)	59 46 (p=0.0098)	NR	NR
Bonnerre J et al., 2001	Análisis combinado (TARGET 1 y 2)	Anastrozol vs. tamoxifeno	18.2	10.7 6.4 (p=0.022)	29 27 (p=NR)	57.1 52 (p=NR)	NR	NR
Milla S et al., 2003	Ensayo español	Anastrozol vs. tamoxifeno	13	18 7 (p<0.01)	36 26 (p=0.172)	83 56 (p<0.001)	NR	17.4 16 (p=0.003)
Mouridsen H et al., 2007	Ensayo PO25	Letrozol vs. tamoxifeno	32	9.4 6 (p<0.0001)	32 21 (p=0.0002)	NR	NR	34 30 (p=0.53)
Paridaens RJ et al., 2008	EORTC BCCG	Exemestano vs. tamoxifeno	29	NR	46 31 (p=0.005)	NR	9.9 5.8 (p=0.121)	43.3 37.2 (p=0.821)
Mauri D et al., 2006	Metanálisis	IA vs. tamoxifeno	NR	NR	NR	NR	NR	HR 0.87 (AI tercera generación) HR 0.87 (AI tercera generación) HR 0.88 (AI tercera generación) (p=0.001) HR 0.88 (AI tercera generación) (p=0.004)
Gibson L et al., 2009	Metanálisis	IA vs. otra terapia endocrina	NR	NR	NR	HR 0.70 (p=NR)	NR	NR
Robertson FR et al., 2010	FIRST (Fase II)	Fulvestrant vs. anastrozol	16.5	23.4 13.1 (p=0.01)	23.8 21.1 (p=NS)	72.5 67 (p=0.386)	NR	NR

CM: cáncer de mama; Ensayo PO25: letrozol en CM avanzado; el PO25 trial; EORTC BCCG: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group; FIRST: Fulvestrant First-Line Study; HR: hazard ratio; IA: inhibidores de la aromatasa; NR: no reportado; NS: estadísticamente no significativo; RH: receptor hormonal; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TARGET 1 y 2: Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability trial 1 y 2; TPP: tiempo para progresión.

relativo [RR]: 0.89; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.80-0.99), favorable al tratamiento con un IA de tercera generación^{34,35}.

Fulvestrant

Fulvestrant es un antagonista de los RE que no posee efectos agonistas. El *Fulvestrant First-Line Study Comparing Endocrine Treatments* (FIRST) es un estudio fase II que evaluó fulvestrant 500 mg frente a anastrozol como primera línea de tratamiento para CM RH-positivo avanzado³⁶. Fulvestrant 500 mg mejoró el tiempo para progresión (TPP) en comparación con anastrozol (23.4 vs. 13.1 meses), lo cual corresponde a una reducción del 35% en el riesgo de progresión (RR: 0.66; IC del 95%: 0.46-0.92).

Terapia endocrina de segunda línea para cáncer de mama metastásico

Inhibidores de la aromatasa

La ausencia completa de resistencia cruzada entre los IA esteroideos y no esteroideos es respaldada por varios estudios que demostraron beneficio clínico (respuesta objetiva o enfermedad estable por > 24 semanas) con exemestano tras la administración previa de IA no esteroideos³⁷. La secuencia opuesta también fue investigada en pacientes que recibieron exemestano como tratamiento endocrino de primera línea: cuando fueron cruzadas a letrozol (n = 17) o anastrozol (n = 1) al momento de la progresión, el 55.6% obtuvo un beneficio clínico³⁸.

Fulvestrant

Como segunda línea y líneas subsecuentes, fulvestrant (250 mg mensuales, sin dosis inicial de carga) parece ser tan efectivo como anastrozol en pacientes posmenopáusicas con CM avanzado resistente a TAM, sin que se observen diferencias en el TPP o la SG³⁹⁻⁴¹. Fulvestrant (500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y 250 mg mensuales) también ha sido comparado con exemestano en pacientes cuyo CM recurrió tras una terapia previa con IA en el ensayo EFECT⁴². En este estudio tampoco se registraron diferencias significativas entre fulvestrant y exemestano en el TPP o la SG.

Resistencia del cáncer de mama positivo a receptores hormonales contra el tratamiento (mecanismos de resistencia propuestos)

Vía de señalización: mTOR (fig. 1)

El objetivo de rapamicina en los mamíferos (mTOR -*mammalian target of rapamycin*) es una serina/treonina proteína-cinasa que se localiza en la vía de señalización corriente abajo de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/(Akt). La vía de señalización mTOR se encuentra involucrada principalmente en la regulación del crecimiento y la proliferación celular mediante el control de estos procesos a nivel traduccional. Posee 2 mensajeros principales corriente abajo involucrados en el control de la traducción: la cinasa p70 S6 ribosomal (S6K1) y la proteína de unión al factor de iniciación 4E (4E-BP1)⁴³. Ambas proteínas son activadores de la traducción críticos para la biogénesis y traducción riboso-

mal, incluyendo la síntesis de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular. Además de su efecto en la traducción proteica mediado por S6K1 y 4E-BP1, la activación de mTOR deriva en la fosforilación de varios efectores y factores de transcripción corriente abajo, los cuales a su vez ejercen influencia sobre la proliferación y la supervivencia celular y la angiogénesis.

La vía de señalización PI3K/Akt se encuentra desregulada en un gran número de cánceres humanos, lo cual favorece el incremento de la señalización a través de los mecanismos de mTOR⁴⁴. Se han identificado mutaciones en el dominio catalítico de PI3K en el 20-25% de los casos de CM^{44,45}. De manera similar, entre un 15 y un 35% de las pacientes con CM presentan una reducción en la expresión de PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*, eliminado en el cromosoma 10), un inhibidor endógeno de la vía PI3K/AKT⁴⁶.

Papel de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR en la resistencia endocrina en el cáncer de mama

La función clásica de los RE radica en su función nuclear, también referida como actividad genómica, la cual puede alterar la expresión de genes importantes para la función celular normal, la cual puede favorecer el crecimiento y la supervivencia de los tumores. La vía de señalización de los RE también es regulada por receptores de membrana con función tirosina-cinasa, entre ellos el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*), HER2, y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1-R)⁴⁷. Esta activación de los RE por una señalización mediada por receptores de factores de crecimiento es en ocasiones referida como activación de receptores independiente del ligando. Estas cinasas de membrana activan vías de señalización que inducen la fosforilación de los RE, así como de sus coactivadores y correpresores en múltiples sitios para llevar a cabo sus funciones específicas⁴⁸.

La resistencia a la terapia endocrina *de novo* y adquirida es un problema clínico importante en el tratamiento del CM. La evidencia actual sugiere mecanismos diversos, genómicos y no genómicos para la comunicación cruzada en la resistencia endocrina a TAM o a los IA. Diferentes mecanismos se ven involucrados cuando las células del CM se adaptan para evadir las manipulaciones que bloquean la señalización de los RE, la cual involucra las vías EGFR/HER2, Ras/MAPK, ERK1/2 e IGF/PI3K/Akt⁴⁹.

Las propiedades de crecimiento independientes de los estrógenos son mediadas, al menos parcialmente, por la vía PI3K/Akt/mTOR, y la hiperactivación de esta vía favorece la supervivencia de las células a pesar de la presencia de un bloqueo endocrino continuo.

No obstante, el bloqueo directo de la vía mTOR es un área intrigante en el tratamiento del CM, puesto que presenta el potencial para modular vías dependientes e independientes de factores de crecimiento que contribuyen a la patogénesis y progresión de las neoplasias de mama.

Clínicamente, la resistencia a la terapia endocrina se clasifica como primaria o secundaria. La resistencia primaria es definida como cualquier recidiva durante la terapia con IA o progresión dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia con IA en el contexto metastásico, en tanto

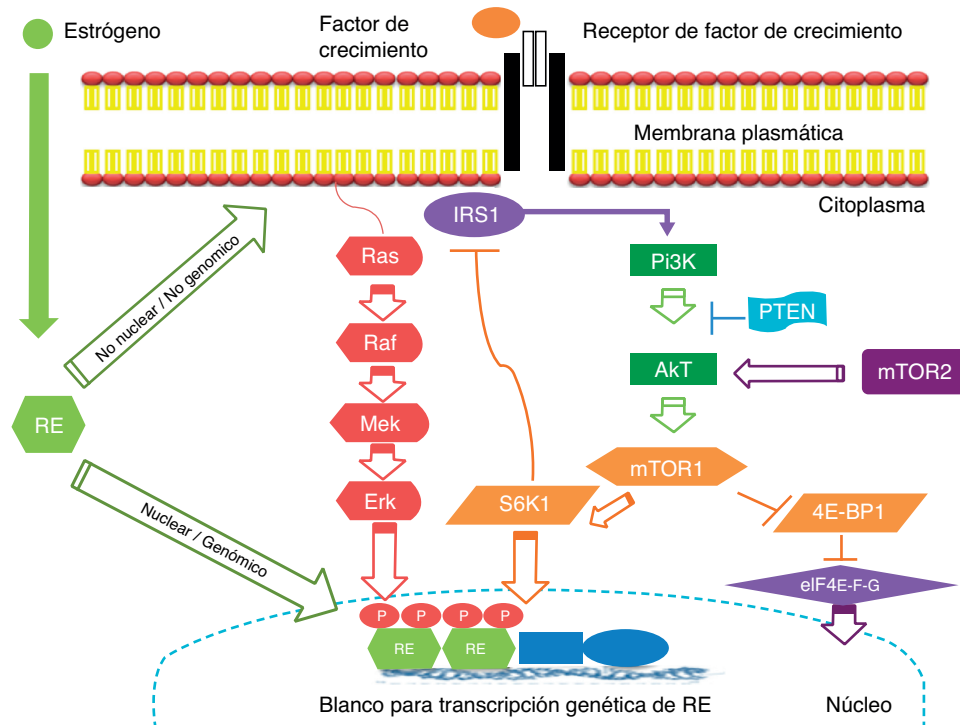


Figura 1 La vía de señalización de PI3K/Akt/mTOR regula la proliferación, migración, supervivencia celular, metabolismo y apoptosis. Esta cascada de señalización está desregulada en el cáncer de mama, aumentando la proliferación celular. La activación del receptor de la vía PI3K/Akt/mTOR es mediada a través de proteínas adaptadoras tales como IRS1 y Ras. Las proteínas mTOR regulan la actividad de reguladores traducciónales como 4E-BP1 y S6K. Existe comunicación cruzada (*cross-talk*) bidireccional entre los receptores de estrógenos (RE) y los receptores de factores de crecimiento (ejemplo: HER2) los cuales median la señalización vías PI3K/Akt y MAPK. Estas 2 vías pueden directamente fosforilar al RE genómico, resultando en un aumento de la transcripción de genes regulados por estrógenos. El RE también puede interactuar en una manera no genómica con receptores de factores de crecimiento en la superficie celular y facilitar la vía de señalización vía PI3K/Akt. IRS1: proteínas sustrato 1 del receptor de insulina; mTor: *mammalian target of rapamycin*; PI3K, fosfatidilinositol; PTEN: *phosphatase and tensin homolog*; RE: receptor de estrógeno; S6K1, cinasa p70 S6 ribosomal; 4E-BP1: proteína de unión al factor de iniciación 4E.

que resistencia hormonal secundaria se refiere a un tiempo de recaída tardío (≥ 6 meses) o respuesta previa y progresión subsecuente al tratamiento con IA en pacientes con metástasis.

Inhibidores de mTOR y su aplicación en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos

Datos de ensayos preclínicos

Los preclínicos han demostrado que las células de CM con señalización incrementada de Akt son resistentes a la terapia hormonal, pero su sensibilidad puede ser restablecida mediante el tratamiento con everolimus (RAD) u otros inhibidores de mTOR^{50,51}. Por otra parte, en modelos de CM con respuesta a estrógenos, concentraciones subnanomolares de RAD redujeron el crecimiento de células de CM *in vitro* y, en combinación con el IA letrozol, se observó un incremento en las actividades antitumorales⁵².

Tratamiento con inhibidores de mTOR en el contexto neoadyuvante en cáncer de mama con receptores hormonales positivos (tabla 3)

Everolimus fue evaluado (eficacia y seguridad) por primera vez como monoterapia en un estudio piloto en el entorno quirúrgico en 31 pacientes posmenopáusicas con CM incipiente operable, no seleccionadas con base en el estado de RE, RP o HER2, aunque todos los tumores tenían cierto nivel de positividad a RE⁵³. Everolimus se administró a una dosis de 5 mg una vez al día los 14 días previos a la cirugía. El criterio principal de valoración de este estudio consistió en evaluar los cambios inmunohistoquímicos en términos de proliferación (Ki67), apoptosis (caspasa-3 activa), p-AKT, p-S6, p-mTOR, estado de RE y RP en biopsias obtenidas al momento del diagnóstico y durante la cirugía (14 días después del tratamiento). El tratamiento con RAD fue bien tolerado; el evento adverso reportado más frecuentemente fue estomatitis grado 1/2 en el 26% de las pacientes. La terapia con RAD derivó en una significativa reducción de una media del 74% en los valores de Ki67 con respecto al valor

Tabla 3 Estudios clínicos para Inhibidores de mTOR en CM RH-positivo. Escenario neoadyuvante

Referencia	Ensayo	N	Diseño del estudio	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario	Respuesta/Eficacia	Toxicidades reportadas Grado 3 y 4 (%)
Macaskill EJ et al., 2011	Estudio piloto	31	Un brazo	CM temprano operable pos-menopáusico cierto nivel de RE+	Everolimus (5 mg diariamente) por 14 días antes de la cirugía	Porcentaje de reducción en Ki67 en biopsias en el diagnóstico y cirugía	Everolimus resultó en una reducción significativa en Ki67 (74%) de cifra basal (p = 0.019)	Todas las toxicidades fueron grado 1 y 2: Estomatitis 26 Fatiga 19.4 Rash 6.5 Infección 6.5 Cinco pacientes no completaron el tratamiento de 2 semanas debido a eventos adversos (Everolimus vs. placebo) Grado 3/4: 23 vs. 4% Estomatitis 2.2 vs. 0% Fatiga 1.5 vs. 0% Trombocitopenia 1.5 vs. 0%
Baselga J et al., 2009	NCT00107016 (Fase II)	270	Doble ciego, control-placebo, multicéntrico EE. UU./Europa	Mujeres posmenopáusicas con CM RH-positivo sin terapia previa, elegibles para terapia neoadyuvante	Letrozol + everolimus neoadyuvante vs. letrozol + placebo neoadyuvante por 4 meses	Tasa de respuesta por palpación clínica	Respuesta (everolimus vs. placebo): RC: 13% vs. 9.1%; RP: 55 vs. 50%; sin cambio: 25 vs. 30%; EP: 4.3 vs. 9.8%	Neutropenia 0.7 vs. 0% Hiperglucemia 5.1 vs. 0% Neumonitis 2.2 vs. 0%

CM: cáncer de mama; EP: enfermedad progresiva; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; N: número de pacientes; RC: respuesta completa; RE: receptor de estrógeno; RH: receptor hormonal; RP: respuesta parcial.

basal ($p=0.019$). La tinción para la determinación de p-S6 se vio significativamente reducida independientemente del nivel de Ki67 ($p < 0.001$). No se reportaron datos acerca del grado de respuesta patológica en estas pacientes, motivo por el cual no se incluyó entre los criterios de valoración primarios o secundarios en este estudio piloto.

Se llevó a cabo un ensayo fase II con asignación aleatoria y enmascaramiento doble en 270 mujeres posmenopáusicas con CM RE-positivo operable⁵⁴. Las pacientes fueron distribuidas al azar a un tratamiento neoadyuvante de 4 meses con letrozol (2.5 mg/día) combinado con RAD (10 mg/día) o placebo. El criterio principal de valoración fue la respuesta clínica evaluada mediante palpación. Se obtuvieron biopsias al inicio y al cabo de 2 semanas de tratamiento. Las muestras tumorales fueron valoradas para determinar el estado de mutación de PI3K y cambios inducidos por el tratamiento en los niveles de Ki67, S6 fosforilada, D1 ciclina y el estado de RP mediante inmunohistoquímica. La tasa de respuesta (TR) mediante palpación clínica en el brazo con RAD resultó superior a la registrada con letrozol solo (*i.e.*, con placebo; 68.1 vs. 59.1%; $p=0.062$, al nivel $\alpha=0.1$ unilateral previamente establecido). Se observó una notoria disminución de la expresión de los RP y la ciclina D1 en ambos brazos de tratamiento, en tanto que únicamente en el brazo con RAD se detectó una significativa regulación a la baja de la S6 fosforilada. Se registró una respuesta antiproliferativa, definida como una reducción en la expresión de Ki67 el día 15, en el 57% de las pacientes en el brazo con RAD vs. 30% en el brazo con placebo ($p < 0.1$).

Se registraron reducciones de la dosis o la interrupciones del tratamiento como resultado de un evento adverso en el 52.9% de las pacientes tratadas con RAD frente al 7.6% de aquellas tratadas con placebo. No se consignaron fallecimientos durante el estudio. Los eventos adversos grado 3/4 en el brazo letrozol-everolimus fueron hiperglucemia (5%), estomatitis (2%), neumonitis (2%), e infecciones (2%). Los 3 casos de neumonitis grado 3 resolvieron completamente tras la interrupción del tratamiento con RAD.

Este estudio demostró que RAD incrementa significativamente la eficacia de letrozol en el tratamiento del CM RE-positivo de diagnóstico reciente en términos de, respuesta tanto clínica como antiproliferativa.

Tratamiento con inhibidores de mTOR en el contexto de cáncer de mama con receptores hormonales positivos avanzado (tabla 4)

Los resultados de un estudio fase Ib de pacientes con CM RE-positivo avanzado, quienes se encontraban estables o en progresión bajo tratamiento con letrozol, demostró que la terapia diaria con letrozol (2.4 mg/día) y RAD (10 mg/día) fue bien tolerada. Las toxicidades fueron concordantes con aquellas observadas con la monoterapia con RAD; no se detectaron interacciones farmacocinéticas aparentes y se encontró evidencia de actividad antitumoral⁵⁵.

Inhibidores de mTOR: temsirolimus en cáncer de mama metastásico

Un estudio fase II en 92 mujeres comparó la eficacia y la seguridad de letrozol 2.5 mg solo o en combinación con temsirolimus diario 10 o 30 mg⁵⁶. Las pacientes en el grupo con

temsirolimus 30 mg, experimentaron una SLP más prolongada en comparación con aquellas tratadas exclusivamente con letrozol (18 vs. 9.5 meses, respectivamente).

Con base en estos resultados, se llevó a cabo un ensayo fase III con asignación aleatoria y doble enmascaramiento que evaluó temsirolimus en combinación con letrozol en mujeres posmenopáusicas con CM localmente avanzado o CMM⁵⁷.

Noviecintas noventa y 2 mujeres fueron asignadas aleatoriamente en una razón 1:1 a la administración de temsirolimus oral (30 mg/día por 5 días cada 2 semanas) o placebo en combinación con letrozol (2.5 mg/día). En el análisis provisional (intermedio), el grupo con la combinación terapéutica presentó un índice superior de eventos adversos grado 3-5 comparado con el grupo control de monoterapia (37 vs. 22%). No se detectaron diferencias en las TR globales, las tasas de beneficio clínico (TBC) ni en la SLP entre los 2 grupos después de que se registraron 382 eventos (52%) en el análisis intermedio, lo cual mostró que la adición de temsirolimus a letrozol no generó ninguna mejora en el desenlace clínico en mujeres posmenopáusicas con CM avanzado o metastásico.

Inhibidores de mTOR: sirolimus en cáncer de mama metastásico

Un ensayo clínico reciente evaluó la adición de TAM a sirolimus (SIR) en CMM RH-positivo, HER2-negativo, en un centro único con 3 hospitales de referencia periféricos⁵⁸. El estudio fue realizado en 2 grupos, incluyendo 200 pacientes en cada grupo: a) Exposición previa a IA o fallo con TAM dentro de los 6 meses previos y b) Ausencia de exposición previa a IA. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a TAM (20 mg una vez al día) o a TAM con SIR (2 mg/día). El criterio principal de valoración fue la TR y el TPP. Los resultados del grupo a) demostraron una TR del 4.1 vs. 38.8% ($p=0.00018$) y el TPP fue de 3.3 meses vs. 11.7 meses (HR: 0.43; $p=0.0023$) con TAM y TAM/SIR, respectivamente. De manera notable, en las pacientes que progresaron dentro de los 6 meses posteriores, la magnitud del beneficio fue menor (TPP: 2.2 vs. 7.4 meses; HR: 0.62; $p=NS$). En el grupo b), la TR fue del 32.7 vs. 75.6% ($p=0.0043$) y el TPP fue de 9 vs. 16 meses (HR: 0.48; $p=0.0028$).

Los eventos adversos grado 3/4 en el brazo con SIR fueron principalmente secundarios a la anemia (21%) y anomalías metabólicas (hiperglucemia 16%, hipercolesterolemia 11%, hipertrigliceridemia 11%). Los casos estomatitis grado 3/4 se reportaron únicamente en el 8%. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con la combinación incrementó la TR y el TPP, a la vez que produjo mayores niveles de calidad de vida ajustada por supervivencia.

Inhibidores de mTOR: everolimus en cáncer de mama metastásico

El estudio clínico fase II TAMRAD incorporó a 111 pacientes con CMM HR-positivo, HER2-negativo, quienes habían recibido previamente terapia adyuvante con un IA⁵⁹. Tras la estratificación de conformidad con la presencia de resistencia primaria o secundaria (determinada por la progresión temprana o tardía después del tratamiento con el IA previo), las pacientes fueron asignadas aleatoriamente 1:1 a tratamiento con TAM solo (20 mg/día) ($n=57$) o en combinación

Tabla 4 Tratamiento en CM metastásico RH-positivo con inhibidores de mTOR

Referencia	Ensayo/(Fase) N	Diseño del estudio	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario	Respuesta /Eficacia	Toxicidades reportadas grados 3 y 4 (%)
Awada A et al., 2008	(Fase Ib)	18	Abierto con escalamiento de dosis	RE+, CM metastásico estable o sin respuesta a letrozol	Letrozol + everolimus 5 mg (6 pts) y letrozol + everolimus 10 mg (12 pts)	Seguridad y farmacocinética	No farmacocinética interacción de everolimus y anastrozol; un paciente con grado 3 neutropenia y trombocitopenia
Baselga J et al., 2005	(Fase II)	92	Aleatorizado fase II	Letrozol + temsirolimus 30 mg vs. letrozol + temsirolimus 10 mg vs. letrozol	SLP	Mejor respuesta 10 mg cohorte (n = 12): 8.3%, TRG: 42%, EE: 33%, EE: > 6 m, EP: 25%	Hiper glucemia (10%) Astenia (3%)
Chow L et al., 2006	NCT00083993 (Fase III)	992	Aleatorizado Doble ciego, control- placebo, multicéntrico global	Mujeres posmenopáusicas con CM localmente avanzado o metastásico, primera línea metastásica	Letrozol + temsirolimus vs. letrozol + placebo	SLP	(Brazo temsirolimus) Disnea 3 Neutropenia 3 Hiper glucemia 4 GGT 3
Bachelot T et al., 2010. Bourcier C, et al., 2011	TAMRAD (Fase II)	111	Aleatorizado	RE+, RP+, HER2+; Resistencia a IA	Tamoxifeno + everolimus vs. tamoxifeno	TBC	(Brazo everolimus) Estomatitis 11.1 Dolor 9.3 Anorexia 7.4 Fatiga 5.6 Tromboembolia 5.6 Rash 3.7 Diarrea 1.9 Neumonitis 1.9

Tabla 4 (Continuación)

Referencia	Ensayo/(Fase) N	Diseño del estudio	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario	Respuesta /Eficacia	Toxicidades reportadas grados 3 y 4 (%)
Bhattacharyya GS, et al., 2011	(Fase II) 400	Aleatorizado	RE+, RP+, HER2 Grupo 1: Exposición previa a IA o falla con tamoxifeno en 6 meses anteriores Grupo 2: Sin exposición previa a IA	Tamoxifeno + sirolimus vs. Tamoxifeno	TR y TPP	Grupo 1: RR: 38.8 vs. 4.1% (p=0.00018) TPP: 11.7 vs. 3.3 m, HR=0.43 (p=0.0023) TPP in resistencia primaria: 7.4 vs. 2.2 m, HR=0.62 (p=NS) Grupo 2: RR: 75.6 vs. 32.7% (p=0.0043) TPP: 16 vs. 9 m, HR=0.48 (p=0.0028)	(Brazo sirolimus) Anemia 21 Hiper glucemia 16 Hipercolesterolemia 11 Hipertrigliceridemia 11 Estomatitis 8 Fatiga 6 Diarrea 3 Neumonitis 1
Baselga J et al., 2011	BOLERO-2 (Fase III) 724	Aleatorizado Doble ciego	RE+, RP+, HER2-; resistencia a letrozol o anastrozol	Exemestano + Everolimus vs. Exemestano	SLP	SLP valoración local: 6.93 vs. 2.83 m, HR=0.43 (p=1.4 x 10 ⁻¹⁵). SLP valoración local: 10.6 vs. 4.1 m, HR=0.36 (p=3.3 x 10 ⁻¹⁵)	(Brazo everolimus) Estomatitis 8 Fatiga 4 Disnea 4 Anemia 6 Hiper glucemia 5 AST 4 Neumonitis 3

AST: aspartato transaminasa; BOLERO: Breast Cancer Trials of Oral Everolimus; CM: cáncer de mama; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; GGT: gamma-glutamyl transferasa; HR: hazard ratio; IA: inhibidores de la aromatasa; mTOR: mammalian target of rapamycin; N: número de pacientes; NS: no significativo; RE+: positivo para receptores de estrógeno; RP: respuesta parcial; RP+: HER2-; EGFR2 humano negativo; positivo para receptores de progesterona; RR: razón de riesgo; SLP: supervivencia libre de progresión; TAMRAD: tamoxifeno (TAM) con everolimus (RAD) trial; TBC: tasa de beneficio clínico; TPP: tiempo hasta la progresión de la enfermedad; TR: tasa de respuesta; TRG: tasa de respuesta global; TRQ: tasa de respuesta objetiva.

con RAD (10 mg/día) (n=54). El criterio principal de valoración del ensayo fue la TBC, definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable a 6 meses. En un análisis exploratorio tras un seguimiento de una media de 24 meses, la TBC fue del 42.1% en el grupo con TAM y del 61.1% (p=0.045) en el grupo con TAM/RAD⁶⁰.

De manera similar, el TPP favoreció el grupo con la combinación (4.5 meses vs. 8.6 meses; HR: 0.54; p=0.0021), así como la SG (HR: 0.45; p=0.007).

Si bien los eventos adversos asociados a interrupciones permanentes del tratamiento no fueron más frecuentes con la combinación (7% TAM vs. 5.6% TAM/RAD), la totalidad de eventos adversos resultó superior con la combinación, en particular, episodios de fatiga, estomatitis, exantema, anorexia y diarrea, los cuales requirieron reducciones de dosis en un 28% de las pacientes (ninguna con TAM).

Las diferencias en la TBC fueron más acentuadas en las pacientes con resistencia hormonal secundaria (44.3% con TAM vs. 74.1% con TAM/RAD). Al analizar el TPP en función de la resistencia hormonal intrínseca, Bachelot notó que, entre las pacientes con resistencia primaria, el TPP fue de 2.8 meses con TAM y de 5.4 meses con la combinación (HR: 0.70; p=NS). Entre aquellas con resistencia hormonal secundaria, el TPP fue de 5.5 meses con TAM y de 14.8 meses con TAM/RAD (HR: 0.73; p=0.41 vs. HR: 0.21; p=0.002).

Dos biomarcadores de la activación de mTOR fueron evaluados en 35 pacientes en el tumor primario. pS6K y 4E-BP1 son efectores corriente abajo en la vía de señalización mTOR: pS6K es estimulado y 4E-BP1 es inhibido por mTOR. Las pacientes con expresión elevada de pS6K y baja de 4E-BP1 demostraron el mayor beneficio en el TPP en función de la expresión de biomarcadores. Estos resultados preliminares del análisis de traducción demuestran una posible correlación entre biomarcadores de activación de mTOR y la eficacia de RAD.

Los datos de seguridad demostraron que la toxicidad fue manejable en ambos grupos. La dosis de RAD tuvo que ser disminuida a 5 mg/día en el 20% de los casos y el 7 y el 22% tuvieron que suspender el tratamiento de manera permanente debido a toxicidades en los brazos con TAM y TAM + RAD, respectivamente. Los eventos adversos severos (grados 3-4) > 10% fueron estomatitis (0/11%, TAM/RAD + TAM) y dolor (19/9%).

Con base en estos resultados, los investigadores planean realizar estudios adicionales a fin de evaluar la combinación de RAD y terapia hormonal como opción de segunda línea para mujeres con CM RH-positivo, HER2-negativo.

Ensayo fase III BOLERO-2

BOLERO-2 es un ensayo fase III que incluyó a 724 mujeres posmenopáusicas con CM RE-positivo, HER2-negativo avanzado, quienes cursaban con CM avanzado refractario (con recurrencia o progresión posterior a terapia previa con letrozol o anastrozol)⁶¹. Las pacientes fueron asignadas al azar en una proporción de 2:1 a un tratamiento con RAD 10 mg/día o placebo, ambos brazos con la administración adicional de exemestano 25 mg/día. El criterio principal de valoración del ensayo fue la SLP. No se permitió el cruce de brazo tras la progresión. Las terapias previas incluyeron TAM (48%),

fulvestrant (16%) y un régimen de quimioterapia (25%). Por definición del protocolo, el 84% de las pacientes presentaba sensibilidad previa a la terapia hormonal (respuesta o estabilización prolongada en el ámbito metastásico o al menos 2 años de terapia adyuvante).

El ensayo fue detenido después de que en un análisis intermedio previamente especificado en febrero de 2011 se encontró una mejora significativa en la SLP en una evaluación local del grupo con terapia combinada: media de 6.9 meses vs. 2.8 meses (HR: 0.43; p=1.4 × 10⁻¹⁵). En la evaluación central, RAD incremento la media de supervivencia de 4.1 a 10.6 meses (HR: 0.36; p=3.3 × 10⁻¹⁵). En cada uno de los subgrupos definidos prospectivamente se observó uniformidad del efecto del tratamiento con un HR estimado que osciló entre 0.25 y 0.60. La TR global y la TBC fueron significativamente superiores en el grupo con la combinación (9.5 vs. 0.4%, p < 0.0001 y 33.4 vs. 18%, p < 0.0001, respectivamente). Los datos de SG aún eran inmaduros al momento del análisis preliminar, pero se habían consignado un total de 83 fallecimientos: un 10.6% en el brazo con la combinación y un 13.0% en el brazo con exemestano.

El motivo principal para la interrupción definitiva del medicamento fue la progresión de la enfermedad. Un porcentaje superior de pacientes suspendió de manera permanente el tratamiento en el brazo con la combinación, en comparación con el brazo de control, debido a eventos adversos (6.6 vs. 2.5%). Los eventos adversos grado 3 y 4 más frecuentes en el brazo con RAD fueron estomatitis (8%), anemia (5%), disnea (4%), hiperglucemia (4%), fatiga (3%) y neumonitis (3%). Si bien los efectos secundarios grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo con la combinación, esto no se tradujo en diferencias en la calidad de vida.

Este es el primer estudio fase III a gran escala de un agente molecular (terapia dirigida), RAD, el cual en combinación con una terapia endocrina reportó una mejora significativa en la SLP y la TR, así como un perfil de seguridad manejable. Los resultados del ensayo fueron reportados antes de lo previsto en el primer análisis preliminar en virtud de que el resultado con la combinación había excedido el umbral de significación previamente especificado para la SLP. Consecuentemente, los datos de SG aún son inmaduros y son esperados con gran interés. El estudio mantiene el enmascaramiento hasta el momento. La magnitud del efecto de RAD en este ensayo fue sumamente importante, con un HR de 0.36, lo cual resulta equiparable al efecto de trastuzumab en CMM HER2-positivo, de gefitinib en cáncer pulmonar de células no pequeñas con mutación del EGFR) y de imatinib en tumores del estroma gastrointestinal, de modo que la magnitud del efecto de RAD en este entorno se ubica dentro del rango de las principales ventajas establecidas recientemente en oncología médica.

Mecanismos propuestos: resistencia a mTOR

Se han descrito 2 vías reguladoras que podrían limitar la efectividad de los fármacos que han sido desarrollados para modificar el mTOR en el cáncer⁴⁴. La cinasa S6K, activada en la vía mTOR, se encarga de fosforilar y desestabilizar las proteínas sustrato 1 y 2 del receptor de insulina (IRS1/IRS2 – *insulin-receptor substrate 1 and 2*) en células con respuesta al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)⁶².

La inhibición de mTOR puede bloquear la retroalimentación negativa del IGF-1R que interfiere con la señalización de Akt/PI3K. Esto deriva en un incremento en la fosforilación de Akt, actividad proteína-cinasa y señalización corriente abajo, lo cual potencialmente podría contrarrestar la inhibición de mTOR⁴³. Por lo tanto, la preocupación se ha concentrado en que la pérdida de este ciclo de retroalimentación negativa podría superar y limitar la efectividad antitumoral del bloqueo de mTOR⁶³. Con base en modelos preclínicos, la inhibición doble tanto de IGF-1R (con anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina-cinasa) como de mTOR deriva en un efecto antiproliferativo superior a cada una de las estrategias por separado, de modo que esta combinación está siendo evaluada actualmente en ensayos fase I/II en pacientes con CM^{43,64}.

También existe un ciclo de regulación positiva que involucra al complejo mTOR2 que es activado directamente por factores de crecimiento⁶⁵. En contraste con mTOR1, el complejo mTOR2 fosforila a Akt de manera directa, y se piensa que se requiere de la activación completa de la vía Akt por señales mitogénicas. El complejo mTOR2 funciona como un regulador positivo de Akt corriente arriba y transmite una señal estimuladora adicional a mTOR1. Sin embargo, los análogos de rapamicina que actúan sobre las proteínas de mTOR parecen bloquear de manera específica el complejo mTOR1 sin inhibir el complejo mTOR2^{66,67}.

Implicaciones prácticas

Tolerancia y toxicidad

Como se ha descrito previamente, las principales toxicidades asociadas al uso de inhibidores de mTOR son estomatitis, neumonitis, y anomalías metabólicas. Desde que temsirolimus⁶⁸ y RAD^{69,70} fueron aprobados para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en 2007 y 2008, respectivamente, la mayoría de la experiencia en el manejo de las toxicidades relacionadas con estos compuestos proviene de los estudios de registro. Recientemente, un grupo de expertos publicó la guía para el manejo de efectos adversos selectos relacionados con el uso de RAD en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico⁷¹. Para recomendaciones clave y modificaciones específicas a las guías, a continuación se presentan algunas sugerencias.

Estomatitis

Si bien la experiencia en el tratamiento de la estomatitis asociada a RAD es limitada, la eficacia de los corticosteroides tópicos y enjuagues bucales en el tratamiento de la estomatitis inducida por quimioterapia ha sido revisada ampliamente y puede ser aplicable a pacientes en tratamiento con RAD^{72,73}. El panel recomienda mantener una higiene oral adecuada, tratamiento de los focos infecciosos y evitar productos que contengan alcohol o peróxido, dado que pueden exacerbar la afección. Asimismo, el panel recomienda examinar a los pacientes para detectar infecciones por herpes u hongos, con la institución de un agente antiviral o antimicótico en caso necesario.

Neumonitis intersticial

En las pacientes con síntomas respiratorios iniciales o con múltiples metástasis pulmonares documentadas, deberá llevarse a cabo un abordaje diagnóstico por tomografía computarizada de tórax, así como pruebas de la función respiratoria y saturación arterial de oxígeno, previamente al uso de RAD. En las pacientes sin evidencia de compromiso de la función pulmonar, se pueden realizar pruebas de la función pulmonar y estudios por tomografía computarizada a discreción del médico tratante. En caso de síntomas moderados o severos durante el tratamiento con RAD, se puede considerar una interrupción temporal de la terapia; tras la resolución de los síntomas, se puede reiniciar RAD a una dosis reducida de 5 mg/día.

Anomalías metabólicas

La aparición de valores de laboratorio anormales puede ser manejada habitualmente sin interrupción del tratamiento. Se recomienda intervención a partir del grado 2 de toxicidad, adecuando la magnitud de la intervención a la anomalía metabólica específica. Las pacientes con diabetes subyacente requieren de monitorización cercana y, potencialmente, modificaciones a su régimen hipoglucemiante. Dado que se observó que la hiperglucemia se presentó principalmente en pacientes con niveles de glucosa en ayuno anormales previos al tratamiento, se remarca la necesidad de alcanzar un control glucémico óptimo antes de iniciar la administración de RAD. También se recomienda la monitorización periódica de los niveles de glucosa en ayunas.

Nuevas estrategias y perspectivas

Existe una necesidad clínico-terapéutica no satisfecha en el CM RH-positivo, HER2- avanzado. En vista de que los estudios preclínicos han respaldado la hipótesis de que la inhibición de mTOR potencialmente podría revertir la resistencia a la terapia endocrina, serán de particular interés estudios futuros que evalúen la inhibición de mTOR en combinación con la inhibición de vías paralelas compensatorias de mTOR (p. ej., inhibidores de IGF-1R). Con base en BOLERO-2 y otros resultados positivos, la inhibición de mTOR en combinación con terapia endocrina será considerada una nueva estrategia terapéutica para mujeres con CM avanzado previamente tratado con IA. Se requieren nuevos marcadores diagnósticos para seleccionar a las pacientes con base en la actividad de mTOR, a fin de poder aprovechar al máximo los efectos de esta prometedora clase de fármacos.

Entre las perspectivas desconocidas y futuras, resta por resolver e investigar las siguientes interrogantes: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en pacientes que progresan con hormonoterapia, entre quimioterapia vs. hormonoterapia? ¿Cuál es el uso de RAD más allá de la progresión? ¿Combinación con quimioterapia? ¿Cuál es el papel de RAD en el entorno neoadyuvante o adyuvante? ¿Cuáles son los posibles biomarcadores predictivos de respuesta o resistencia al tratamiento con inhibidores de mTOR?

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:1609–10.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14:2738–46.
- Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2008;26:798–805.
- 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.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2131–9.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60–2.
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. 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.
- Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747–57.
- Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486–92.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:766–76.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:684–90.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28:509–18.
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1135–41.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081–92.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:559–70.
- Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 7:vii10–20.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet.* 2005;366:455–62.
- Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7:991–6.
- Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): A randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:321–31.
- Peto R, Davies C. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): International randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women: Preliminary results. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106 Suppl 1 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.abstracts2view.com/sabcs07/view.php?nu=SABCS07L1167>.
- Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom (Adjuvant Tamoxifen-To Offer More?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer-Preliminary results. *ASCO Meeting Abstracts.* 2008; 26 (15_suppl) [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/513:513.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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;97:1262–71.
- Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol.* 2008;19:877–82.
- Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1845–53.
- Mamounas EP, Lembersky B, Jeong JH, et al. NSABP B-42: A clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2006;7:416–21.
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3784–96.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. accessed Nov 4, 2011.
- Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi12–24.
- Rodríguez Lajusticia L, Martín Jiménez M, López-Tarruella Cobo S. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:462–7.
- Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. 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.* 2000;18:3748–57.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. 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 Stzzudy Group.* *J Clin Oncol.* 2000;18:3758–67.
- Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1:19–29.
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer

- Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:4883-90.
34. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1285-91.
 35. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD003370.
 36. Robertson JFR, Lindemann JPO, Llombart-Cussac A, et al. Abstract S1-3: A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Follow-up analysis from the 'FIRST' Study. *Cancer Res*. 2010;70(24 Suppl):S1-3 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24/MeetingAbstracts/S1-3.
 37. Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer*. 2009;45:527-35.
 38. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology*. 2005;69:471-7.
 39. Howell A, Phippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: A prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2005;104:236-9.
 40. Osborne CK, Phippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3386-95.
 41. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:3396-403.
 42. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26:1664-70.
 43. Margariti N, Fox SB, Bottini A, Generali D. Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors. Could it be a myth or a real possibility in the short-term future? *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:599-606.
 44. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*. 2006;441:424-30.
 45. Wu G, Xing M, Mambo E, et al. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R609-16.
 46. Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res*. 2005;65:2554-9.
 47. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bharwani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res*. 2004;10(1 Pt 2):3315-6S.
 48. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-47.
 49. Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, Schiff R. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: Molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr Rev*. 2008;29:217-33.
 50. DeGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8059-67.
 51. Beeram M, Tan QT, Tekmal RR, Russell D, Middleton A, DeGraffenried LA. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling. *Ann Oncol*. 2007;18:1323-8.
 52. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5319-28.
 53. Macaskill EJ, Bartlett JM, Sabine VS, et al. The mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in early breast cancer: Results of a pre-operative study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:725-34.
 54. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2630-7.
 55. Awada A, Cardoso F, Fontaine C, et al. The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: Results of a phase I study with pharmacokinetics. *Eur J Cancer*. 2008;44:84-91.
 56. Baselga J, Roche HPF. Treatment of postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with temsirolimus: a randomized, 3-arm, phase 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94 Suppl 1:S62.
 57. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100 Suppl 1:6091 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/sabcs06/view.php?nu=SABCS06L_884.
 58. Bhattacharyya GS, Biswas J, Singh JK, et al. Reversal of tamoxifen resistance (hormone resistance) by addition of sirolimus (mTOR inhibitor) in metastatic breast cancer. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden; 2011.
 59. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Abstract S1-6: TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI). *Cancer Res*. 2011;70(24 Suppl):S1-6 [consultado 12 Feb 2013]. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24/MeetingAbstracts/S1-6.
 60. Bourcier C, Coquard R, Provencal J, et al. Exploratory subgroup analysis of the TAMRAD phase 2 GINECO trial comparing tamoxifen (TAM) plus everolimus (RAD) with TAM alone in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AIs): Implication for research strategies. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden; 2011.
 61. Baselga J, Campone M, Sahmoud T, et al. Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: Results of the BOLERO-2 phase III Trial. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden; 2011.
 62. Sabatini DM. mTOR and cancer: Insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:729-34.
 63. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res*. 2006;66:1500-8.
 64. Di Cosimo S, Baselga J. Targeted therapies in breast cancer: Where are we now? *Eur J Cancer*. 2008;44:2781-90.
 65. Johnson SRD. Role of the mTOR pathway in endocrine-resistant breast cancer—Opportunities for novel combination strategies. 2009 Educational Book. 2009.
 66. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol*. 2004;6:1122-8.

67. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307:1098–101.
68. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–81.
69. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449–56.
70. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116:4256–65.
71. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:1287–98.
72. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roondenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: Results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006;85:690–700.
73. Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15:431–9.