

**LESIONES ORALES PRODUCIDAS POR LOS FÁRMACOS
INHIBIDORES DEL mTOR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO
DE CÁNCER DE MAMA**

**Trabajo de Investigación para la obtención del Título
Del Máster en Ciencias Odontológicas**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**

Facultad de Odontología

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial

Universidad Complutense de Madrid

Tutora: Rosa María López-Pintor Muñoz

Alumna: Silvia Zambrano Aragundy

Junio 2016

**LESIONES ORALES PRODUCIDAS POR LOS FÁRMACOS
INHIBIDORES DEL mTOR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO
DE CÁNCER DE MAMA**

Trabajo de Investigación para la obtención del Título del Máster en
Ciencias Odontológicas

SILVIA PAOLA ZAMBRANO ARAGUNDY

Directora:

Prof. Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz

Investigadora:

Silvia Paola Zambrano Aragundy

Departamento de Estomatología III
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid
Madrid, 2016

Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz, Profesora Asociada del Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid,

Certifica que:

El trabajo de investigación titulado: “Lesiones Orales Producidas por los Fármacos inhibidores del mTOR en Pacientes en Tratamiento de Cáncer de Mama”, del que es autora Dña. Silvia Zambrano Aragundy, ha sido realizado en este Departamento bajo mi dirección y supervisión, reuniendo en mi opinión los requisitos para ser presentado y defendido para la obtención del Título de Máster en Ciencias Odontológicas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Madrid a 2 de Junio del 2016.

Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz

AGRADECIMIENTOS

Un muy especial agradecimiento a mi tutora, Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz, por su brillante dirección, ágil apoyo y gran paciencia en el desarrollo del presente trabajo, sin la cual no hubiere sido posible la finalización de este proyecto.

Al Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología y a Elizabeth Casañas quienes tuvieron la gentileza de brindar su respaldo en esta investigación.

A mis padres y hermano por ser el motor de mis logros.

Al crédito educativo IECE del Banco del Pacífico de Ecuador y a mi amiga Cynthia Plaza quienes hicieron posible mis sueños de realizar la maestría en la prestigiosa Universidad Complutense de Madrid.

Finalmente, a todos los maestros de la UCM que fueron ángeles académicos de los cuales me siento extremadamente honrada por haber recibido sus enseñanzas.

INDICE

ABREVIATURAS	7
I INTRODUCCIÓN	8
1.CÁNCER DE MAMA	9
1.1 DEFINICIÓN	9
1.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA	9
1.3 FACTORES DE RIESGO:	10
1.3.1 Tabaquismo	10
1.3.2 Hormonal	11
1.3.3 Ciclo menstrual	11
1.3.4 Edad de menopausia.	12
1.3.5 Edad del primer embarazo a término	13
1.3.6 Lactancia materna	13
1.3.7 Uso de Anticonceptivos	14
1.3.8 Historia familiar.	14
1.3.9 Genético	14
1.3.10 Edad	17
1.3.11 Raza	17
1.3.12 Sexo	17
1.3.13 Dieta	18
1.3.14 Hábitos: alcohol	18
1.3.15 Método diagnóstico temprano	18
1.3.16 Radiación	19
1.3.17 Otras asociaciones	19
1.4 TIPOS DE CÁNCER DE MAMA	19
1.4.1 Clasificación histológica	19
1.4.2 Clasificación de acuerdo al empleo de expresión de genes	21
1.4.3 Estadios del Cáncer de mama	22
1.5 PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA	22
1.6 TRATAMIENTO	23
1.6.1 Tratamiento Locorregional	23
1.6.2 Tratamiento Sistémico	24
1.7 EVOLUCIÓN	29

2. INHIBIDORES DEL mTOR	30
2.1 DEFINICIÓN	30
2.2 FARMACOS INHIBIDORES mTOR	30
2.2.1 Sirolimus	30
2.2.2 Everolimus (EVE)	31
2.2.3 Temsirolimus	31
2.2.4 Ridaforolimus	32
2.3 USO DE INHIBIDORES DEL mTOR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	32
2.4 FARMACODINAMIA / FARMACOCINÉTICA DEL EVEROLIMUS	34
2.5 EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES mTOR	35
2.6 TRATAMIENTO HORMONAL ASOCIADO A EVEROLIMUS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA	36
3 LESIONES ORALES EN PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES mTOR	37
3.1 ÚLCERAS ORALES CAUSADAS POR INHIBIDORES mTOR	37
3.2 INCIDENCIA	40
3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	43
3.4 TRATAMIENTO.	43
II JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	45
III HIPÓTESIS DE TRABAJO	49
IV MATERIAL Y MÉTODO	51
1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	52
1.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	52
1.2.1 Selección del grupo del estudio.	52
1.3 METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA	53
1.3.1 Variables de estudio	53
1.3.2 Metodología	54
1.4 DISEÑO ESTADÍSTICO	54
V RESULTADOS	55
VI DISCUSIÓN	58
VII CONCLUSIONES	64
VIII BIBLIOGRAFÍA	66

ABREVIATURAS

BOLERO: Ensayos de cáncer de mama de everolimus oral “Breast Cancer Trials of Oral Everolimus”

CM: Cáncer de mama

ER: Receptor estrógeno

ErbB2: Homólogo 2 del oncogén leucemia aviar eritroblástico viral v-erb-b2

EVE: Everolimus

EXE: Exemestano

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HR: Receptor de Hormona.

IL 2: Interleuquina 2

mTOR: Mammalian target of rapamycin

PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinasa

PR: Receptor de progesterona

PTEN: Fosfatasa y homólogo de tensina

I.INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER DE MAMA

1.1 DEFINICIÓN

El cáncer de mama (CM) es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. Es una enfermedad clonal; una célula individual transformada por el producto de una serie de mutaciones somáticas o de línea germinal, con capacidad para expresar su potencial maligno completo. El CM puede existir por un período largo como enfermedad no invasora, o una enfermedad invasora pero no metastásica. Estos hechos tienen repercusiones clínicas muy importantes.¹

1.2 PREVALENCIA E INCIDENCIA

El CM es una enfermedad tumoral frecuente en la mujer que además de poner en peligro su vida incide en su imagen y puede tener repercusiones psicológicas sobre la misma.² Según el Atlas Genome Network (2014) este tipo de tumor origina, 300.000 nuevos casos al año y produce más de 450.000 muertes cada año a nivel mundial y en Europa 8 de 100 personas muere por cáncer de mama.³

De todos los tipos de cánceres, el CM representa el 19,2% de todos los tumores.⁴ La metástasis de CM permanece como la segunda causa de muerte relacionada a la mujer.⁵ A nivel mundial la estandarización de tasa de incidencia de CM es de 66,7 por 10⁵ mujeres al año y 0,40 por 10⁵ personas al año en hombres.⁶

En Asia el CM representa un 39% de todos los tumores, en Europa 27.5%, en Norteamérica 15.3%, en Latinoamérica y el Caribe 9.1%, en África 8% y Oceanía 1.1%. En España en el año 2012 se diagnosticaron 25.215 nuevos casos de CM y, además 6.000 mujeres españolas mueren cada año a causa de este tumor.⁴⁷

Los tumores de mama suelen aparecer en mujeres con una edad comprendida entre 35 a 80 años, con un pico máximo entre 45 a 65 años.⁷ A su vez, la media de diagnóstico de edad de cáncer en hombres es 67 años versus 61 años en mujeres.⁸ El CM en mujer embarazada se presenta entre 28 a 32 años y es la segunda enfermedad maligna más frecuente en la mujer embarazada.⁹

La tasa de supervivencia relativa es de 23,3% para pacientes con metástasis de CM comparado con 98,6% de aquellos con enfermedad localizada.¹⁰ El grupo de pacientes con tumores nodulares negativos <1 cm tiene pronóstico favorable, con una supervivencia libre de recurrencia a 10 años que excede el 90%.¹¹

1.3 FACTORES DE RIESGO:

El CM se ha relacionado con ciertos factores ambientales como fumar, ciertas infecciones, radiaciones, químicos industriales, la contaminación, algunos medicamentos, la mala alimentación, el sedentarismo y el exceso de peso.^{12 13 14}

Cuando se diagnostica un cáncer de mama hay que reflejar los siguientes datos:

1.3.1 Tabaquismo

La asociación entre el CM y el tabaco es controvertida. Turkoz, F (2013) no encontró diferencias significativas entre los tipos de CM y el tabaquismo.¹⁵ Sin embargo, en un estudio reciente prospectivo en mujeres posmenopáusicas se observó un riesgo elevado de CM en las exfumadoras (9%) y fumadoras (16%).^{16 17}

1.3.2 Hormonal

Recientes revisiones han concluido que en tejidos tumorales de mama hay mayores niveles de estrógenos que los tejidos circundantes.¹⁸

Una exagerada liberación de insulina (hormona que regula los niveles de azúcar en la sangre) aumenta la grasa corporal que favorece la acción de ciertas proteínas (IGF-1) que estimulan, a su vez, en distintos tejidos el crecimiento de células cancerígenas. Se ha estimado que por cada kg /m² aumentado en índice de masa corporal hay un 3% de aumento de riesgo de CM.¹⁹

De esta manera en la grasa corporal se producen estrógenos (hormonas sexuales femeninas) que son producidas también por el ovario. Consecuentemente, un exceso de grasa favorece el aumento de estrógenos y la aparición de cáncer. Además, la cantidad de hormona sexual vinculada a globulina disminuye y así aumenta la libre biodisponibilidad de circulación de estradiol.²⁰

En cuanto a la progesterona, se piensa que disminuye el riesgo de CM al contrarrestar los efectos de la estimulación mamaria por los estrógenos, sin embargo, también podría favorecer el crecimiento celular en la fase del ciclo menstrual. Adicionalmente, los andrógenos se han relacionado con el CM de manera directa por favorecer el crecimiento de células mamarias e indirecta al transformarse en estrógenos.¹²

1.3.3 Ciclo menstrual

Turkoz, F encontró un riesgo significativamente mayor de aparición de CM en mujeres que han tenido una menarquia temprana.^{21 22 23 29}

En mujeres premenopáusicas el nivel de expresión de genes reguladores de estrógeno en la respuesta endócrina de tumores puede estar unido a cambios cíclicos normales en el

nivel de circulación de hormonas durante el ciclo menstrual. Haynes et al, demostró que la expresión de respuesta de genes de estrógenos (PGR, GREB1, TFF1 y PDZK1) fue más alta durante el ciclo de menstruación.²⁴

A su vez, la menarquia a una edad mayor se ha asociado con un riesgo disminuido-moderado triple negativo de CM y ha mostrado asociación con riesgo reducido de cáncer luminal.²⁵ Sin embargo, otros estudios no encuentran ninguna asociación.^{26 29}

La relación entre edad de menarquia y riesgo de sobreexpresión de HER2 es ambigua debido al número pequeño de los estudios.²⁵

1.3.4 Edad de menopausia.

Las mediciones de estradiol siempre han sido una herramienta útil para definir el estado menopáusico.²⁷ Un aumento de estradiol indica mayor riesgo de CM.²⁸ Se ha encontrado asociación entre la edad de la menopausia y el riesgo de cáncer luminal.^{29 30}
^{31 32 33 34} Además se ha observado asociación entre una edad mayor en comienzo de la menopausia y cáncer triple negativo.²⁵

Al parecer, la edad temprana de menarquia y menopausia tardía están asociadas a altas exposiciones hormonales del ovario.³⁵ Este período, es susceptible para desarrollo de CM ya que el tejido del seno no diferenciado es expuesto a estrógenos mitogénicos y progesterona.³⁶

Aquellas pacientes posmenopáusicas que usan reemplazo de terapia hormonal por más de 5 años tienen aumento de riesgo de cáncer sobreexpresando HER2 y cáncer luminal A.

1.3.5 Edad del primer embarazo a término

Las mujeres nulíparas o que tuvieron su primer embarazo a edad tardía, tienen un mayor riesgo de CM receptor de estrógeno (ER) positivo pero no ER negativo.³⁷

Respecto al CM luminal, las mujeres con un primer embarazo a edad de 30 años tienen mayor riesgo de padecerlo. A su vez, las mujeres nulíparas tienen riesgos en ambos cánceres luminales, tanto A como B, mientras que las mujeres con más de dos hijos tienen menor riesgo de sufrir CM luminal.³⁷

Como consecuencia, las mujeres con múltiples embarazos tienen un riesgo 50% menor de cáncer luminal A que las nulíparas y según la Asociación de Cáncer de Mama Consortium (CAPV) las multíparas se asociaron con 16% menos de riesgo de CM y por cada nacido vivo adicional el riesgo disminuye en un 11% , mientras que un incremento de cinco años de edad en el primer parto se asoció con un aumento de 7% en el riesgo de CM.³⁸ Pese a estos datos, algunos estudios apoyan que múltiples embarazos pueden estar asociados a tumores de mama triples negativos.^{39 40}

1.3.6 Lactancia materna

La asociación con la lactancia materna es controvertida. Se ha encontrado en ciertos estudios que es un factor protector para el subtipo luminal en comparación con cáncer no luminal y triple negativo.^{25 65}

Un estudio demostró que existe 4.3% de reducción de riesgo de CM en mujeres que han dado lactancia materna. El efecto protector puede estar asociado a una completa diferenciación de células del seno y una corta exposición a hormonas sexuales endógenas, que reducen la duración de lactancia inducida por amenorrea.⁴¹ Aun así no está claro el patrón de duración de lactancia relacionado con sobreexpresión HER2.²⁵

1.3.7 Uso de Anticonceptivos

El uso de anticonceptivos se ha asociado con un alto riesgo de CM triple negativo, pocos (2) estudios han demostrado disminución de riesgo de cáncer subtipo luminal A.⁴²

⁴³ Sin embargo, Turkoz, F no encontró diferencias significativas entre los tipos de cáncer y uso de anticonceptivos.⁶⁵

1.3.8 Historia familiar.

Los pacientes con historia familiar de CM u ovario tienen un riesgo mayor que la población general.^{44 45}

La historia familiar está asociada a disminución del riesgo de sobreexpresión HER 2 de CM. Se ha encontrado riesgo bajo o nulo, lo que se conoce es que el mayor grado se encuentra en tumores basales en ER/PR negativo.³²

1.3.9 Genético

Existen aberraciones comunes en CM en genes como HER 2 (ErbB2), BRCA, PIK3CA, TP53, GATA3, PTEN entre otros (Tabla N° 1).^{46 47 48 49} La presencia de anomalías de genes puede ser un indicador de inestabilidad genética y por ello un peor pronóstico del cáncer.⁵⁰

Sólo 10% de los casos de CM en mujeres guarda relación directa con mutaciones de la línea germinal, por ejemplo:¹

1) El síndrome de Li-Fraumeni donde existe mutación hereditaria en el gen supresor de tumor p53, con aumento en la incidencia de CM, osteosarcomas y otros tumores malignos.¹

2) La mutación en el gen PTEN (homólogo fosfatasa y tensina) en CM: Las mutaciones en PTEN están involucrados en el desarrollo de varios tipos de cáncer. PTEN es una fosfatasa implicada en la inhibición de la vía PI3K / Akt / mTOR (vía de objetivo de rapamicina en humanos).¹

3) Las mujeres que heredan un alelo mutado del gen supresor de tumores BRCA 1 (gen 1 de susceptibilidad del CM) corren un mayor riesgo de padecer CM (en el locus cromosómico 17q21) de aproximadamente 60 a 80%, ya que el BRCA 1 codifica una proteína de Zinc y su producto, puede actuar como factor de transcripción y su supresión ocasiona sensibilidad a irradiación.^{51 52} Es una proteína supresora de tumores bien conocida que participa en la reparación del ADN de doble filamento, a su vez, suprime señales oncogénicas. Sin embargo, también imparte resistencia a la terapia de radiación ionizante y UV. De hecho, BRCA1 promueve la estabilidad del ADN durante la exposición a la radiación, y por lo tanto las células de cáncer serían resistente a la radiación.⁵³ Se encontró que la expresión BRCA1 y ErbB2 / neu (HER2) inactivas siendo involucrados en la resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, respectivamente.^{54 55}

4) El gen BRCA 2 en el cromosoma 13q12 se relaciona con CM en hombres y mujeres y el oncogén ErbB2 (HER/2 neu). Los receptores de tirosina quinasa y proteínas relacionadas con la reparación del ADN están mutados en su mayoría en el CM (por ejemplo, ErbB2 / neu y BRCA1, respectivamente), pero la restauración de su función normal hace a las células de cáncer resistentes a la terapia.^{53 54} Aproximadamente 10% de varones tienen predisposición genética a CM, siendo el BRCA 2 la prevalencia del gen mutado y menos BRCA 1.^{56 57 58 59 60 61}

5) P16 INK4 , proteína del tumor 53 (TP 53), junto con BRCA 1 y PTEN están envueltas en control del ciclo celular y reparación de DNA, desempeñan supresión en la proliferación del CM y fueron frecuentemente inactivadas en CM.¹

Tabla N° 1: Alteración de la señalización del PI3K/Akt/mTOR en cáncer de mama de acuerdo al subtipo molecular adaptado de Miller et al (2011)⁶²						
Gen	Proteína	Alteración	Efecto en señalización	Frecuencia		
				Luminal b	HER 2 positivo	Basal c
ERBB2	HER2	Amplificación del gen Sobreexpresión	Hiperactivación de la señalización ErbB2 (PI3K,MEK)	10	~100	0
PTEN	PTEN	Pérdida de la función de mutación o Expresión reducida.	Hiperactivación de la señalización PI3K.	29-44	22	67
PIK3CA	p110 /PI3k	Activación de mutación	Hiperactivación de señalización PI3K	48-47	23-33	8-25
PIK3CB	p110 /PI3k	Amplificación	Desconocida	-	En todos los casos 5	-
GF1R y INSR	IGF1R	Activación del receptor.	Activa IGF IR /Señalización (PI3K, MEK)	41-48	18-64	42
	InsR	Amplificación IGF1R				
FGFR1	-	Amplificación, activación de mutación	Hiperactivación de señalización FGFR (PI3K, MEK)	8.6-11.6	5.4	5.6
RPS6K1	P70S6K	Amplificación	Desconocida	-	3.8-12.5	-
INPP4B	-	Expresión reducida o pérdida de genomas	Hiperactivación de señalización PI3K	10-33	54	53
PIK3R1	p85 /PI3k	Mutación inactivada	Depresión de la actividad del p110	-	En todos los casos 2	-
AKT1	-	Activación de mutación	Hiperactivación del Akt	2.6-3	0	0
AKT2	-	Amplificación	Hiperactividad del Akt	-	2.8	-
EGFR	EGFR	Amplificación	Hiperactivación de señalización EGFR (PI3K, MEK)	-	0.8 (En todos los casos)	-
PDK1	-	Amplificación o sobreexpresión	Hiperactivación del PDK1 (Akt, TORC1)	22	22	38
KRAS	K ras	Activación de Mutación	Hiperactivación del PI3K y MEK	-	4-6 en todos los casos.	-

b: Receptor de estrógeno positivo; **c:** Triple negativo. **Akt** = Oncogén viral timoma murino v-akt; **EGFR** =Receptor del factor de crecimiento epidermal; **ErbB2** = Homólogo 2 del oncogén leucemia aviar eritroblástico viral v-erb-b2; **FGFR** = Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; **HER2** = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; **IGF-1R** = Receptor 1 de factor de crecimiento similar a la insulina; **InsR** = Receptor de la insulina; **K-ras** = Homólogo oncógeno del sarcoma viral de Kirsten en ratas; **MEK** = Proteína de mitógenos quinasa activada; **mTOR** = Objetivo de rapamicina en mamíferos; **PDK1** = Fosfoinositidequinasa dependiente 1; **PI3K** = Fosfatidilinositol 3 quinasa ; **PTEN** = Fosfatasa y homólogo de tensina; **TORC1** =Transductor de actividad de CREB regulado 1.

1.3.10 Edad

La edad aumenta el riesgo de padecer CM. El riesgo de desarrollar CM antes de los 49 años es de 1/53, sin embargo; este aumenta a 1/43 de los 50 a 59 años y aumenta una vez más 1/23 en pacientes de 60 a 69 años, de esta manera, los pacientes con edad mayor de 70 años tienen riesgo de padecer CM en una probabilidad de 1/15.⁶³

Existen mutaciones que frecuentemente tienden a desarrollar CM más agresivo, en edades más tempranas.⁶⁴ Además, las mujeres que tenían 40 años tenían más riesgo de cáncer luminal A y sobreexpresión HER 2.⁶⁵

1.3.11 Raza

A pesar del progreso actual en la ciencia, no todos los grupos de razas/etnias han sido diferenciados equitativamente en mortalidad y supervivencia respecto al CM, y este factor aún está en estudio.⁶⁶

1.3.12 Sexo

El CM es mucho más frecuente en la mujer y ocasiona más muertes tanto en países desarrollados o en vías de desarrollo. Es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.^{12 67}

El CM es similar en mujeres y hombres, sin embargo, el tipo de CM masculino es más comúnmente hormona receptor positivo y puede ser más sensible a terapia hormonal.⁶⁸

El CM es una rara enfermedad que se presenta en menos del 1% de todos los casos de hombres diagnosticados mundialmente.⁶⁹

1.3.13 Dieta

Se piensa que la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo puede aumentar el riesgo de CM.¹⁶ La obesidad incrementa el riesgo de cáncer triple negativo y disminuye el riesgo de cáncer luminal en mujeres premenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas no se encontró riesgo significativo.^{25 65}

1.3.14 Hábitos: alcohol

Existe una posible asociación entre ingesta de alcohol y el riesgo de CM.^{70 71} Trivers et al reportó un incremento de riesgo de cáncer luminal A en personas con más de siete dosis de alcohol por semana que aquellos que no lo consumen.⁷²

1.3. 15 Método diagnóstico temprano

Los efectos más pronunciados de agresividad del tumor son mayores en < 35 años y a sido demostrado que a menor edad de diagnóstico, aumenta el riesgo de mortalidad, esto también debido a la falta de mamografías a edades tempranas,⁷³ y aumento de altos niveles de Ki 67 (indicador de pobre evolución del pronóstico).⁷⁴

El diagnóstico a tiempo reduce mortalidad en Europa en 25 a 31%.⁷⁵ Después de la introducción de la mamografía, el 20% de cánceres invasivos fueron diagnosticados por mamografía y disminuyó la prevalencia de cánceres diagnosticados por examen físico. Los exámenes de diagnóstico generalmente se los realizan a pacientes entre 50 a 69 (97,9% realizado después de menopausia). La utilización de la mamografía periódica en la población ha dado como resultado un aumento en 5 años de supervivencia desde el diagnóstico.⁷⁶ En las últimas 2 décadas ha habido supervivencia mayor de CM debido a diagnóstico temprano por mamografías.⁷⁷

1.3.16 Radiación

La radiación de la pared torácica aumenta el riesgo de CM.^{78 79}

1.3.17 Otras asociaciones

Cuando una mujer ha tenido CM, el riesgo de presentar de nuevo este tumor en la otra mama (contralateral) aumenta cinco veces más que el resto de la población. El riesgo de CM contralateral es 0.5-1%.¹²

Los pacientes con CM tienden a soportar cantidades significativas de estrés antes, durante y después del tratamiento. La alteración psicológica influye en la producción de hormonas relacionadas con el estrés, que promueven el crecimiento del cáncer y el desarrollo de metástasis por mecanismos inmunes.⁸⁰

1.4 TIPOS DE CÁNCER DE MAMA

1.4.1 Clasificación histológica.

Existen dos tipos de CM: 1) el carcinoma no invasivo o insitu y 2) el invasivo, denominado infiltrante.⁷

1.4.1.1 Carcinoma no invasivo o in situ:

Representa el 20% de los tumores de mama en el momento del diagnóstico, este se encuentra en acinos o ductos sin invadir el tejido normal adyacente. Existen dos subtipos de acuerdo a su origen, el carcinoma lobulillar in situ y el carcinoma ductal in situ o intraductal.¹²

1.4.1.1.1 Lobulillar in situ

No es una lesión premaligna ni maligna. Es un marcador que identifica a mujeres con mayor riesgo de desarrollar un CM invasor en el futuro.¹²

1.4.1.1.2 Carcinoma ductal in situ/intraductal

Es un tipo de cáncer originado de células que recubren los conductos mamarios. Los pacientes con carcinoma ductal in situ pueden estar asintomáticos en el momento de presentación, el hallazgo es por radiografía o mamografía, o puede presentarse con síntomas tales como una masa palpable o secreción del pezón. Estas lesiones son más comúnmente detectadas en el proceso de evaluación de los hallazgos mamográficos anormales.⁸¹ Son detectados por mamografías generalmente. Se caracteriza por microcalcificaciones agrupadas típicamente en 85-90% de los casos.⁸²

Patológicamente existe presencia de células epiteliales malignas dentro de los conductos de la mama bien definidos. Las células malignas son, por definición, rodeadas por una membrana basal intacta sin ningún tipo de invasión mioepitelial de capas basales.⁸¹

1.4.1.1.2.1 Carcinoma lobulillar infiltrante

Representa el 5-10% de todos los cánceres infiltrantes, se originan a nivel de lobulillos mamarios. Se caracteriza por ser un tumor multifocal (en un mismo cuadrante), o multicéntrico (distintos cuadrantes) con tendencia a ser bilateral (dos mamas afectadas). Generalmente son difíciles de detectar y son diagnosticados por ello en etapas avanzadas. Son más frecuentes que los carcinomas ductales infiltrantes.¹²

1.4.1.2 Carcinoma invasivo o invasor /infiltrante

Los dos subtipos más importantes son:

1.4.1.2.1 Carcinoma ductal infiltrante

Es el más frecuente y representa el 70 a 80% de casos diagnosticados. Se origina a nivel de ductos mamarios y se presenta como masa palpable o como alteración en las mamografías.¹² Dentro de esta clasificación se puede distinguir dos grupos: carcinoma ductal infiltrante de ningún tipo especial y los carcinomas ductales infiltrantes de tipo especial; y dentro de este último grupo se encuentran los carcinomas tubular, cribiforme, mucinoso, medular, papilar y metaplásico.^{1 80}

1.4.2 Clasificación de acuerdo al empleo de expresión de genes

De acuerdo al empleo de expresión de genes existen 4 subtipos intrínsecos detallados en Tabla N° 2:⁸³

Tabla N° 2: Clasificación y Característica de Cáncer de mama ⁸⁴		
Subtipo	Característica molecular	Característica clínica
Luminal A	ER+ y/o PR+, HER2 -, bajo Ki67	Bajo crecimiento Menos agresivo Baja recurrencia Alta supervivencia Mejor pronóstico de todos los tipos de cánceres Respuesta a terapia endócrina
Luminal B	ER+ y/o PR+, HER2 + (o HER 2- con alto Ki67)	Alta tasa de proliferación Peor pronóstico que Luminal A. Respuesta a la terapia endócrina
SOBREENPRESIÓN HER2	Factor de crecimiento epidérmico humano + receptor 2 proteínico, ER, PR-	Tienden a crecer y expandirse agresivamente Altos grados y nódulos positivos. Pobre supervivencia Existe pobre supervivencia a corto plazo de terapias dirigidas.
Cáncer de Mama Triple Negativo (TNM)	ER-, PR-, HER2-	Menor edad al diagnóstico Alto grado histológico Mayores tasas de recurrencia a distancia después de cirugía. Pobre pronóstico a corto plazo Falta de terapia objetiva.

ER: Receptor estrógeno; **HER2:** Factor de crecimiento humano epidermal receptor 2; **PR:** Receptor de progesterona.

Los cánceres de mama luminales son los más comunes, se observan entre un 70% y 80%, seguidos de sobreexpresión HER 2 (10%-20%) y aproximadamente el 10% son basales.^{85 86} Además, tres cuartas partes de los pacientes (cerca del 75% de pacientes) tienen alterado el receptor de hormona positiva y receptor de estrógeno positivo es asociada en pacientes posmenopáusicas.^{87 88}

En el cáncer triple negativo, los pacientes < 40 años tienen mayor agresividad de CM y presentan riesgo del 10.8%, con una tendencia de CM que continúa hasta los 60 años: de 40 a 49 años (26.5%), y; de 50 a 59 años (35%). De esta manera, luego de los 60 años a pesar que comienza a disminuir en porcentaje, existe mayores tasas de incidencia de CM luminal A, siendo de 60 a 69 años (17.5%) y en mayores de 70 años (10.1%) con un riesgo de vida de 1.2%.⁸⁹

1.4.3. Estadios del Cáncer de mama

El CM adicionalmente se divide en estadios dependiendo del tamaño del tumor, su diseminación a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo.⁹⁰

Los estadios del CM son: 0, I, II, III y IV tipos A, B y C. Un cáncer en estadio I es un CM en etapa inicial y un cáncer en estadio IV es un cáncer avanzado que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, como al hígado.⁹⁰

1.5 PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

El pronóstico en la actualidad se debe realizar de acuerdo al receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), así como el nivel de progesterona del factor de crecimiento epidérmico humano.⁸⁴

De acuerdo al tipo de cáncer, la tasa de supervivencia a 5 años en cáncer luminal A es de 65%-94%, luminal B es de 83-92%, sobreexpresión de tumor HER2 39% - 71%, tumores basales 51-93% y tumor de mama normal 44-91%.⁹¹

1.6 TRATAMIENTO

La indicación terapéutica se diseña de acuerdo con el tamaño del tumor, compromiso de los ganglios linfáticos axilares, los receptores de estrógenos y progesterona, el tipo histológico, el grado histológico, estado de HER2, presencia o ausencia de metástasis, comorbilidad, edad y estado menopáusico.⁸⁰

El tratamiento integral debe incluir un estudio o evaluación completa, donde se debe valorar historia clínica, examen físico completo, hemograma completo, recuento plaquetario, pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina, mamografía diagnóstica bilateral, ecografía mamaria y confirmación patológica. A veces también se usan radiografía óseas/tórax, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, en caso de pacientes con riesgo de CM se debe aportar consejo genético, evaluación de mama antes y después del tratamiento, detección de lesiones no identificadas en mujeres con glándulas mamarias muy densas, identificación de tumor primario.⁹²

1.6.1 Tratamiento Locorregional

1.6.1.1 Quirúrgico

Consiste en la extirpación de toda la mama y ganglios de la axila, de acuerdo al caso puede ser mastectomía radical modificada (donde se extirpa toda la mama), o extirpación del tumor y zona circundante o marginal, de tejido normal (denominada cirugía conservadora).²

1.6.1.2 Terapia con radiación

La radioterapia reduce el riesgo de recurrencia local en pacientes y disminuye la mortalidad a largo plazo, es útil en todos los estadios y en carcinoma ductal in situ después de tumorectomía, estadios I, IIa, IIb después de tumorectomía.⁸⁰

Históricamente, la mastectomía era el tratamiento estándar para esta enfermedad. En las últimas 2 décadas, el tratamiento se ha desplazado a un enfoque de conservación del seno (es decir, la tumorectomía con o sin irradiación de mama definitiva) brindando terapia para los pacientes con carcinoma ductal in situ localizadas a un cuadrante.⁸¹

1.6.2 Tratamiento Sistémico

1.6.2.1 Quimioterapia

Consiste en el uso de medicamentos para bloquear el crecimiento y eliminar las células tumorales con más de cincuenta medicamentos que previenen el crecimiento, multiplicación y diseminación de las células tumorales. La vía intravenosa se utiliza más que la oral. El tratamiento sistémico se utiliza ya sea como adyuvante (quimioterapia o terapia hormonal), neoadyuvante (antes de la cirugía) o en enfermedad avanzada (quimioterapia/hormonoterapia).²

Dentro de las combinaciones más comunes de medicamentos usados se encuentran:²

- (CMF): Ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoruracilo.
- (FAC): Ciclofosfamida, doxorubicina (adriamicina) y 5-fluoruracilo.
- (AC-T): Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel.
- (TAC): Doxorubicina + ciclofosfamida + docetaxel.
- (AT): Doxorubicina (adriamicina) y paclitaxel (taxol).

- (AT): Doxorubicina (adriamicina) y docetaxel (taxotere).

1.6.2.2 Terapia hormonal

Es el tratamiento de elección para CM receptor de estrógeno y progesterona positivo.

Los tratamientos hormonales más comunes son:^{27 92}

- 1) Antiestrógenos: Tamoxifeno, Fulvestran.
- 2) Ablación ovárica (castración quirúrgica o actínica) o supresión ovárica (castración farmacológica con análogos LHRH).
- 3) Inhibidores de aromatasas: Anastrozol, letrozol, exemestano.
- 4) Progestágenos (acetato de megestrol): Indicados para tumores hormonosensibles (células expresan al menos 1% positividad para receptores de estrógenos o progesterona).

1.6.2.2.1 Tamoxifeno: es un receptor modulador selectivo de estrógeno e inhibidor del crecimiento de CM por su actividad antiestrogénica a través de inhibición competitiva de uniones de estrógeno a los receptores de estrógenos.⁹³

1.6.2.2.2 Inhibidores Aromatasas:

La aromatasas es un miembro del complejo enzimático P450 (CYP),⁹² entre ellos se encuentran el letrozol, anastrozol (compuesto no esteroide) y el exemestano (compuesto esteroide). Los inhibidores aromatasas trabajan como un bloqueo de la enzima aromatasas, los cuales convierten andrógenos suprarrenales, e inhiben la síntesis de estrógeno desde andrógenos.^{94 95}

Estos medicamentos son muy usados en países de primer mundo como primera línea de tratamiento, sin embargo por el costo y falta de unanimidad de ventajas de supervivencia global se usan más los tamoxifenos. En pacientes con riesgo alto de recidiva es más aconsejado su uso.⁹⁶

Los inhibidores de la aromatasa son bloqueantes de estrógeno en mujeres postmenopáusicas que tienen cáncer ER+. Son altamente efectivos en terapias para mujeres postmenopáusicas con HR+ en CM avanzado.^{97 98}

1.6.2.3 Tratamiento con Anticuerpo Monoclonales

Implica la posibilidad de identificar un blanco terapéutico en la biología de las células cancerosas. Entre ellos puede estar:⁹⁶

- 1) Inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos a blancos HER 1, HER 2, HER 3, receptor de IGF, C MET y receptor FGF.
- 2) Inhibidores de transmisión de señales intracelulares PI3K/Akt, mTOR, ERK.
- 3) Inhibidores de angiogénesis y agentes que intervienen en la reparación del DNA.

1.6.2.3.1 Inhibidores de transmisión de señales intracelulares PI3K/Akt, mTOR, ERK.

La señalización PI3K/AKT/mTOR es bien caracterizada y juega un rol crucial en variedades de procesos fisiológicos tales como:⁹⁹

- 1) Progresión de ciclo de célula.
- 2) Diferenciación.

- 3) Transcripción: mTOR regula la transcripción y traducción por la fosforilización de proteínas, incluyendo 40 s ribosomal proteína S6 (pS6).¹⁰⁰
- 4) Traducción.
- 5) Apoptosis.
- 6) Movilidad.
- 7) Autofagia.
- 8) Procesos anabólicos (incluyendo síntesis de proteínas y lípidos).
- 9) Procesos metabólicos (incluyendo la homeostasis normal de la glucosa).

Existen 5 tipos de inhibidores de señalización PI3K/Akt/mTOR principales.⁶²

1) Bloqueo de inhibidores Pan PI3K en todas sus clases PI3KS. Ellos son representados por algunas pequeñas moléculas de drogas incluyendo buparlisib (BKM120), pilaralisib (XL147), y pictilisib (GDC 0941).¹⁰¹

2) El inhibidor específico isoforma PI3K, incluyendo Pelisib (BYL719) y Taselisib (GDC 0032), inhibiendo selectivamente el PI3K p 110 , , o isoformas .¹⁰¹

3) Objetivo de inhibidores Pan AKT de isoformas de Akt (Akt1, 2, y 3). Debido a la estructura similar entre los 3 isoformas, inhibidores de isoformas específicos proveen desafíos para su desarrollo.¹¹⁹

4) El inhibidor mTORC1 que incluye el Sirolimus y sus análogos (Temsirolimus, Everolimus y Deforolimus), son inhibidores alostéricos irreversibles de mTOR C1 dependiente de fosforilación de AKT (Tabla N°3).¹⁰²

5) PI3K dual e inhibidores del objetivo mTOR de subunidad p110 del PI3K y mTOR. Este objetivo dual puede incrementar la eficacia debido a que la inhibición de señalización PI3K/AKT/mTOR es más completa y bloquea la retroalimentación negativa. Sin embargo, esto puede resultar en un aumento de efectos adversos.¹⁰²

Tabla N°3: Inhibidores de transmisión de señales intracelulares mTOR¹⁰³

Nombre del inhibidor	Compañía	Objetivo	Fase Clínica	Tipo de Cáncer
Inhibidores PI3K clase PAN				
INHIBIDORES mTOR ALOSTÉRICO (ANÁLOGOS DE RAPAMICINA)				
Sirolimus (Rapamicina)	Wyeth/Pfizer	mTOR	I, II, III	Cáncer sólido avanzado, mama , hígado, recto, leucemias, linfomas, cabeza y cuello, páncreas, ovarios, glioblastoma, fibromatosis.
Everolimus (RAD 001)	Novartis	mTOR	I, II, y III	Cáncer sólido, leucemias, linfomas, mama , vejiga, cabeza y cuello, células renales o del riñón, hígado, gástrico, tiroides, tumor neuroendócrino, ovario, cervical, colorectal, cerebro, y sistema nervioso central, próstata, endometrio, esófago, melanoma, células germinales, sarcoma de tejido suave, osteosarcoma, nasofaríngeo, glioma, macroglulinemia de Waldenstrom.
Temsirolimus (CCI 779)	Wyeth /Pfizer	mTOR	I y II	Cánceres sólidos avanzados, mama , endometrial, ovario, próstata, hígado/células renales, melanoma, sarcoma, linfomas, leucemia, cerebro y sistema nervioso central, vejiga, uretra.
Ridaforolimus (MK 8669)	Merck / Ariad	mTOR	I	Cáncer sólido avanzado, endometrial, ovario, mama , células renales, sarcoma de tejido suave.

1.7 EVOLUCIÓN

La supervivencia por CM ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1.4%).¹⁰⁴ La supervivencia media relativa del CM tras cinco años es del 89.2% de forma general. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia. La supervivencia en el estadio I es de más de 98% y en cambio en los estadios III la supervivencia desciende al 24%.¹⁰⁵ La tasa de supervivencia a 5 años en mujeres diagnosticadas con enfermedad metastásica es de 23.3%.¹⁰⁶

Según las estimaciones basadas en el estudio EUROCORE, la supervivencia relativa a 10 años para mujeres diagnosticadas de CM en los países del sur de Europa, entre 2000-2002, fue del 70,8% similar a la media Europea (71,0%), pero inferior a las cifras publicadas para los países nórdicos (74%).¹⁰⁵

Se ha evidenciado de estudios de hace más de 10 años una disminución significativa de la mortalidad de alrededor del 20% en los grupos a los que se oferta el cribado con mamografía en comparación con los grupos control.¹⁰⁷ A pesar que algunos estudios recomiendan la realización de mamografías periódicas ya que conduce a una disminución del riesgo de morir por CM;^{108 109 110} un ensayo Canadiense en el que se siguió a pacientes con CM durante 25 años ha publicado que la mamografía anual en mujeres entre 40 y 59 años no reduce la mortalidad de CM, siempre que se realice el examen físico.¹¹¹

2. INHIBIDORES DEL mTOR

2.1. DEFINICIÓN

Los inhibidores del mTOR se denominan así por sus siglas a la vía de señalización que utilizan para actividad, que en inglés representan “mammalian target of rapamycin”. Es una quinasa serina miembro de la treonina quinasa de fosfatidilinositol 3-quinasa celular (PI3K). Su acción es ser controladora de la actividad oncogénica en tumores humanos malignos. El mTOR participa en múltiples funciones biológicas, tales como la transcripción y control de traducción.¹¹² Esta molécula ha sido reconocida como esencial para la regulación del crecimiento de las células y su proliferación.¹¹³

La activación de señalización PI3K/AKT/mTOR está implicada en la tumorigénesis, y es la vía más frecuentemente mutada en el cáncer de mama.^{114 115 116 117 118} Por ello, la orientación terapéutica de esta vía ejerce una estrategia de tratamiento prometedora.¹¹⁹

2.2. FÁRMACOS INHIBIDORES mTOR

2.2.1 Sirolimus

Sirolimus (Rapamune, Wyeth Ayerst, Princeton, NJ) fue el primer inhibidor de mTOR desarrollado para ser usado como un agente inmunosupresor en trasplante de órgano sólido y trasplante de médula ósea.¹¹³ Fue evaluado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) como agente no citotóxico que posee in-vitro e in-vivo actividad antiproliferativa y antiangiogénica contra algunos cánceres humanos.¹²⁰

Es un antagonista específico del mTOR que se dirige a la vía PI3K/AKT/mTOR y bloquea la señalización de diferentes elementos.¹²¹ El sirolimus inhibe la

transformación oncogénica de células humanas inducidas por PI3K o AKT en ratones con pérdida de alelo PTEN normal.¹²² Induce apoptosis en células de cáncer sensibilizadas por otros quimioterápicos como el cisplatino¹²³ y se piensa que puede interferir con el metabolismo neurotransmisor.¹²⁴ Previene la activación de célula T y B a través de la inhibición de interleuquina 2 (IL 2).^{125 126}

El Sirolimus fue originalmente desarrollado como agente antifúngico. Sin embargo, actualmente es usado por sus propiedades antiproliferativas e inmunosupresivas.¹²⁷

2.2.2 Everolimus (EVE)

El EVE (Afinitor, RAD 001, Novartis, NJ) es un análogo de la rapamicina con acción inmunosupresora y antiproliferativa,¹²⁸ se administra por vía oral e inhibe la vía mTOR.¹⁴⁷

El EVE fue aprobada en 2009 por la Agencia Europea del medicamento (AEM) para el tratamiento de cáncer renal, 2 años después para tumores neuroendócrinos avanzados, y 3 años más tarde por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en combinación con Aromasin (Exemestano) para el tratamiento del CM.¹²⁹

El EVE es clasificado como un inhibidor mTOR C1 altamente selectivo respecto al mecanismo de retroalimentación y muestra actividad en varias enfermedad malignas.¹³⁰

2.2.3 Temsirolimus

Temsirolimus es un análogo soluble de éster de Sirolimus, es un inhibidor selectivo de la diana de mTOR,¹³¹ una enzima de vía central en la vía PI3K / AKT.¹³²

En estudios pre-clínicos la administración intermitente de CCI 779 o temsirolimus, reduce las propiedades inmunosupresoras mientras mantiene la actividad antitumoral.¹³³

En modelos humanos CCI 779 ha demostrado actividad antitumoral en el tratamiento de gliomas, rabdomiosarcomas, tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, cáncer de próstata y mama.¹³⁴

2.2.4 Ridaforolimus

Ridaforolimus, es un análogo de rapamicina, denominado “MK 8669/Deforolimus” y comercializado por la compañía Merk /Ariad.¹³⁵

Es un inhibidor mTOR que inhibe también la proliferación tumoral tanto in vitro como in vivo en líneas y modelos de tumores, incluyendo cáncer de mama. Se usa generalmente en el tratamiento de tumores sólidos avanzados: endometrio, ovario, mama, células renales, sarcoma de tejido blando. Además, el Ridaforolimus puede superar la resistencia de Trastuzumab inhibiendo la señalización PI3K.¹³⁵

2.3. USO DE INHIBIDORES DEL mTOR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Los inhibidores de mTOR han demostrado, además de tener un efecto inmunosupresor (utilizado en trasplantados de órganos), ser agentes prometedores en reducir el crecimiento tumoral en varios tipos de cáncer.^{136 137 138 139 140} Sirven para tratar cáncer de mama HR+, cáncer de mama HER2-negativo, el carcinoma renal avanzado, los tumores neuroendócrinos avanzados de origen pancreático y los tumores de esclerosis tuberosa.¹⁴¹

Los inhibidores del mTOR se utilizan junto a la terapia endócrina para el tratamiento del CM. La vía PI3K/AKT/mTOR es un puente de las células cancerosas para eludir la terapia endócrina.¹⁴² La asociación de estos dos tratamientos puede prevenir el daño tisular asociado a la radioterapia. Además, se ha comprobado que protege al grupo de células que son necesarias para la reparación tisular.¹⁴³

Actualmente, el EVE se utiliza en mujeres posmenopáusicas con CM HR+, HER 2 - y en combinación con exemestano después del fracaso de tratamiento con letrozol o anastrozol. Los resultados del estudio BOLERO 2 muestra un efecto óseo beneficioso del EVE frente a otros tratamientos.¹⁷¹ El everolimus potencia la actividad HER, en combinación con Trastuzumab, Vinorelbine y Mondesire.¹⁴⁴

En un estudio fase III donde se comparó EVE + exemestano vs placebo + exemestano en 724 pacientes HR+ en CM avanzado que tuvieron previamente recurrencia de enfermedad con terapia no esteroidea, se mostró una supervivencia libre de progresión con uso de EVE+ exemestano de 6.9 meses vs 2.8 meses.¹⁴⁵

El EVE normalmente se administra de la siguiente forma:^{62 147}

- 10 mg una vez al día con o sin comida. Esta dosis es tolerada adecuadamente, y no suele mostrar toxicidad acumulativa sobre tratamientos de media duración 20-52 semanas.¹⁴⁶
- 5 mg al día en aquellos pacientes con alteración hepática.

- En los casos que aparece toxicidad se puede bajar a 2.5 mg al día. Si es tolerable, considerar incremento a 5 mg diarios.

Las interacciones del EVE con otros fármacos se puede observar en la tabla N°4.¹⁴⁷

Tabla N°4: Interacciones de Everolimus con otras drogas de acuerdo a Afinitor¹⁴⁷, Moldaver IP¹⁴⁸ y Aapro M¹⁴⁹
Antibióticos: Eritromicina ⁻ , Claritromicina ^{-*} , Telitromicina ^{-*} , Rifampin ⁺ , Rifapentine ⁺ , Rifabutin ⁺ .
Anticonvulsivos: Fenitoina ⁺ , Carbamazepina ⁺ , Fenobarbital ⁺ .
Antidepresivos: Nefazodona ^{-*} .
Antiemético: Aprepitant ⁻ .
Agentes Antifúngicos: Fluconazol ⁻ , Ketoconazol ^{-*} , Itraconazole ^{-*} , Voriconazol ^{-*} .
Bloqueantes de canales de calcio: Diltiazem ⁻ , Verapamil ⁻ .
Hormona esteroide: Dexametasona ⁺ .
Inhibidores de proteasa del VIH (Virus de inmunodeficiencia humana): Amprenavir ⁻ Fosamprenavir ⁻ , Indinavir ^{-*} , Nelfinavir ^{-*} , Ritonavir ^{-*} , Saquinavir ^{-*} , Atazanavir ^{-*} .
Otros: Delavirdine ⁻ , Pomelo ⁻ , Naranja de Sevilla ⁻ , Fruta estrella ⁻ . Midazolam ⁻ (Sensible a substrato CYP 3A4)

(*): No deben ser usados.

(-): Si el tratamiento no puede ser administrada, reducir Everolimus a 2,5 mg por día.

(+): Incrementar dosis de Everolimus de 10 mg hasta 20 mg diarios usando incremento de 5 mg.

El paciente que recibe inhibidores mTOR para el tratamiento de cáncer puede experimentar toxicidades únicas que son diferentes de aquellos asociados a agentes citotóxicos y hormonales comunes.⁶² Saber exactamente cada signo y síntoma de los efectos adversos asociados, cuándo esperarlos, cómo manejarlos si ocurren y cuándo hacer las modificaciones del tratamiento es importante para preservar la calidad de vida del paciente.¹⁵⁰

2.4. FARMACODINAMIA / FARMACOCINÉTICA DEL EVEROLIMUS

El mTOR es activado en respuesta al estímulo de crecimiento de nutrientes o factor de crecimiento incluyendo insulina, factor de crecimiento de insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de células madres. La estimulación de mTOR resulta en una serie de eventos que implican la fosforilación y traslación de factores de regularización.¹⁵¹

Se ha demostrado que la mutación somática más frecuentemente en CM luminal ocurre en el gen PIK3CA.¹⁵² Las mutaciones en el dominio catalítico de PI3K y expresiones reducidas de PTEN, un inhibidor de vía PI3K/AKT/MTOR, ocurren en presencia del receptor de estrógeno, como ocurre en el CM.¹⁵³ Esto activa la cascada de señalización PI3K, dando lugar a un ligando independiente de activación del ER.¹⁵⁴ En pacientes que reciben terapia endócrina para el CM, AKT fosforilado en su forma activa ha sido asociado con beneficios clínicos en el tratamiento de este tumor.^{147 156}

El EVE es similar a otros inhibidores de mTOR, bloquea la citoquina mediada por proliferación de células T, produciendo inmunosupresión.¹⁵⁵ Se metaboliza en el tracto gastrointestinal y es un substrato para CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 y glicoproteína P, por lo que interactúa con múltiples fármacos.¹⁴⁷

La concentración máxima de EVE se alcanza a las 1- 2 h después de una sola dosis, y siguiendo la administración diaria se estabiliza en la primera semana. La edad, sexo o peso no parecen afectar a las propiedades farmacocinéticas del everolimus.¹⁴⁷ El EVE se une y forma un complejo con FK 506 intracelular–proteína de unión 12 (FKBP 12), inhibiendo el complejo mTOR C1 y fosforilación P70 S6 proteína quinasa ribosomal. Reduce la elongación de la proteína de unión 4E (4E BP1), esto produce la inhibición de la expresión de hipoxia inducible factor 1 (HIF 1) y reduce la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), dando lugar a una disminución de la angiogénesis.¹⁵⁶

2.5. EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES mTOR

Los efectos adversos más frecuentemente relacionados a medicamentos mTOR son: anemia,¹⁴⁵ anorexia,^{171 176} artralgia,^{145 171} astenia^{145 171} /fatiga,^{145 171 175 214} aumento de nivel de alanina/aspartate^{145 175} aminotransferasa, cambios de color de uñas y piel,¹²⁸

constipación,¹⁴⁵ cistitis, espasmo muscular, citopenias, catarro,¹⁷¹ alteraciones de oído y vista, desórdenes cardiacos, alteraciones de humor,¹⁵⁷ diarrea,^{145 171 175} disfunción pulmonar, disgeusia,^{145 175} disminución de apetito,^{145 171 175} disminución de peso,^{145 171 175} disnea,^{145 171} dolor de cabeza,^{145 171} dolor de espalda,¹⁴⁵ dolor óseo,¹⁷¹ edema periférico,^{145 171} enfermedad pulmonar intersticial,¹⁷⁵ hipercolesterolemia,¹⁷¹ insomnio,¹⁴⁵ epistaxis,^{145 171} faringitis,¹⁷¹ hiperglicemia,^{119 128 145 175 214} hiperlipidemia,²¹⁴ inmunosupresión,¹¹⁹ infecciones,¹⁵⁸ mucositis/estomatitis,^{145 171 175} leucopenia,¹⁷¹ linfopenia, mielosupresión,¹²⁸ náusea/vómito,^{145 171 175 176} neumonitis,^{119 145 175 214} neutropenia, picazón/prurito,^{119 145 175} pirexia,¹⁴⁵ toxicidad gastrointestinal, trombocitopenia,^{145 176} tos^{145 175} y alteración del ánimo.

2.6. TRATAMIENTO HORMONAL ASOCIADO A EVEROLIMUS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

En tratamiento de CM, el EVE se combina con medicamentos hormonales.^{171 159} Esta asociación beneficia a pacientes con tumores HR+. También, puede bloquear la activación de retroalimentación de PI3K AKT/proteína quinasa B y señal extracelular regulada por quinasas.¹⁶⁰

Actualmente, el tratamiento hormonal que más frecuentemente se asocia a EVE en el tratamiento de CM es el exemestano. Este tratamiento se utiliza en mujeres posmenopáusicas con CM HR+, HER 2 con metástasis y cáncer avanzado ER+.¹⁶¹ Estas mujeres han sido tratadas anteriormente con inhibidores aromatasa no esteroideos (Tamoxifeno) y/o quimioterapia.¹⁶²

3. LESIONES ORALES EN PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES mTOR

3.1 ÚLCERAS ORALES CAUSADAS POR INHIBIDORES mTOR

Los pacientes tratados con inhibidores mTOR pueden sufrir úlceras orales. Se han utilizado varios términos para hablar de las úlceras orales producidas por los mTOR, como estomatitis, mucositis, úlceras orales, úlceras de la boca, inflamación mucosa, llagas en la boca, estomatitis aftosa y estomatitis ulcerosa.¹⁶³

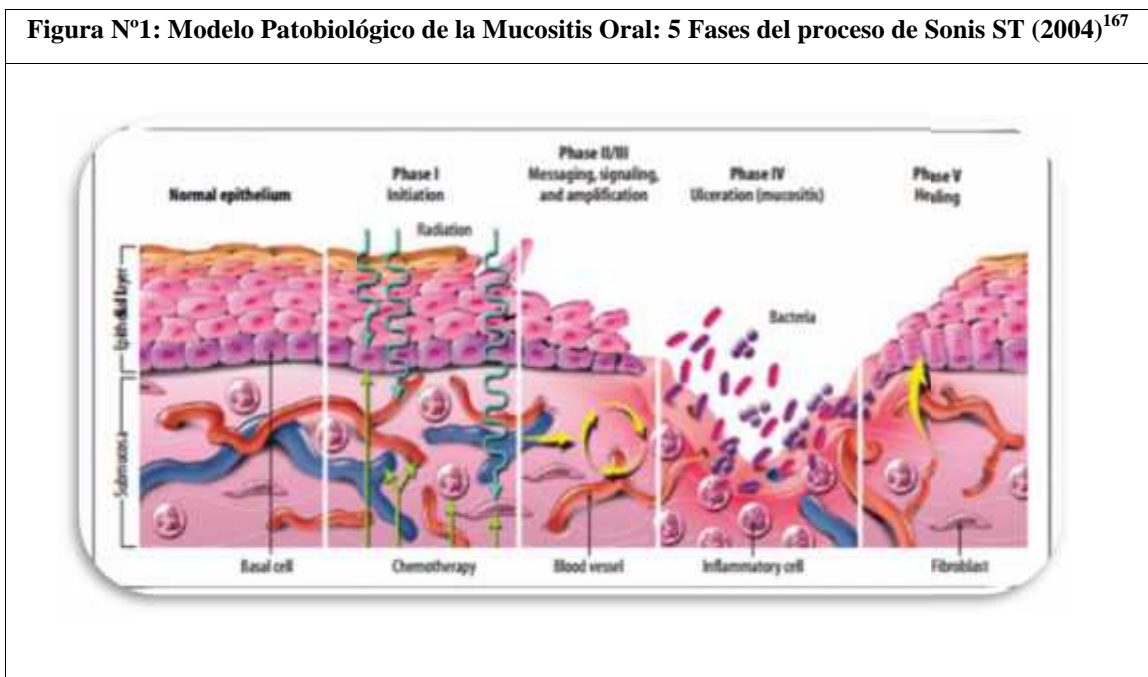
Clínicamente esta entidad se caracteriza por proceso inflamatorio bien demarcado, de forma ovoide y blanquecina/amarillenta, parecida a las úlceras aftosas y como estas rodeadas por un halo eritematoso. Tienden a ser pequeñas y bien definidas. Estas lesiones suelen aparecer en mucosa no queratinizada, especialmente en los bordes laterales de la lengua, mucosa yugal, cara interna de los labios y paladar blando.^{164 165}

¹⁶⁶ Aunque la presentación clínica de estas lesiones pueda dar al clínico una sensación de lesiones poco graves o de moderada severidad, se asocian a gran dolor y alteran normalmente la alimentación del paciente.^{164 169} De hecho, estas úlceras pueden ser muy dolorosas y afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes que las sufren.¹⁶⁴

El comienzo del cuadro aparece rápidamente, a las pocas semanas, de comenzar con el tratamiento con inhibidores mTOR. Las úlceras de boca suelen comenzar a los 10 días (en un rango de 4 a 25 días), y pudiendo alcanzar una severidad grado 3-4.¹¹³

El modelo de la patogénesis de mucositis está dividida en 5 fases: inicial, regulación de alza con generación de señales de mensajes, señalización y amplificación, ulceración y curación¹⁶⁹ Este modelo es el mismo que en el caso de mucositis por quimioterapia, aunque clínicamente las lesiones son claramente diferentes (Figura N°1).

Figura N°1: Modelo Patobiológico de la Mucositis Oral: 5 Fases del proceso de Sonis ST (2004)¹⁶⁷



El Instituto Nacional del Cáncer ha clasificado esta entidad, al igual que la mucositis oral, en grados que clínicamente ofrecen un lenguaje común para el efecto adverso de la mucositis oral y otras enfermedades, en tabla N° 5 se observan los grados del CTCAE y de la Organización mundial de salud (OMS) para esta entidad.¹⁶⁸

Tabla N° 5: Efectos Adversos de “Mucositis o Estomatitis” de acuerdo a escala funcional sintomática del Instituto Nacional de Cáncer y Organización Mundial de Salud (OMS)

CTCAE 3.0					
GRADO	1	2	3	4	5
Escala clínica	Eritema de la Mucosa	Úlcera en parche o pseudomembranosa blanca gris.	Confluencia de ulceraciones o pseudomembranosa, sangrado con menor trauma	Necrosis de tejido, sangrado espontáneo significativo, peligro de vida. Síntomas asociados a consecuencias de peligro de vida	Muerte.
Escala Sintomática	Mínimo síntoma, dieta normal	Sintomático, puede comer y tragar en dieta modificada.	Sintomática, y no capaz de alimentarse correctamente o hidratarse por la boca.		Muerte
CTCAE 4.0					
	Síntoma leve o asintomático, intervención no indicada	Moderado dolor, no interfiere con ingesta oral, dieta modificada es indicada.	Dolor severo interfiere en alimentación	Riesgo de vida, urgente intervención	Muerte
Clasificación de la Mucositis Oral de acuerdo a la OMS					
Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	----
Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis.	Dolor oral con o sin eritema, úlceras	Eritema y ulceración: puede tragar sólidos	Eritema y ulceración, no puede tragar sólidos.	Eritema y ulceración; no puede alimentarse.	---

Es importante señalar que la estomatitis/mucositis inducida por inhibidores de mTOR difiere en apariencia, curso y etiología de las causadas por quimioterapia y radioterapia y es percibida por el paciente como una entidad diferente.¹⁶⁹ Se puede observar en tabla N°6 sus principales diferencias:¹⁶⁵

Tabla N°6: Diferencias entre la mucositis ocasionada por medicamento mTOR en comparación con la quimioterapia.¹⁶⁵	
Mucositis por medicamento mTOR	Mucositis por quimioterapia.
1. Úlceras discretas poco profundas	1. No uniforme en profundidad
2. Bien delimitadas	2. No bien delimitadas
3. Halo eritematoso periférico	3. A menudo acompañada de un pseudomembrana fibrinosa con restos celulares sin eritema periférico
4. No confluentes	4. Confluencia de lesiones
5. Típicamente se localizan en la mucosa no queratinizada y la orofaringe, pero no aparecen en mucosa queratinizada, como paladar o encía insertada.	5. No limitada a cavidad oral, aparece también en tracto gastrointestinal. Suele afectar a mucosa no queratinizada, pero la afectación es difusa
6. Área gris rodeada de un halo eritematoso.	6. Eritema doloroso

3.2 INCIDENCIA

La incidencia aproximada de la estomatitis inducida por inhibidores del mTOR varía del 44% a 78%.^{128 170 171} De un 4 % a un 13% de dichas lesiones son de grado 3 ó 4 en pacientes en tratamiento de CM con EVE.^{172 173 174 175}

En una revisión de 44 estudios, incluyendo 2822 pacientes, la incidencia de lesiones ulcerosas orales producidas por los inhibidores del mTOR fue del 52.9%, 44.3% para EVE, 60.8 % para Temsirolimus y 54.6% para Ridaforolimus.¹⁷⁶

Podemos observar los diferentes estudios que existen acerca de mucositis por inhibidores de mTOR en tabla N° 7, esta tabla resume los resultados de los estudios existentes hasta el momento.

Tabla N° 7: Prevalencia, Reducción de dosis, tipo de tratamiento, edad y raza de MO asociada a medicamentos mTOR en pacientes con Cáncer de Mama.

AUTOR, AÑO	N° PACIENTES				CARACT. PATOLOG.	PREVALENCIA ESTOMATITIS						TTO	Edad media-rango edad /raza	EA	RD
	CM/ Total pacientes en estudio	Mu	Ho	OTRO C		PG	I	II	III	IV	TTO PREV				N° paciente: dosis/escala
Raymond E, et al. (2004) ¹³³	1 Mu/24 Adenocarcinoma de mama	10	14	C. Renal, Co, STB, CAC, C ³ , M, NE, Pan, Pros	FASE I	75%	G: 71% 7.5-165mg/m ² : 10% 220mg/m ² : 7%		G: 4% 220mg/m ² : 1%		Q,TH, I, RA (4 s antes), AI (3s antes)	T 7,5 a 220 mg/m ²	54 años:30-63 años	-	2/9 MO (22.2%): D: 220 mg/m ² a 165 mg /m ² (semana 4) / RD 33% EA desde 34 mg/m ²
Awada A, et al (2008) ¹⁷¹	18 M	17	1		FASE Ib	15 mg: 50%	50% en 10 y 5 mg/d				Q, L	(EVE 5mg/d vs. 10 mg/d) + Letrozole 2.5 mg/d	64.5 años. (32-75) blanca	100% 10mg/d y 15 mg/d: 50%	10mg a 5 mg/d: 28% RD en 1 pacte MH a los 46 días. (Se redujo dosis 10%) 22,22 % de 10 mg/d a 5 mg/d
Ellard S, et al (2009) ¹⁴⁶	49 M	-	-		FASE II ER+,HER2-	39%/d 25%/s 37,5% Dosis 15mg 33.3% Dosis 30mg 38.5%					Q, RA, I	EVE 10 mg/d vs. 70 mg/s	-	-	D: 27% d, 13% s x N, FAH No RD o D a 15mg/s EVE. 30mg: DT: 12/14(86%) D: 50% G 15 mg: 33.3% 30mg: 53.8%
Campone M, et al (2009) ¹⁷⁷	5	13	3	3 Ov. 2 Ang. 1 Mel 5 otros C.	-			30mg: 7.69%				Paclitaxel 80 mg m2+ EVE (15 mg o 30 mg)	54.5 (33-69)años/ blanca	0:15mg 7.9%: 30 mg	
Jerusalem G, et al (2010) ¹⁷⁸	M:50 30: EVE 5mg/d 6:20mg/d 14:30mg/d	49	1		FASE Ib, HER 2		70%: 5 mg/d 83.3%: 20mg/s 57,1%: 30 mg/s		16,7%: 5 mg/d 7,1% :30 mg/s		TRA	EVE 5 mg /d, 20 - 30 mg /s +Trastuzumab (2mg/kg/s) Vinorelbine 25 mg /m2	49 Años (30-72) 5mg:53 años (30-72) 20 mg: 52años (44-63) 30 mg: 48 años (38-68)	5mg/d: 71.6% 20mg 1% 30mg 14.1%	30 mg/s: 14.1% EA vs 20mg/s: 1% ID: 20mg/s 6/30 (20%), 5mg: 29/30 (97%) 30mg: 12/14 (86%)
Bachelot T, et al (2012) ¹⁷⁹	54 EVE /111 M	111	-		FASE II HR +, HER2	56%			11%		AI	TAM 20mg + EVE 10 mg /día	64 (41-86) años	22%	RD xMO: 4/11 D xMO: 1/11. 6 RD G: 11 (20%).
Baselga J, et al (2012) ¹⁶²	485/724 CA	724	-		FASE 3 HR+, HER 2-, ER+, RP	56%			8%		AN, TAM, F,Q, L	EVE 10 mg + EXE 25 mg /día	62 (34-93) años	11%	19% DT: 7% RD inicial: y & EVE RD: 34.5% de 62% EA. D: 70.9% no x MO.
Hurbitz S, et al (2013) ¹⁴⁴	55 CA	55	-		FASE 2, HER 2+		23.6% 56.4%	32.7			TAX, TRA ANT o LA	EVE 10 mg/d + Paclitaxel 80mg/m 2 días y TRA 4 mg /kg 2 mg /kg	56 (31-83) años <65:83.6% 65:16.4% /blanca 87.3%	2-14.5%	
Campone M,	485/724	-	-		FASE 3	59%					AN, L, Q	EVE 10mg+EXE	-	-	-

et al (2013) ¹⁷⁵	M/CA				HR+,HER2- CA, TE							<u>25mg/d</u>					
Rugo HS, et al (2014) ²¹⁴	482/720 CA	-	-	-	HR+, M V	<u>67%</u>	=	-	<u>8%</u>	<u>0%</u>	-	<u>EVE 10mg+EXE 25mg/d</u>	61 años (28-93) años/ blanca (75%)	23.7% D: 26%			RD/D G: 62%, x MO 23.7%, 10 a 5mg/d, D 2.7% x MO/ 26%. G 2s.
Fabrice A, et al (2014) ¹⁸⁰	CA:284 EVE/569	Total: 569 EVE: 284	-	-	FASE 3, HER 2+, BOLERO 3, RE.	-	49%		13%	-	LA,Q, TAX	<u>EVE mg/d +TRA 2 mg/kg/s +Vinorelbine</u>	54.5 (30-81) años < 65 años:81% >65: 19% blanca 69%,	42%			RD: 39% Interrupción: 83% RD: 2.5 mg diarios y 2.5 mg pasando un día. D: 10%
Piccart M, et al (2014) ¹⁸¹	100/485	-	-	-	FASE III, ER+ HR +, HER2	<u>68%</u>	=	-	<u>4%</u>	=	AI Q	<u>EVE 10 mg /día +EXE</u>	62 (45-83) años	68%			-
Gandhi L, et al (2014) ¹⁸²	15/60 (25% CM)	66.7%	33.3%	Co:3.3%, Gi:13.3% P:23.3% Pan/Thi: 6.7%	Fase II, HER2	53% (50-75%) Infl. Muc 32% → *13%	-	-	5%	-	-	120/160/200/240 mg Neratinib/ 15mg o 25 mg T → *200 mg/25mg	<65 años 86.7% 65 años 13.3%	60%			RD: 18 (30%) 1/8: 160Mg/15mg 4/7: 160mg/25mg/ND DT: 43 (71.7%) 50%: 1 de 2 1 DT 10mg-2 s después 10 mg *, 1RD 10mg*
Kalogirou E, et al (2015) ¹⁶³	2/3	2	1	CR: 1H	-	-	=	100%	=	=	AZ	<u>EVE 10 mg + EXE 25 mg /día</u>	56 y 75 años	100%			
Seiler M, et al (2015) ¹⁶⁹	34	-	-	-	FASE II b HER 2+	58.8%	-	-	14.7%		TRAS Q, RA	<u>Ridaforolimus 10 mg (40 mg/s) + TRA 4mg/kg(a 90min) seguido 2mg/kg 1/s.</u>	55 (33-88) años/ blanca (94%)	24%			59 % (2 o+ modificaciones) 1 RD: 27%. (media:12 días) D: 8 EA (23.5%)

*Pasando 1 día,&: Reducción 5 mg/d a 5mg pasando 1 día, : Reducción 10 a 5 mg/d, : Reducción 5mg a 2.5mg/d ,A: Inhibidor Aromatasa Esteroidal, AI: Agentes inmunosupresivos, AN: Anastrozole, Ang: Angiosarcoma, AZ: Ácido Zolendríónico, ANT: Antraciclina, C: Cáncer, CA: Cáncer de mama Avanzado, Carcinoma adenocortical, C³: Carcinoma de cabeza y cuello, CE: Cerebro, CLI: Clínico, CM: Cáncer de mama, Co: Colorectal, CR: Cáncer Renal, EA: Efecto adverso, D/DT: Descontinuación/ total, ER: Receptor de Estrógeno, F: Fulvestran, FAH: Función anormal del hígado, G: General / total, Gi: Ginecológico, Ho: Hombre, I: Inmunoterapia, ID: Interrupción de dosis, Inf: Inflamación, L: Letrozole, LA: Lapatinib, M:CM Metastásico, Me: Metronidazole, Mel: Melanoma, MH: Metástasis de Hígado, Mu: Mujer, Muc: Mucosa, N°: Número, ND: No determina, NE: Carcinoma neuroendócrino, NLC: Nódulo Linfático de Cuello, N: Neumonitis, Ov: Ovario, P: Pulmón, Pa: Paracenfalitis, PG: Mucositis en general, Pan: Pancreático, PREV: Previo, Pros: Próstata, Q: Quimioterapia, R: Revisión, RE: Receptor de estrógeno, RA: Radioterapia, RD: Reducción de dosis, STB: Sarcoma de tejido blando, PG: Prevalencia general de mucositis, T: Temsirolimus, TAM: Tamoxifeno, TAX: Taxane, TE: Terapia Endócrina, Thy: Timo, TH: Terapia hormonal, TN: Cáncer Triple Negativo, TRA: Trastuzumab, TTO: Tratamiento, V: Visceral, EST: Estudio.

3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Entre los factores de riesgo de sufrir estomatitis por inhibidores del mTOR se encuentran: la edad (generalmente entre 48 años y 81 años),¹⁸³⁻¹⁸⁴ sexo (femenino generalmente),¹⁸⁵ tratamientos recibidos y comorbilidades como malnutrición y pobre salud oral que pueden contribuir al riesgo de estomatitis.^{186 187} Muchos de estos pacientes han recibido otros tratamientos antineoplásicos previos como radioterapia, quimioterapia o bisfosfonatos, asociados también a la aparición de lesiones orales.¹⁸⁸

3.4 TRATAMIENTO.

No existe un solo tratamiento de la estomatitis inducida por inhibidores de mTOR. Los anestésicos tópicos pueden aliviar los síntomas como el dolor oral. Sin embargo, los pacientes deben tener cuidado al ingerir comida caliente, por el aumento de padecer quemaduras bucales por la inhabilidad de sensación de la temperatura de la comida.^{147 189}

Es importante realizar medidas profilácticas. Los pacientes deben ser educados sobre buena higiene oral y encaminados a hacerse exámenes orales regulares y mantener un buen hábito de cepillado usando cepillo de cerdas suaves. Se pueden usar enjuagues suaves como agua esterilizada, agua salina normal o agua con bicarbonato de sodio¹⁹⁰ y en su dieta deben evitar comida ácida o picante.^{149 163 164}

También se han utilizado corticoides tópicos, por ejemplo Kalogirou, EM (2015)¹⁶³ utilizó Dexametasona solución con miconazol gel en una paciente de 75 años, medicado con EXE + EVE 10 mg/d. Se consiguió cicatrizar completamente las úlceras orales, sin embargo al mes y medio aparecieron úlceras pequeñas y después de otro mes y medio

más (a los 3 meses) volvió a sufrir estomatitis de grado 2 de acuerdo al CTCAE 3. Las úlceras eran grandes y dolorosas, y no respondieron a tratamiento con láser y agentes cicatrizantes locales. Por lo que se procedió a reducir la dosis de EVE, resolviéndose el proceso.¹⁹⁰

Tabla N°8: Manejo clínico para los efectos adversos de pacientes tomando EVE ^{119 149 191}

Grado de MO	Manejo	Recomendación de modificación de dosis
1	<ul style="list-style-type: none"> • Enjuagues libre de alcohol o solución salina 0,9% varias veces al día. • Enfriar con hielo, trozos de piña, bolas o zumo de piña congelado. • Evitar alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo, enjuagues que contengan tomillo 	No recomendado.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar agentes con alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo, y derivados de timol. • Tratamiento oral tópico: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pastillas Strepsilsc. ✓ Lidocaína en adhesivo de dentaduras para portadores de prótesis ✓ Enjuague bucal con anestésico local con o sin corticoesteroides ✓ Enjuague con una solución de fosfato de calcio sobresaturada ✓ Mantener hidratada la cavidad bucal 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción temporal hasta recuperarse a grado 1. Comenzar la misma dosis. • Si existe recurrencia grado 2: interrupción temporal y recomenzar con dosis reducida.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar agentes con alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo, y derivados de timol • Gel oral Gelclair • Enjuague con "Magic mouthwash" que contiene analgésicos y anestésicos • Enjuague oral ketamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción temporal hasta recuperarse a grado <1: reiniciar a dosis reducida • Descontinuar si no se recupera a grado 1 después de 4 semanas.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides tópicos. • Terapia antiviral para la infección por virus del herpes simple confirmado. • Terapia tópica antifúngica según corresponda. • Terapia antifúngica sistémica para infecciones refractarias o infecciones fúngicas severas. • Evitar alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y enjuagues que contengan tomillo. • Apropiaada terapia médica 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar tratamiento y tratar con apropiada terapia médica.

Además, se han utilizado corticoesteroides sistémicos y láser de baja potencia. De Oliveira MA 2011 observó 85% de mejoría en pacientes usando corticoesteroides.¹¹³ Algunos estudios han indicado que el uso de terapia de láser de baja potencia puede aminorar los síntomas y severidad de estomatitis. En tabla N°8 se detallan recomendaciones para el tratamiento de mucositis.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En las últimas décadas, la tasa de recidiva de CM detectado de forma temprana ha disminuido considerablemente, lo que refleja las mejoras significativas en los tratamientos. Sin embargo, a pesar de la disminución de las tasas de incidencia y mortalidad por CM, el CM metastásico sigue siendo la segunda causa de muerte más común en la mujer. Por ello existe, una clara necesidad de desarrollar nuevos agentes terapéuticos con nuevos mecanismos de acción.^{4 192 193}

Existen estudios clínicos realizados, que sugieren que el mTOR es un mediador fundamental en la progresión de los tumores.^{194 195} Por ello, los inhibidores del mTOR son tratamientos prometedores en los pacientes afectados por un CM y otros tipos de cáncer.¹⁶³ El EVE y el temsirolimus, inhibidores del mTOR, son dos ejemplos de fármacos que se están utilizando con éxito en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, la toxicidad de estos fármacos es dosis-limitante y entre los efectos secundarios que producen están la neumonitis, la disnea, diferentes infecciones y la estomatitis o mucositis.¹⁵⁷

Como acabamos de comentar, entre los efectos adversos producidos por los inhibidores del mTOR se encuentran también lesiones orales. Normalmente, producen ulceraciones orales que en los artículos se denominan como “estomatitis” o “mucositis”, aunque dichas lesiones son diferentes de la mucositis producida por la quimioterapia.^{164 176} La toxicidad oral debida al uso de inhibidores del mTOR tiene, como hemos comentado, una apariencia *aftosa*, clínicamente distinta de la mucositis clásica inducida por quimioterapia. Normalmente se describen como úlceras de aspecto aftoso con bordes ovoides, superficiales y bien delimitadas, con una pseudomembrana grisácea con un patrón menor (lesiones ≤ 1.0 cm), un patrón mayor (>1.0 cm) y a veces un patrón herpetiforme (múltiples lesiones menores unidas), como se ven en pacientes con estomatitis aftosa recidivante (EAR).¹¹³ En los ensayos clínicos realizados en pacientes

oncológicos que reciben inhibidores de mTOR, dicha “estomatitis/mucositis” ha sido identificada como uno de los efectos secundarios dosis-limitante más frecuentes.^{133 171}

La estomatitis en pacientes tratados con inhibidores mTOR generalmente se observa en los grados 1 ó 2 de la escala de criterios de terminología para eventos adversos o CTCAE.^{133 144 178 180} En los ensayos clínicos oncológicos de inhibidores de mTOR, la “estomatitis / mucositis” se ha identificado como una de las toxicidades dosis-limitantes más frecuentes.^{171 180 214}

Estas lesiones causan dolor en la boca, disfagia y alteración del gusto (disgeusia), y en casos extremos es necesaria la nutrición parenteral.¹¹³ Estas lesiones difieren de la mucositis inducida por quimioterapia en su extensión, ya que la mucositis por quimioterapia generalmente afecta a todo el tracto gastrointestinal y puede estar asociada con la diarrea y la mucositis por inhibidores de mTOR está focalizada en la mucosa oral.^{176 206}

La toxicidad por inhibidores mTOR parece ser dependiente de la dosis y aparece más a menudo durante el primer ciclo de tratamiento.¹²⁸ Es de vital importancia tratar de una manera efectiva estas lesiones con varias terapias médicas como corticoesteroides locales o sistémicos y agentes inmunomoduladores para mejorar la calidad de vida de los pacientes.¹¹³

Debido a lo descrito anteriormente con respecto a las lesiones orales producidas por inhibidores de mTOR, nos gustaría realizar un estudio longitudinal retrospectivo para analizar la incidencia de los efectos adversos a nivel oral producidos por los inhibidores del mTOR, en pacientes con CM tratadas con EVE más exemestano. Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Describir las lesiones orales que puedan presentar las pacientes con CM bajo tratamiento con EVE más exemestano.
2. Conocer la incidencia de las lesiones orales que puedan presentar las pacientes con CM bajo tratamiento con EVE más exemestano.
3. Describir los grados según la escala CTCAE de dichas lesiones orales en el grupo de pacientes con CM bajo tratamiento con EVE más exemestano.
4. Determinar el tiempo de aparición de dichas lesiones en estas pacientes.
5. Establecer la posible influencia de la dosis de EVE en la aparición, grado y tiempo de aparición de dichas lesiones orales.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con nuestros planteamientos preliminares, se establecen las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Las pacientes con CM bajo tratamiento con EVE más exemestano sufren lesiones orales que a veces limitan el tratamiento oncológico.
2. La dosis de EVE influye en la aparición de la estomatitis oral.
3. La dosis de EVE influye en el grado de la estomatitis oral.
4. La dosis de EVE influye en el tiempo de aparición de la estomatitis oral.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio observacional retrospectivo en el que las variables a estudiar son las siguientes:

1.1.1 Variables dependientes: Aparición de estomatitis y grado de estomatitis según la escala CTCAE.

1.1.2 Variables independientes: Edad, sexo, dosis de EVE, presencia de metástasis al comienzo del tratamiento y tratamiento quimioterápico previo.

1.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Los pacientes del estudio fueron un grupo de pacientes fallecidas por CM que acudieron a la consulta de oncología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid en el período Octubre 2014- Marzo 2015.

Para la realización del trabajo se obtuvo la aprobación del estudio por el comité ético del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki acerca de experimentación en humanos.

1.2.1 Selección del grupo del estudio.

La muestra a estudiar fueron 28 pacientes fallecidas con CM, diagnosticadas clínica e histopatológicamente que acudieron a la consulta de oncología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Las pacientes estaban en diferentes fases de su enfermedad y todas fueron tratadas con la combinación de tratamiento EVE más exemestano.

Los criterios de inclusión fueron:

- Ser mayor de 18 años.
- Tener CM en proceso activo.
- Haber fallecido después de haber recibido tratamiento con EVE-exemestano, por diferentes motivos.

Los criterios de exclusión fueron:

- No estar en tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello durante el tratamiento con inhibidores del mTOR.
- No estar en tratamiento con quimioterapia durante el tratamiento con inhibidores del mTOR.
- No estar en tratamiento con corticoides y/u otros inmunosupresores (excepto los que son objetivo de nuestro estudio).

1.3 METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

1.3.1 Variables de estudio

Se obtuvieron los siguientes datos de las historias clínicas de las pacientes del estudio:

- Edad
- Sexo
- Fecha de aparición del cáncer
- Tratamiento de quimioterapia previa
- Presencia o no de metástasis

- Dosis de EVE recibida
- Aparición o no de Estomatitis oral
- Tiempo de aparición de la Estomatitis oral
- Grado de Estomatitis oral
- Reducción o no de la dosis de EVE recibida
- Causa del fallecimiento
- Fecha de fallecimiento

1.3.2 Metodología

Acudimos al servicio de oncología Médica del Hospital 12 de Octubre de Madrid, a recoger las variables anteriormente citadas, de las historias clínicas de las pacientes fallecidas que habían sido tratadas con EVE y exemestano por su CM.

Posteriormente dichas variables se pasaron a una tabla de Excel para su posterior estudio estadístico.

1.4 DISEÑO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS para Windows (versión 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La posible asociación entre las variables categóricas se realizó con la prueba de Chi-cuadrado o el estadístico de Fisher (tablas de contingencia). La asociación entre una variable categórica y variables cuantitativas se realizó con la prueba t de Student, ya que la muestra cumplía los criterios de normalidad. En todas las pruebas estadísticas el nivel de significación requerido fue $p \leq 0.05$.

V. RESULTADOS

La edad media de los 28 pacientes fue de 66,61 ±12,33 años. Todos los pacientes fueron mujeres. El 100% de las pacientes habían recibido tratamiento quimioterápico previo. Un 28,6% de las pacientes (8 mujeres) presentaban metástasis al comenzar el tratamiento con EVE y exemestano (Tabla N° 9).

Un 75% de las pacientes (21 sujetos) recibieron EVE de 10mg y un 25% de las pacientes (7 sujetos) recibieron una dosis de EVE de 5 mg (Tabla N° 9).

Edad	66,61± 12,33 años
Sexo	
Mujer	100%
Quimioterapia previa al tratamiento EVE+EXE	100%
Presencia de metástasis	28,6%
Dosis inicial de EVE	
5mg	25% (7 pacientes)
10mg	75% (21 pacientes)

Se presentó estomatitis oral en un 60,7% de las pacientes. Las lesiones orales de estomatitis aparecieron en un tiempo medio de 8 ± 2,47 días (mínimo 4 y máximo 13 días). Las lesiones orales fueron similares a la estomatitis aftosas, lesiones con un fondo blanco/amarillento, bien delimitadas y rodeadas por un halo eritematoso. Todas las pacientes que sufrieron estomatitis oral presentaron varias lesiones a la misma vez. Respecto al grado de las lesiones según la escala CTCAE un 46,4% de las pacientes sufrieron estomatitis de grado I y un 14,3% grado II, el 39,3% restante no sufrieron lesiones de estomatitis oral.

En el estudio no se observó una relación significativa entre dosis de EVE recibida y sufrir estomatitis $p=0,58$. Tampoco se observó relación entre dosis de EVE inicial y el grado estomatitis según la escala CTCAE $p=0,97$ (Tabla N°10).

Tabla N°10: Relación entre la dosis de inicio y el grado de Estomatitis (n/%)			
Dosis	Ausente	Grado 1	Grado 2
5 mg	3/42,9%	3/42,9%	1/14,3%
10 mg	8/38,1%	10/47,6%	3/14,3%

^aChi-cuadrado de Pearson

Tampoco se encontró relación entre la dosis de EVE y el tiempo de aparición de la estomatitis oral por EVE $p=0,66$ (Tabla N° 11).

Tabla N°11: Tiempo Aparición Estomatitis / dosis EVE recibida	
Dosis	Tiempo de aparición
5mg	8,50±2,52
10 mg	7,85±2,54

^bt de Student

Los 7 pacientes que recibieron 5mg de EVE aumentaron su dosis posteriormente a EVE 10 mg a los 15 días. También a los 15 días, un 28,6% de los pacientes (8 pacientes) tuvieron que reducir la dosis de 10 a 5 mg de EVE debido a efectos adversos. Al mes, 4 pacientes (14,3%) dejaron el tratamiento con EVE debido a los efectos adversos.

Al final del estudio, 9 pacientes (32%) dejaron el tratamiento por toxicidad, 14 (50%) por enfermedades diferentes al CM y un 17,9 % (5 pacientes) por fallecimiento.

A su vez, la morbilidad se debió en un 78,6% de los casos a causas relacionadas al CM y en un 21,4 % a otras causas diferentes.

VI. DISCUSIÓN

El presente estudio valora la aparición de lesiones orales, estomatitis oral, en un grupo de mujeres con CM tratadas con EVE (de 5 ó 10 mg) más exemestano.

El EVE es el primer agente en mejorar el beneficio clínico de terapia hormonal cuando son administrados en pacientes con HR +, HER 2 - en CM avanzado después de que el inhibidor aromatasa no esterooidal^{196 197} ya no sea efectivo. El EVE aumenta la supervivencia libre de progresión en 55%-57% en este tipo de pacientes con CM.^{145 198}

La mayoría de estudios combina la terapia de EVE y otras terapias hormonales como antiandrógenos (Tamoxifeno/Fulvestran),¹⁷⁹ inhibidores aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano),^{162 171 175 181} medicamentos que actúan a nivel de HER (Trastuzumab, Pertuzumab, lapatinib)^{144 169 180} y quimioterapia. De esta manera el EVE se ha convertido en una piedra angular en el uso de terapia endócrina de tercera generación en combinación con medicamentos no esteroideos (letrozole, anastrozol) y esteroideos, como el Exemestano, para la supervivencia de pacientes con CM, sobretudo en mujeres posmenopáusicas.^{199 200} La combinación EVE más exemestano es beneficiosa para cualquier estadio del CM²⁰¹ y las pacientes de nuestro trabajo recibieron esta combinación para tratar su CM de larga evolución.

Las metástasis más frecuentes en las pacientes con CM son las óseas, pulmón e hígado. En nuestro estudio hubo 8 pacientes (28,6%) con metástasis al comienzo del tratamiento con EVE más exemestano.¹⁶²

En el tratamiento con EVE la edad, el sexo y el peso no afectan propiedades farmacocinéticas de EVE.^{202 203} En la mayoría de los estudios observados en la tabla N°7, la edad de los pacientes tratados con mTOR comprendió entre 28-93 años.^{128 169 181 214}

En nuestro estudio de 28 pacientes con CM, todas mujeres, se observó una edad media de 66 años. Dicha edad es similar a los casos observados por Kalogirou E, Rugo y

Baselga en la que la media de sus pacientes tratados con EVE varió de 62-74 años, y en la mayoría de los casos fueron pacientes de sexo femenino.^{162 163 214} Todo esto se debe fundamentalmente a que la edad media de aparición de CM en la mujer es de 61 años.^{204 205}

Las lesiones orales producidas por inhibidores del mTOR se describen como lesiones similares en aspecto a las aftas orales, más que a las lesiones orales producidas por la quimioterapia y radioterapia, denominada mucositis oral.^{164 206} En nuestro caso las lesiones siguieron también dicho patrón, fueron similares a la estomatitis aftosa, lesiones con un fondo blanco/amarillento, bien delimitadas y rodeadas por un halo eritematoso. Todas las pacientes que sufrieron estomatitis oral presentaron varias lesiones en el mismo momento.

No se conoce cómo se produce la estomatitis por inhibidores del mTOR. Tampoco se conoce la etiología de la estomatitis aftosa recurrente, entidad clínicamente similar; se sabe que es mediada por mediadores inflamatorios (células T). La estomatitis aftosa recurrente puede ser idiopática o asociada a otras enfermedades sistémicas como enfermedades del intestino, SIDA, síndrome de Behcet y déficits de hierro, vitamina B12 y ácido fólico. Existen casos en los que está asociada a genotipos IL 1B e IL 6, además existe una historia familiar en 1/3 de los casos.^{165 207} Como hemos comentado no está claro cómo la inhibición de mTOR produce MO, sin embargo desde el punto de vista práctico-clínico se han observado algunas alteraciones asociadas.^{208 209 210} Es frecuente observar anemia y deficiencia de vitamina B en pacientes con MO tratados con mTOR, pero el papel que juegan estos déficits se encuentra en estudio;²¹¹ a su vez, los linfocitos T CD4 son mediadores frecuentemente alterados en pacientes bajo este tratamiento en ausencia de infección.²⁰⁶ El trauma (una predisposición local de la estomatitis aftosa recurrente) puede afectar también la aparición de MO causada por

inhibidores de mTOR debido al deterioro de la herida causada por la habilidad de estos medicamentos para suprimir angiogénesis y proliferación celular vascular, así como el incremento de niveles de glucosa.¹⁶⁴ Sería interesante valorar todas estas variables en futuros estudios longitudinales, para poder estudiar correctamente la posible etiología de esta entidad, ya que en este trabajo al ser retrospectivo no hemos podido valorarlo.

La incidencia de estomatitis por EVE, en estudios donde se asocia el EVE a exemestano, varía de unos estudios a otros entre el 56 al 68%.^{145 175 181 214} La estomatitis en pacientes tratados con inhibidores mTOR generalmente se observa en los grados I ó II de la escala de criterios de terminología para eventos adversos o CTCAE.^{133 144 178 180} Por ejemplo, Rugo en su estudio de 482 pacientes usando EVE y exemestano, encontró una incidencia de estomatitis del 67%, ninguna de grado IV.^{158 212} Sólo se ha registrado un 100% de estomatitis grado II por EVE (asociado a diferentes tratamientos) en la publicación de Kalogirou;¹⁶³ mientras que en la mayoría de estudios no existió grado II,^{145 177 181 214} el grado III se presentó 8%-14.7%^{145 181 214} y no hay trabajos de presencia de grado IV.^{145 163 175 214} En nuestro trabajo, se presentó estomatitis oral en un 60,7% de las pacientes y el grado de las lesiones según la escala CTCAE fueron 46,4% de grado I y un 14,3% grado II.

El inicio de estomatitis producida por inhibidores mTOR es rápido y ocurre a las pocas semanas de iniciado el tratamiento,^{176 213} en la mayoría de los casos aparece entre la segunda^{146 176} y octava semana de iniciar con el medicamento inhibidor del mTOR, pero en la mayoría de los trabajos aparece antes de los 15 días (como en el estudio de Chía S,¹¹⁹ que observó su aparición a los 9-30 del uso de EVE). Por ejemplo, en los pacientes del estudio BOLERO 2 se observó como más de 1/3 de estomatitis relacionada con inhibidores del mTOR eran de grado 2 a las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento.¹⁵⁸ Otros estudios mencionan que el riesgo de estomatitis es de la semana 6

a la 48.²¹⁵ En la mayoría de los casos la incidencia alcanza su máximo a las 6 semanas de iniciado el tratamiento,²¹⁴ y los pacientes se recuperan a los 16 a 22 días del inicio de las lesiones. En nuestro estudio, el tiempo medio de aparición de las lesiones se presentó a los $8 \pm 2,47$ días de comenzar el tratamiento, al igual que en pacientes con EVE en monoterapia.²¹⁵

Adicionalmente, se ha observado que si los pacientes no han sufrido lesiones orales pasados los 2 meses de período de tratamiento, la probabilidad de estomatitis como efecto adverso es baja.²⁰² En nuestro caso ningún paciente sufrió lesiones orales por primera vez después del día 13 de tratamiento.

La estomatitis asociada a EVE es un efecto adverso muy común en todos los pacientes que reciben inhibidores de mTOR para el tratamiento del cáncer. El EVE es generalmente bien tolerado, aún con sus efectos adversos, y la mayoría de los que aparecen en la cavidad oral son de tipo leve a moderado que se resuelven con la reducción/interrupción del mismo.²¹⁶ De todas las 28 pacientes de nuestro estudio, 8 (28,6%) requirieron reducción de dosis de 10 mg a 5 mg, y a 4 pacientes (14,3%) les retiraron el tratamiento con EVE por los efectos adversos. Existen trabajos que muestran resultados similares, donde la reducción/interrupción de la dosis relacionado con el efecto adverso de la estomatitis fue 19-23.7%.^{214 217} La razón de discontinuación primaria fue progresión de enfermedad en 26%(2.7% por MO)²¹⁴ -37%.¹⁴⁵ En grado 1 de estomatitis ninguna dosis de reducción se requirió.^{214 215 218}

Pese a que en este estudio no se ha observado una relación significativa entre la dosis de EVE recibida y sufrir estomatitis, Martins y cols en 2013, encontraron como la estomatitis se asociaba a altas dosis de inhibidores de mTOR, la administración IV y a una duración prolongada de la terapia (independientemente del tipo de inhibidor mTOR).¹⁷⁶ Férté y cols también observaron como cuando la dosis de EVE aumentaba, el tiempo de aparición

de MO fue más corto,²¹⁹ la media de duración más larga y el número de lesiones aumentaba. Una dosis de 5mg/día fue asociada a una incidencia de MO del 57%, y una dosis de 10 mg al 77%, demostrando que la incidencia, grado del síntoma y duración de la lesión MO por mTOR era dependiente de la dosis.²²⁰ Sin embargo, el tiempo de inicio de lesión MO es subjetivo ya que depende de cuando pida ayuda el paciente por el dolor que este presenta.²¹⁹ En nuestro caso no hemos encontrado asociación entre la dosis y el tiempo de aparición y la gravedad de las lesiones.

VII. CONCLUSIONES

Las conclusiones de nuestro trabajo son las siguientes:

1. Las lesiones orales que presentan las pacientes con CM bajo tratamiento con EVE más exemestano tuvieron un aspecto clínico similar a las aftas orales, como se ha descrito anteriormente en otros trabajos. Las lesiones orales tuvieron un fondo blanco/amarillento, y fueron bien delimitadas, rodeadas por un halo eritematoso. A su vez, todas las pacientes que sufrieron estomatitis oral presentaron varias lesiones a la misma vez.
2. La incidencia de la estomatitis oral en las pacientes con CM bajo tratamiento con EVE más exemestano de nuestro trabajo fue del 60,7%.
3. Un 46.4% de las mujeres de nuestro estudio presentaron estomatitis de grado 1, según la escala CTCAE, y un 14,3% estomatitis de grado 2.
4. Las lesiones orales, estomatitis oral, de las pacientes de nuestro trabajo se presentaron en un tiempo medio de $8 \pm 2,47$ días (mínimo 4 y máximo 13 días) de comenzar el tratamiento de EVE más exemestano.
5. No se observó una relación significativa entre dosis de EVE recibida y sufrir estomatitis. Tampoco se observó relación entre dosis de EVE inicial y el grado estomatitis según la escala CTCAE.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹Lippman ME. Principios de Medicina Interna. [Internet]. Volumen 1. Edición 18^a. México: McGraw-Hill Interamericana; 13/09/2010. [2012; 4 de Mayo del 2015]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=865§ionid=68931874>.
- ² Bayo-Calero JL. Cáncer de mama: Cuestiones más frecuentes. [internet].Madrid: Entheos; 2007. [consultado el 4 de mayo del 2014]. entheos@editorialentheos.com
- ³ Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490(7418): 61-70.
- ⁴ GLOBOCAN 2012 [Internet]. Lyon, France: IARC; 2012 [2013; Revisado 4 mayo 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
- ⁵ FDA [Internet]. Silver Spring, US:Jefferson, E; 1848 (20 de July de 2012; consultado 26 de April de 2015): Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm312965.htm>
- ⁶ Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, Bouchardy C, Pukkala E, Laronningen S, et al. Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(33):4381-6.
- ⁷ Pérez-García J, Cortés J. Comprender el cáncer de mama (El médico en casa). Barcelona: Amat. 2013.
- ⁸ Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME. Comparison of age- specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jul;13(7):1128-35.
- ⁹ Roja,C. Atlas de patologías Cáncer de Mama. México:Archer Pharma Askepios; 2013.
- ¹⁰ National Cancer Institute [Internet]. USA: SEER Statistic Fact Sheet; 2013. [consultado Mayo,2014].Disponible en:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
- ¹¹ Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 1239–51.
- ¹² Cortés- Castán J. Comprender el Cancer de Mama. Amat; 2013.
- ¹³ Herlofson BB, Norman Pedersen K, Redfors M, Fossa S. Oral Mucosal Side Effects Of Cytotoxic Chemotherapy of Testicular Cáncer. A retrospective study. *Eur J Oral Sci*. 1997; 105: 526.
- ¹⁴ Acevedo, C. Cáncer de Mama: No le des la espalda.Chile: Penguin Random House; 2013.
- ¹⁵ Fatma P, Turkoz FP, Mustafa S, Ibrahim P, Ozge K, Neyran K, Furkan S. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *The Breast*. 2013; 22: 344-350.
- ¹⁶ Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 1; 342: 1-8.
- ¹⁷ Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath Jr CW, et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer*. 2002; 87:1234-45.
- ¹⁸ Lønning PE, Haynes BP, Straume AH, Dunbier A, Helle H, Knappskog S, et al. Exploring breast cancer estrogen disposition: the basis for endocrine manipulation. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:4948-58.

-
- ¹⁹ Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an Avoidable Cause of Cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001 Feb 1; 91(3):421-30.
- ²⁰ Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20; 95(16): 1218-26.
- ²¹ Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-Related Factors and Risk of Breast Cancer in Relation to Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr 1; 151(7):703-14.
- ²² Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, Breast Cancer Subtypes and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7; 295 (21): 2492-502.
- ²³ Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of Hormone Receptor-Defined Breast Cancer: a Systematic Review of the Literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004; 13: 1558e68.
- ²⁴ Haynes BP, Straume AH, Geisler J, et al. Intratumoral Estrogen Disposition in Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 15; 16 (6): 1790-801.
- ²⁵ Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established Breast Cancer Risk Factors and Risk of Intrinsic Tumor Subtypes. Review. *Biochimic Biophys Acta*. 2015 Jun 10; 1856 (1):73–85.
- ²⁶ Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research*. 2006; 8 (4): R43
- ²⁷ Folkard E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *The Breast*. 2013 Aug; 22 Suppl 2: S38-43.
- ²⁸ Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Oct 4; 98 (19):1406-15.
- ²⁹ Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast*. 2013 Jun; 22 (3): 344–350.
- ³⁰ Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, Baer HJ, Hankinson SE, Rosner B, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan; 131 (1): 159–167.
- ³¹ Pollán M, Ascunce N, Ederra M, Murillo A, Erdozain N, Alés-Martínez J, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case–control study. *Breast Cancer Res*. 2013 Jan 29; 15(1):R9
- ³² Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J. Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 2; 103 (3): 250-63.
- ³³ Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Mar; 16 (3): 439-43.
- ³⁴ Xing P, Li J, Jin F. A case–control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol*. 2010 Sep; 27 (3): 926-31.
- ³⁵ Zheng T, Wang J, Chen X, Liu L. Role of microRNA in anticancer drug resistance. *Int J Cancer*. 2010 Jan 1; 126 (1): 2–10.

-
- ³⁶ Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*. 2008 Jan 15; 167 (2): 230-9.
- ³⁷ Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research*. 2006; 8 (4):R43.
- ³⁸ Milne RL, GaudetMM, Spurdle AB, Fasching PA, Couch FJ, Benítez J, et al. Assessing interactions between the associations of common genetic susceptibility variants, reproductive history and body mass index with breast cancer risk in the breast cancer association consortium: a combined case-control study. *Breast Cancer Research* 2010; 12 (6): R110.
- ³⁹ Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2011; 20 (3):454–463.
- ⁴⁰ Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May; 109(1): 123–139.
- ⁴¹ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002; 360: (9328): 187-95.
- ⁴² Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut Jet al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130 (2): 587–597.
- ⁴³ Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Association between mammographic density and basal-like and luminal a breast cancer subtypes, *Breast Cancer Res*. 2013; 15 (5): R76.
- ⁴⁴ Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995 Dec;57 (6): 1457–1462.
- ⁴⁵ Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005 Sep 6; 143 (5): 362–379.
- ⁴⁶ Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Kurisu W, Thor A, Chen LC, Smith HS, et al. ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Jun 15; 89(12):5321-5325.
- ⁴⁷ Gretarsdottir S, Thorlacius S, Valgardsdottir R, Gudlaugsdottir S, Sigurdsson S, Steinarsdottir M, et al. BRCA2 and p53 mutations in primary breast cancer in relation to genetic instability. *Cancer Res*. 1998 Mar 1; 58(5):859-862.
- ⁴⁸ Janku F, Wheler JJ, Westin SN, Moulder SL, Naing A, Tsimberidou AM, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies harboring PIK3CA mutations. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8):777-782.
- ⁴⁹ Arnold JM, Choong DY, Thompson ER, Waddell N, Lindeman GJ, Visvader JE, et al. Frequent somatic mutations of GATA3 in non-BRCA1/BRCA2 familial breast tumors, but not in BRCA1-, BRCA2- or sporadic breast tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; Jan 119 (2):491-496.
- ⁵⁰ Mir A, Sadegh MH, Ahmadinia Z, Kaboli PJ. PIK3CA rs7640662 (C/G) single nucleotide polymorphism lacks association with breast cancer cases in Persians. *Interv Med Appl Sci*. 2015 Mar; 7(1):3-8.

-
- ⁵¹ Chang S, Sharan SK. BRCA1 and MicroRNAs: emerging networks and potential therapeutic targets. *Mol Cells*. 2012 Nov; 34(5): 425–432.
- ⁵² Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25 (11): 1329–1333.
- ⁵³ Tan X, Peng J, Fu Y, An S, Rezaei K, Tabbara S, et al. miR-638 mediated regulation of BRCA1 affects DNA repair and sensitivity to UV and cisplatin in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014 Sep 17; 16 (5):435.
- ⁵⁴ Kanakkanthara A, Miller JH. MicroRNAs: novel mediators of resistance to microtubule-targeting agents. *Cancer Treat Rev*. 2013 Apr; 39 (2): 161–170.
- ⁵⁵ Shehata M, Van Amerongen R, Zeeman AL, Girardi RR, Stingl J. The influence of tamoxifen on normal mouse mammary gland homeostasis. *Breast Cancer Res*. 2014 Jul 24; 16 (4): 411.
- ⁵⁶ Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet*. 1996 May; 13 (1): 123–125.
- ⁵⁷ Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res*. 1998 Apr 1; 58 (7):1367–1371.
- ⁵⁸ Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH, Jonasson JG, Ogmundsdottir HM, Tulinius H, et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet*. 1995 Aug 26; 346 (8974), 544–545.
- ⁵⁹ Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995 Dec 21; 378 (6559): 789–792.
- ⁶⁰ Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Sep 18; 94 (18): 1365–1372.
- ⁶¹ Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 15; 22 (4): 735–742.
- ⁶² Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011; 13 (6):224.
- ⁶³ Siegel, R.; Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29.
- ⁶⁴ Lubinski J, Huzarski T, Byrski T, Lynch HT, Cybulski C, Ghadirian P, et al. The risk of breast cancer in women with a BRCA1 mutation from North America and Poland. *Int J Cancer*. 2012; 131 (1): 229–234.
- ⁶⁵ Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *The Breast*. 2013 Jun; 22 (3): 344–350.
- ⁶⁶ Taylor MA, Garrow JS. Compared with nibbling, neither gorging nor a morning fast affect short-term energy balance in obese patients in a chamber calorimeter. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Apr; 25(4): 519–28.
- ⁶⁷ Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr; 61 (2): 69–90.
- ⁶⁸ Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast Cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002; 137(8): 678–687.
- ⁶⁹ Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*. 1993; 53 (4):538–549.

-
- ⁷⁰ Thomas DB, Jimenez LM, McTieman A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol*. 1991; 135: 734–748.
- ⁷¹ Weiderpass E, Ye W, Adami HO, Vainio H, Trichopoulos D, Nyrén O. Breast cancer risk in male alcoholics in Sweden. *Cancer Causes Control*. 2001; 112, 661–664.
- ⁷² Trivers KF, Jo Lund M, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JW. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009; 20 (7): 1071–1082.
- ⁷³ Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139(2): 539–552.
- ⁷⁴ Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Youn YK, Oh SK, et al. Young age: An independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 2004; 4: 82.
- ⁷⁵ Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012; 19(Suppl 1):14-25.
- ⁷⁶ Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S. Type of Breast Cancer Diagnosis, screening and survival. *Clinical Breast Cancer*. 2014; 14 (4): 235-40.
- ⁷⁷ Bodai BI, Tuso P. Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J*. 2015; 19 (2):48-79.
- ⁷⁸ Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*. 1993; 53: 538–49.
- ⁷⁹ Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuaka S. 2005. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (8): 603–605.
- ⁸⁰ Roja, C. Atlas de patologías. México: Archer Pharma. ASKEPIOS. 2013.
- ⁸¹ Kaufman SA, Harris EE, Bailey L, Chadha M, Dutton SC, Freedman GM. ACR Appropriateness Criteria Ductal Carcinoma in Situ. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Jun; 29(6):446-58, 460-1.
- ⁸² Evans AJ, Wilson AR, Burrell HC, Ellis IO, Pinter SE, et al. Mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) present on previous mammography. *Clin Radiol*. 1999; 54(10): 644-6.
- ⁸³ Fadoukhair Z, Zardavas D, Chad MA, Goulioti T, Aftimos P, Piccart M, et al. Evaluation of targeted therapies in advanced breast cancer: the need for large-scale molecular screening and transformative clinical trial designs. *Oncogene*. 2015 June 29.
- ⁸⁴ Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144 (1): 1-10.
- ⁸⁵ Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38 (6): 698–707.
- ⁸⁶ Sweeney C, Bernard PS, Factor RE, Kwan ML, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Intrinsic subtypes from PAM50 gene expression assay in a population-based breast cancer cohort: Differences by age, race, and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23 (5): 714–724.
- ⁸⁷ Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE, et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1251-9.

-
- ⁸⁸ Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and end Results database. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Nov; 76 (1): 27-36.
- ⁸⁹ Calza S, Hall P, Auer G, Bjohle J, Klaar S, Kronenwett U, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006; 8 (4): R34.
- ⁹⁰ National Cancer Institute. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de seno™. [Internet]. USA: Publicación de los NIH 13-1556S; Enero de 2013. [consultado 4 mayo 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/educacion-para-pacientes/seno.pdf>
- ⁹¹ Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, Breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006 Jun 7; 295: 2492-502.
- ⁹² Cortese, G. Enfermedades de la glándula mamaria: Manejo integral de la patología benigna y maligna. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panaamericana. 2014. Páginas 309-371
- ⁹³ Jordan VC, Lurie RH. Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 1994; 31: 41-52
- ⁹⁴ Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N. Engl J Med.* 2003; 348: 2431–2442.
- ⁹⁵ Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1996;74 (8): 1286–1291.
- ⁹⁶ Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy on Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology.* 2009; 20: 1319-1329
- ⁹⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2. 2013. [date accessed: 30 may 2015]. Disponible en: www.nccn.com.
- ⁹⁸ Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ACM 1). *Breast.* 2012; 21: 242–252.
- ⁹⁹ Saini KS, Loi S, de Azambuja A, Metzger-Filho O, Saini ML, Ignatiadis M, et al. Targeting the pi3k/Akt/mTOR and Raf/mek/erk pathways in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39; 935–46.
- ¹⁰⁰ Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Kempf RC, Long J, Laidler P, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging. 2011; 3: 192–222.
- ¹⁰¹ Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, Song Y, Liu D. Phosphatidylinositol 3-kinase (pi3k) inhibitors as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol.* 2013; 6:88.
- ¹⁰² Wander SA, Hennessy BT, Slingerland JM. Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy. *J Clin Invest* 2011; 121:1231–41.
- ¹⁰³ Weigelt B and Downward J. Genomic determinants of PI3K pathway inhibitor response in cancer. Review Article [Internet]. August 2012 [Reviewed in May 2015]; 2 (109): 7, 47, 78, 87. <https://books.google.es/books?id=pnBEBAAAQBAJ&pg=PA7&dq=mTOR&hl=es&sa=X&ei=w8AyVdCHL4KgPaqJgOAH&ved=0CCcQ6AEwAQ#v=onepage&q=mTOR&f=true>

-
- ¹⁰⁴ Asociación Española Contra el cáncer (aeec). España. [actualizada el 3 Octubre 2013; 15 Julio 2015]. Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/pronostico.aspx>.
- ¹⁰⁵ Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer*. 2013; 132 (10): 2404–2412
- ¹⁰⁶ Vainio H, Bianchini F. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press; 2002.
- ¹⁰⁷ Vainio H, Bianchini F, editors. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press; 2002
- ¹⁰⁸ Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening: evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer*. 2008; 44:1404–13
- ¹⁰⁹ Schopper D, Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*. 2009; 45:1916–23.
- ¹¹⁰ Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl. 2: 153–62
- ¹¹¹ Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348: 366.
- ¹¹² Acevedo-Gadea C, Hatzis C, Chung G, Fishbach N, Lezon-Geyda K, Zelterman D, et al. Sirolimus and trastuzumab combination therapy for HER2-positive metastatic breast cancer after progression on prior trastuzumab therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150: 157–167
- ¹¹³ De-Oliveira M, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor associated stomatitis. *Oral Oncol*. 2011 Oct; 47(10): 998-1003.
- ¹¹⁴ The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012; 490: 61–70.
- ¹¹⁵ Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Kai Y, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013; 502:333–9.
- ¹¹⁶ Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda O, Dunning M, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486:346–52.
- ¹¹⁷ Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The pi3k pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1075–83.
- ¹¹⁸ Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K, Possemato R, Kuang S, Sumi S, et al. A diverse array of cancer-associated mTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov*. 2014; 4:554–63.
- ¹¹⁹ Chia S, Gandhi S, Joy AA, Edwards S, Gorr M, Hopkins S, et al. Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the pi3k/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer. *Current Oncology*. February 2015; 22 (1):33-48.
- ¹²⁰ M. Rizell, P. Lindner. Inhibition of mTOR suppresses experimental liver tumours. *Anticancer Res*. Mar-Apr 2005; 25 (2A): 789–793.
- ¹²¹ Huang S, Houghton PJ. Inhibitors of mammalian target of rapamycin as novel antitumor agents: from bench to clinic. *Curr Opin Investg Drugs*. 2002. 3(2): 295-304
- ¹²² Podsypanina K, Lee RT, Politis C, Hennessy I, Crane A, Puc J, et al. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in PTEN+/- mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2001; 98:10320-10325.
- ¹²³ Shi Y, Frankel A, Radvanyi LG, Penn LZ, Miller RG, Mills G. Rapamycin enhances apoptosis and increase sensitivity to cisplatin in vitro. *Cancer Res*. 1995; 55:1982-1988.

-
- ¹²⁴ Quevedo C, Salinas M, Alcazar A. Regulation of cap-dependent translation by insulin-like growth factor-1 in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002. 291:560-566.
- ¹²⁵ Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 564-9.
- ¹²⁶ González J, Harris T, Childs G, Prystowsky MB. Rapamycin blocks IL-2 driven T cell cycle progresión while preserving T cell survival. *Blood Cells Mol Dis.* 2001; 3: 572-85.
- ¹²⁷ Bhattacharyya GS, Biswas J, Singh JK, Singh M, Govindbabu K, Ranade AA, et al. Reversal of tamoxifen resistance (hormone resistance) by addition of sirolimus (mTOR inhibitor) in metastatic breast cancer. *European Multidisciplinary Cancer Congress Edition Stockholm. Sweden.* 2011. Abstract 16LBA
- ¹²⁸ Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 14: 453-462.
- ¹²⁹ US Food and Drug Administration [Internet]. USA [4 May 2015]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm313008.htm>.
- ¹³⁰ Wang-Gillam A, et al. A phase I study of pegylated liposomal doxorubicin and temsirolimus in patients with refractory solid malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 74:419–426.
- ¹³¹ Wang-Gillam A, et al. A phase I study of pegylated liposomal doxorubicin and temsirolimus in patients with refractory solid malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* (2014) 74:419–426.
- ¹³² Garber K. Rapamycin's resurrection: A new way to target the cancer cell cycle. *J Natl Cancer Inst.* 2001. 93:1517-1519.
- ¹³³ Raymond E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Maternan E, Boni J, et al. Safety and Pharmacokinetics of Escalated Doses of Weekly Intravenous Infusion of CCI-779, a Novel mTOR Inhibitor, in Patients with Cancer. *J Clin Oncol.* 12 Jun 2004; 22 (12): 2336-2347
- ¹³⁴ Grünwald V, DeGraffenried L, Russel D, Friedrichs WE, Ray RB, Hidalgo M, et al: Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2002; 62 (21): 6141-6145.
- ¹³⁵ Glaxo-SmithKline [Internet]. Tyverb® (lapatinib) prescribing information. USA: [December 2014: accessed July 2015]. www.gsksource.com/gskprm/htdocs/documents/TYKERB-PI-PIL.PDF
- ¹³⁶ Chan S. Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer. *Br J Cancer.* 2004; 91 (8):1420-1424.
- ¹³⁷ Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 – positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012. 30(14): 1594-1600.
- ¹³⁸ Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER 2 positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012. 13(1): 25-32.
- ¹³⁹ Higa GM, Abraham J. Lapatinib in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7 (9): 1183-1192.
- ¹⁴⁰ Rowinsky EK. Targeting the molecular target of rapamycin (mTOR). *Curr Opin Oncol.* 2014; 16 (6): 564-575.

-
- ¹⁴¹ US Food and Drug Administration. [Accessed in July 2015]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/informationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm313008.htm>.
- ¹⁴² Bjornsti MA, Houghton PJ. The mTOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:335-48.
- ¹⁴³ Los inhibidores de mTOR previenen la mucositis. *Diario Médico*. Septiembre 2012. Id. vLex: VLEX-396655382. Disponible en: <http://vlex.com/vid/396655382>. Revisada el 21 octubre 2014
- ¹⁴⁴ Hurvitz S, Dalenc F, Campone M, O'Regan RM, Tjan-Heijnen VC, Gligorov J, Llombart A. A phase 2 study of Everolimus combined with trastuzumab and paclitaxel in patients with HER 2 overexpressing advanced breast cancer that progressed during prior Trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 141: 437-446.
- ¹⁴⁵ Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris III HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366:520-9.
- ¹⁴⁶ Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, et al. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4536-4541.
- ¹⁴⁷ Afinitor everolimus tablets for oral administration (prescribing information). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2014.
- ¹⁴⁸ Moldawer NP, Wood LS. Management of key adverse events associated with everolimus therapy. *Kidney Cancer J*. 2010; 8:51-9.
- ¹⁴⁹ Aapro M, Andre F, Blackwell K, Calvo E, Jahanzeb M, Papazisis K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25:763-773.
- ¹⁵⁰ Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502:333-9.
- ¹⁵¹ Kumar V, Sabatini D, Pandey P, Gingras AC, Majumder PK, Kumar M, et al: Regulation of the rapamycin and FKBP-target 1/mammalian target of rapamycin and cap-dependent initiation of translation by the c-Abl protein-tyrosine kinase. *J Biol Chem*. 2000; 275: 10779-10787.
- ¹⁵² The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012; 490: 61-70.
- ¹⁵³ Saal LH, Holm K, Maurer M, Memeo L, Su T, Wang X, 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 (7):2554-9.
- ¹⁵⁴ Johnston SRD. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16 (7):1979-87.
- ¹⁵⁵ Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009; 2:9-21
- ¹⁵⁶ Hoffman R. *Hematology: Basic principles and practice*. 6th edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders; (2013).
- ¹⁵⁷ Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, Forero A, Balko JM, Kuba MG, et al. Stand Up to Cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Clin Oncol*. 2014; 32:1202-9.
- ¹⁵⁸ Yardley DA. Adverse Event Management of mTOR Inhibitors During Treatment of Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: Considerations for Oncologists. *Clinical Breast Cancer*. 2014; 14 (5): 297-308.

-
- ¹⁵⁹ Gonzalez A, Akcakanat A, Liu LS, Green MC, Murray JL, Chen H, et al. Open label randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC versus the combination of paclitaxel and everolimus followed by FEC in women with triple receptor negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 1122-1127.
- ¹⁶⁰ García-García C, Ibrahim YH, Serra V, Calvo MT, Guzmán M, Grueso J, et al. Dual mTORC1/2 and HER2 blockade results in antitumor activity in preclinical models of breast cancer resistant to anti-HER2 therapy. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 2603-2612.
- ¹⁶¹ Qiao L, Liang Y, Mira RR, Yaojuan Lu2, Gu J, Zheng Q. Original Article Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3333-3343
- ¹⁶² Baselga J, Campone M, Piccart M, Howard A, Burris III, Hope S, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone- Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366:520-9.
- ¹⁶³ Kalogirou E, Konstantinos IT, Piperi EP, Sklavounou A. mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS) in three patients with cancer treated with everolimus. 2015; 119 (1): e13-e19
- ¹⁶⁴ Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al. Oral adverse events associated with tyrosin kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012; 17:135–144.
- ¹⁶⁵ Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer* 2010; 116: 210–215.
- ¹⁶⁶ Sankhala K, Mita A, Kelly K, Mahalingam D, Giles F, Mita M. The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. *Target Oncol*. 2009; 4:135–142.
- ¹⁶⁷ Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol*. 2004; 2: 21–36
- ¹⁶⁸ National Cancer Institute. Common Terminology Criteria. [Internet]. May 28, 2009 [Jun 14 2010; Jul 2015] Available in: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- ¹⁶⁹ Seiler M, Ray-Coquard I, Melichar B, Yardley D, Wang R, Dodion P, et al. Oral Ridaforolimus Plus Trastuzumab for Patients with HER 2 + Trastuzumab refractory metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2015; 15 (1): 60-5.
- ¹⁷⁰ Castaneda CA, Cortes-Funes H, Gómez HL, Ciruelos EM, Ciruelos EM. The phosphatidyl inositol 3-kinase/Akt signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29:751–9.
- ¹⁷¹ Awada A, Cardoso F, Fontaine C, Dirix L, De Grève J, Sotiriou C, et al. The oral mTOR inhibitor RAD 001 (everolimus in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: Results of a phase I study with pharmacokinetics. *European Journal of cancer*. 2008; 44: 84-91.
- ¹⁷² Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012; 149: 274–293.
- ¹⁷³ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116: 4256–4265.
- ¹⁷⁴ Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364: 514–523.
- ¹⁷⁵ Campone M, Bachelot T, Gnant M, Deleu I, Rugo HS, Pistilli B, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of Everolimus in postmenopausal women

with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO 2 study. *Eur J Cancer*. 2013; 9(12):2621-32.

¹⁷⁶ Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol*. 2013; 49: 293-298.

¹⁷⁷ Campone M, Levy V, Bourbouloux E, Berton DR, Bootle D, Dutreix C. Safety and pharmacokinetics of paclitaxel and the oral mTOR inhibitor everolimus in advanced solid tumours. *British Journal of Cancer*. 2009; 100, 315 – 321.

¹⁷⁸ Jerusalem G, Fasolo A, Dieras V, Cardoso F, Bergh J, Vittori L. Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 Jan; 125 (2): 447-55.

¹⁷⁹ Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. (2012) Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(22): 2718–2724.

¹⁸⁰ André F, O'Regan R, Ozguroglu M, Masakazu Toi, Binghe Xu, Guy Jerusalem, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 580–91.

¹⁸¹ Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl): abstr 559.

¹⁸² Gandhi L, Bahleda R, Tolaney SM, Kwak EL, Cleary JM, Shuchi S. Phase I Study of Neratinib in Combination with Temsirolimus in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Dependent and Other Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2013; 32: 68-75.

¹⁸³ Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER 2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8; 367(19):1783-91.

¹⁸⁴ Han HS, Swanton C, Janjigian YY, Sutherland SC, Chandarlapaty S, Lehman R, et al. A phase I study of the AKT inhibitor (MK 2206) with concurrent trastuzumab and lapatinib in patients with HER 2 positive solid tumors. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15) (abstract 3028).

¹⁸⁵ Vinayak S, Carlson RW. mTOR inhibitors in the treatment of breast cancer. *Oncology*. 2013; 27: 38-48.

¹⁸⁶ Demetri GD, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor Ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2485-92.

¹⁸⁷ Chawla SP, Staddon AP, Baker LH. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor Ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 78-84.

¹⁸⁸ Seiler M, Ray-CI, Melichar B, Yardley DA, Wang RX, Dodion PF et al. Oral Ridaforolimus Plus Trastuzumab for Patients With HER2⁺ Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2015; 15 (1): 60-5.

¹⁸⁹ Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs*. 2011; 15:E83-9.

-
- ¹⁹⁰ Divers J. Management of stomatitis associated with mTOR inhibitors in hormone receptor-positive/HER-2 negative advanced breast cancer: clinical experience from a single center. Poster presented at 38th Annual Oncology Nurses' Society Congress; April 25-28, 2013; Washington, DC.
- ¹⁹¹ Peterson ME. Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial. *Support Care Cancer*. 2013; 21:2341–9.
- ¹⁹² Robertson RM. Women and cardiovascular disease: the risks of misperception and the need for action. *Circulation*. 2001 May 15; 103(19): 2318-20.
- ¹⁹³ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013. Jan 1; 127(1):e6-e245.
- ¹⁹⁴ Moy B, Goss PE. Estrogen receptor pathway: resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:4790– 4793.
- ¹⁹⁵ Yu K, Toral-Barza L, Discafani C, et al. mTOR, a novel target in breast cancer: The effect of CCI 779, an mTOR inhibitor in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2001; 8:249-258.
- ¹⁹⁶ Yue W, Fan P, Wang J, Li Y, Santen RJ. Mechanisms of acquired resistance to endocrine therapy in hormone-dependent breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 106:102–110.
- ¹⁹⁷ Santen RJ, Song RX, Zhang Z, Kumar R, Jeng MH, Masamura S, et al. Adaptive hypersensitivity to estrogen: mechanisms and clinical relevance to aromatase inhibitor therapy in breast cancer treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 95:155– 165.
- ¹⁹⁸ Gnant M, Greil R, Hubalek M, Steger G. Everolimus in postmenopausal, Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: Summary and Results of an Australian Expert Panel Discussion. *Breast Care*. 2013; 8: 293-299.
- ¹⁹⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 2.2012 [Internet]. [Accessed Jul 18, 2015]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- ²⁰⁰ Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4):CD003370.
- ²⁰¹ Tabernero J, Rojo F, Burris H, Casado E., Macarulla T., S. Jones et al. A phase I study with tumor molecular pharmacodynamic (MPD) evaluation of dose and schedule of the oral mTOR-inhibitor everolimus (RAD001) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23(Suppl. pt 1):193 s [abstract 3007].
- ²⁰² O'Donnell A, Faivre S, Burris HA, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10):1588–1595.
- ²⁰³ Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(2): 83–95.
- ²⁰⁴ Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S. Randomized Phase II Study Comparing Two Schedules of Everolimus in Patients with Recurrent/Metastatic Breast Cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4536-4541.
- ²⁰⁵ Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME. Comparison of age- specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13, 1128–1135.

-
- ²⁰⁶ Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, Epstein JB, Arends AB, Wiersma DR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol*. 2013; 9: 1883–1892.
- ²⁰⁷ Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* Jan 2006; 12 (1):1-21.
- ²⁰⁸ Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *BR J Oral Maxillofac Surg* Apr 2008; 46 (3); 198-206.
- ²⁰⁹ Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid* Jun 2005; 13: 1687-94.
- ²¹⁰ Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomised placebo controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. Mar 2010; 109 (3): 402-7.
- ²¹¹ Campistol JM, de Fijter JW, Flechner SM, Langone A, Morelon E, Stockfleth E. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems. *Clin Transplant*. 2010; 24:149-156.
- ²¹² National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events and common toxicity criteria v3.0 (CTCAE) [Internet]. USA: Published August 9, 2006. [July 1 2015]. Available at: ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- ²¹³ White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after Everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (3): 396–403.
- ²¹⁴ Rugo HS, Gnant M, Geberth M et al. Everolimus-related adverse events: safety insights from BOLERO-2. In: Poster presented at: St. Gallen International Breast Cancer Conference; 13–16 March, 2013; St. Gallen, Switzerland. Poster 274. 2013.
- ²¹⁵ Porta C, Osanto S, Ravaud A, Climent MA, Vaishampayan U, White DA, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 1287–1298.
- ²¹⁶ Tabernero J, Rojo F, Burris H, et al. A phase I study with tumor molecular pharmacodynamic (MPD) evaluation of dose and schedule of the oral mTOR-inhibitor everolimus (RAD001) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16S):193 s [abstract 3007].
- ²¹⁷ Perez A, Rugo HS, Baselga J, et al. Clinical management and resolution of stomatitis in BOLERO-2. Poster presented at 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 4, 2013; Chicago, IL.
- ²¹⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
- ²¹⁹ Nicolatou-Galitis O, Bafaloukos D, Manolakis G, et al. Oral ulcers in cancer patients who receive mTOR inhibitors: an emerging oral toxicity. *Mediterranean Oncol J*. 2012; 2:50-56.
- ²²⁰ Ferté C, Paci A, Zizi M, et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus induced oral ulcers: insights into compliance issues. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2249-55.