

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento médico del cáncer

Autor Ricardo Lara López-Dóriga y Alfonso Yubero Esteban
sábado, 09 de febrero de 2008

1- INTRODUCCIÓN

La tasa de incidencia del cáncer en la población occidental y entre ellas la española se encuentra en constante crecimiento, siendo una de las enfermedades más prevalentes. En España, en el año 2002, se diagnosticaron más de 161.700 nuevos casos de cáncer. Además es la primera causa de mortalidad (25,6% de las defunciones) en el hombre y la segunda en la mujer, sólo superado por las enfermedades cardiovasculares en este último grupo.

Tabla 1. Mortalidad por Cáncer en España

En general, el tratamiento de la mayor parte de las neoplasias, especialmente sólidas, incluye el uso de la cirugía y en ciertas ocasiones de la radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia…

Mención aparte merecen las neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias, mielomas...) donde se sabe que el tratamiento de elección a día de hoy en la mayoría de las ocasiones sigue siendo la quimioterapia en sus diferentes esquemas y combinaciones.

2-NUEVAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS

En la última década gracias a la investigación traslacional a nivel preclínico, están surgiendo numerosos agentes terapéuticos frente a diferentes dianas a nivel molecular.

Los agentes terapéuticos antidiana pueden actuar sobre un proceso biológicamente activo (habitualmente, pero no necesariamente una única molécula) preferiblemente central de una vía importante de la tumorigénesis. La diana sobre la que ejercen su acción debe ser medible en la clínica y correlacionarse con el beneficio clínico cuando la terapia se administra. Las características fundamentales que debe tener una proteína diana incluyen la expresión única (o activación) de la misma en el tumor pero no en los tejidos sanos y que ésta confiera una ventaja selectiva de crecimiento a las células tumorales. El objetivo de la terapia dirigida es la inhibición de la función, supresión del fenotipo transformado y la interrupción de la progresión tumoral sin efectos adversos que afecten a las células normales. Por ello requiere una valoración clínica, que a su vez requiere la estrecha colaboración de científicos de laboratorio, oncólogos y patólogos (1).

Tabla 2. Nuevas dianas en el tratamiento del cáncer

3-BIOLOGÍA DE LA FAMILIA HER

La familia de receptores HER comprende cuatro receptores: HER-1 (EGFR), HER-2 (neu/erb B2), HER-3 y HER-4 con una estructura de tres dominios: uno extracelular de unión al ligando, uno transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosin quinasa (9).

Los receptores son inactivos como monómeros, pero la unión del ligando al dominio extracelular induce la formación de homodímeros y heterodímeros. Esto resulta en la fosforilación (activación) de la tirosin quinasa que consecuentemente pondrá en marcha una vía de señales compleja e interrelacionada. Estas vías de señales que se activan están implicadas en el control de muchos procesos celulares como la apoptosis, migración, crecimiento, adhesión y diferenciación. Las vías clave activadas por la señalización HER incluyen Ras, la proteína quinasa activada por mitógeno Raf (MAPK), la quinasa de fosfatidil inositol 3 (PI3k) y las vías Akt.

EGFR, HER-2 y

HER-4 tienen actividad quinasa intrínseca mientras que HER-3 carece de ella. Aunque los receptores comparten una gran homología en los dominios tirosin quinasa, los dominios extracelulares están mucho menos conservados. Estas diferencias proporcionan las distintas especificidades a cada receptor para reconocer y unir los ligandos. Los ligandos pertenecen a la familia EGF de factores de crecimiento: EGF, TGF- α , EGF-HB, anfirregulina, betacelulina, epirregulina, tomorregulina y subfamilia neurregulina.

A diferencia

de los otros receptores, HER-2 no se activa por un ligando. Su activación ocurre mediante homodimerización, en el caso de sobreexpresión de HER 2 o mediante heterodimerización por activación del ligando de HER-1, HER-3 o HER-4. La dimerización con HER-2 es la preferida de los otros receptores. Los heterodímeros con HER-2 son altamente estables mostrando una tasa baja de disociación del ligando debido a una elevada afinidad por el mismo. Además tienen una potente actividad señalizadora y son sinérgicos para la transformación celular (7).

Los

receptores de esta familia desempeñan un papel importante en el desarrollo de la mama normal, pero pierden su correcta regulación en las enfermedades premalignas y malignas de la mama. Cuando los receptores de la familia HER se sobreexpresan o se mutan, en general se comportan como oncogenes. HER-1 está sobreexpresado en aproximadamente el 30% de los tumores de mama y se cree que su papel es importante en los estadios finales del cáncer de mama humano y en el proceso metastásico. HER-2 está sobreexpresado en 25-30% de los cánceres de mama humanos, y se cree implicado en la iniciación tumoral y progresión temprana del tumor.

Los tratamientos dirigidos antidiaria que bloquean la señalización HER pueden clasificarse en los siguientes grupos:

1.
Anticuerpos monoclonales (13): Trastuzumab, Pertuzumab, Cetuximab, h-R3, ABX-EGF.

2.
Inhibidores específicos de tirosin quinasa: Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®), Lapatinib (Tycerb®), CI-1033, EKB-569.

3.
Otros mecanismos de inhibición de la familia HER: Degradación del receptor mediada por drogas

3-a Anticuerpos monoclonales

- Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®; Genentech, Inc., CA, USA) es un anticuerpo monoclonal murino humanizado de tipo IgG1, que se dirige específicamente al dominio extracelular de HER-2, uniéndose a los residuos 529 y 626. Desde su lanzamiento en 1998, Trastuzumab se ha convertido en una importante herramienta terapéutica en las pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER-2. La FDA aprobó Trastuzumab desde 1998 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER-2 positivo en primera y segunda línea tanto como fármaco único como en combinación con paclitaxel, y más recientemente para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

En el ensayo pivotal original fase III se observó que la adición de Trastuzumab a la quimioterapia (antraciclina y ciclofosfamida o taxano) se asoció con un mayor intervalo para la progresión de la enfermedad (media:7,4 frente a 4,6 meses; $p<0,001$), con una mayor tasa de respuesta objetiva (50 frente a 32%; $p<0,001$), con una mayor duración de la respuesta (media:9,1 frente a 6,1 meses; $p<0,001$), con una menor tasa de muerte al año (22% frente a 33%; $p<0,001$), con mayor supervivencia (supervivencia media: 25,1 frente a 20,3 meses; $p=0,01$) y con una reducción del 20% en el riesgo de muerte.

Los mecanismos de acción de Trastuzumab son los siguientes:

Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.

Mediación por el sistema inmunitario.

Prevención de la dimerización del receptor HER-2/neu.

Reducción o interrupción completa de la señalización vía abajo (downstream).

Inhibición directa del ciclo celular:

Induce el inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina p27kip1 para enlentecer la fase G1.

Antiangiogénesis, mediante la reducción de los factores angiogénicos VEGF, TGF- α ; e IAP-1
Proapoptótico, mediante la inhibición de la señalización de Akt.

La amplificación del gen HER-2 y la sobreexpresión de la proteína se han asociado de manera concordante con un elevado grado tumoral, aneuploidía del ADN, elevada tasa de proliferación celular, receptores de estrógenos y progesterona negativos, mutación de p53, aberraciones del TOP2A y alteraciones en otros numerosos biomarcadores moleculares de invasividad y la metástasis del cáncer de mama.

La acción de Trastuzumab se limita a los tumores con sobreexpresión de HER2 (aproximadamente un 20% de los cánceres de mama, que además son de peor pronóstico), por lo que se han desarrollado otros fármacos que se describen a continuación (5). A pesar de los buenos resultados del tratamiento con Trastuzumab hay un porcentaje importante de pacientes que no responden al fármaco. La resistencia puede derivar de la activación de una vía alternativa de señalización, anomalías en las vías de apoptosis o consecuencia de la hipoxia tumoral. En esta línea hay estudios que investigan la combinación de Trastuzumab con otros tratamientos antitumorales, para valorar si se puede vencer esta resistencia. Actualmente hay más de veinte ensayos en marcha (fases I, II, III) que evalúan la combinación de Trastuzumab con otros agentes, los más importantes: lapatinib, everolimus, pertuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, lonafarnib, sunitinib, bortezomib. Los resultados de estos estudios nos aproximarán al papel definitivo que desempeñara cada agente en el cáncer de mama.

{multithumb thumb_width=300 thumb_height=300}

TUMORES

Sobreexpresión
HER-2

Mama

17-37%

Ovario

32%

Estómago

12-55%

Pulmón

27-56%

Esófago

60-73%

Vejiga

36%

Tabla 3. Tumores con sobreexpresión del oncogen HER-2

- Pertuzumab.

Pertuzumab (2C4, Omnitarg[®]; Genentech, CA, USA) es un anticuerpo monoclonal humanizado que, actuando sobre un epítipo diferente al de trastuzumab sobre HER2 impide la formación de heterodímeros HER2/3 en las células con sobreexpresión alta y baja de HER2. No sólo inhibe HER2 sino también otras vías del EGFR. Por ello los estudios fase I y II sugieren una actividad más amplia que trastuzumab. Los ensayos fase I y II muestran que su administración cada 3 semanas es bien tolerada, pero presenta una actividad limitada (8). Será necesaria su evaluación en ensayos clínicos fase III. Actualmente existe un ensayo fase II abierto (NCI) en que se evaluará la combinación de pertuzumab y trastuzumab en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico que no han respondido al tratamiento con trastuzumab.

- Cetuximab

Cetuximab (Erbix[®]) es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre EGFR (3) cuyos resultados en cáncer de colon y cabeza y cuello son muy prometedores. Actualmente hay algunos estudios en marcha en fase de reclutamiento que combinan cetuximab con otros agentes.

Su aprobación actual es una segunda línea de cancer colorrectal avanzado en combinación con Irinotecan (CPT-11) y 5 fluorouracilo y en combinación con Radioterapia en el carcinoma de cabeza y cuello.

Actualmente está incluido dentro de diferentes estudios clínicos en combinación con tratamientos de quimioterapia y otras nuevas dianas en diferentes tumores: cerebrales, colorectal, mama, ovario…

3-b Inhibidores específicos de tirosinquinasa

La unión del ligando al dominio extracelular de los receptores conduce a la dimerización de los mismos y a la fosforilación de los residuos tirosina intracelulares. Una vez que han sido fosforiladas, las tirosinas se unirán a los dominios SH2 de proteínas que activan varias rutas de señalización intracelular, segundos mensajeros y cascadas como RAS, la proteína activadora de GTPasa, la proteína quinasa activada por mitógeno / RAF (MAPK), la fosfatidilinositol-3-quinasa y la proteína quinasa C.

Las pequeñas moléculas que inhiben tirosin quinasa específicas de EGFR pueden reconocer e inhibir HER-2 directamente o pueden estabilizar HER-2 en complejos inactivos y además prevenir su acoplamiento con HER-3 o HER-4 activados por sus ligandos (6).

- Erlotinib

Erlotinib (OSI-774, Tarceva®) es una pequeña molécula inhibidora de tirosin quinasa activa vía oral que inhibe el receptor HER-1 (EGFR). Para ello compite con la adenosina trifosfato (ATP) para unirse al dominio intracelular, de forma que inhibe la actividad quinasa de EGFR, aún en presencia de su ligando. Así mismo, erlotinib es eficaz frente a EGFRvIII, una forma mutada del receptor que carece del dominio extracelular de unión al ligando, activa constitutivamente. La inhibición de la actividad tirosin quinasa del receptor conducirá a la parada del ciclo celular en G1 y a la apoptosis.

Actualmente erlotinib esta aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado en progresión tras una o más líneas de tratamiento y en cáncer de páncreas asociado a quimioterapia basada en Gemcitabina.

Presentación: comprimidos de 150 mg.

En cuanto al cáncer de mama existen estudios fase I y II con erlotinib, algunos aún en fase de reclutamiento y otros pendientes de resultados. Un trabajo del NCCTG estudió la combinación de gemcitabina y erlotinib como tratamiento de primera o segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, mostrando una tasa de respuestas del 14% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,6 meses.

Hay varios ensayos en marcha en la actualidad que evalúan la combinación de erlotinib con otros fármacos (quimioterapia, hormonoterapia y terapias antidiaria)

- Lapatinib

Lapatinib (GW572016, Tycerb®, GlaxoSmithKline; Research Triangle Park, NC) es una pequeña molécula activa vía oral que inhibe la actividad tirosin quinasa de los receptores HER-1(EGFR) y HER-2. Ha demostrado eficacia en monoterapia y en asociación con

quimioterapia convencional en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo que habían progresado al tratamiento con trastuzumab. Va a ser aprobada próximamente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER-2 positivo tras progresión a trastuzumab

Un ensayo fase II que estudió lapatinib en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico en primera línea de tratamiento mostró una tasa de respuestas del 35%.

En un ensayo publicado recientemente que comparaba capecitabina frente a capecitabina y lapatinib en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores de estrógenos positivos, la combinación mostró una supervivencia libre de progresión de 8.4 meses frente a 4.4 meses en el grupo de monoterapia.

Actualmente hay más de veinte ensayos clínicos en marcha que estudian la combinación de lapatinib con distintos agentes quimioterápicos, con hormonoterapia y con trastuzumab.

N-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-

[5-([2(methylsulfonyl)ethyl]amino)methyl)-2-furyl]-

4-quinazolinamine

4- SEÑALIZACIÓN VEGF Y ANGIOGÉNESIS

4-a Angiogénesis

La angiogénesis es un proceso normal durante el crecimiento y desarrollo fetales; sin embargo en el adulto es escasa e infrecuente. Los tumores que desarrollan metástasis en general tienen la capacidad de circular a través de la sangre y extravasarse hasta tejidos sanos en otras partes del organismo. Las células tumorales provocan la formación de sus propios vasos para conseguir nutrientes y oxígeno que aseguren la supervivencia y diseminación neoplásica. Actualmente el modelo de J. Folkman formulado en 1971 continúa siendo relevante (2), ya que el crecimiento, la invasión y la metástasis de las células tumorales se relacionan con la angiogénesis (10). En condiciones fisiológicas normales la angiogénesis está controlada mediante el equilibrio entre los factores proangiogénicos y los antiangiogénicos, un equilibrio que se encuentra alterado en los tumores. La cascada de la angiogénesis tiene dos fases: activación y resolución. La angiogénesis tumoral tiende a ser un proceso desorganizado, siendo los microvasos tumorales irregulares, tortuosos y con shunt arteriovenosos (fig. 3 y 4).

Las moléculas y fuerzas mecánicas que coordinan la angiogénesis son numerosas e incluyen:

.

Mediadores

solubles: Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (fig. 5), Ang 1 y 2, factor de crecimiento ácido y básico de los fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor α ; y β ; de crecimiento transformante, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento epidémico (EGF), factor estimulante de las colonias de los granulocitos y de los granulocitos-macrófagos, angiogenina, angiotropina, factor tisular factor V, prostaglandinas, nicotinamida y monobutirina.

.

Proteínas de unión a la membrana celular:

α ;v β ;3-integrina, α ;v β ;5-integrina, α ;5 β ;1-integrina, VE-cadherina, Eph-4B/efrina-B2, efrina-A1 y Eph-2A.

{multithumb thumb_width=400 thumb_height=400}

4-b Inhibidores de la angiogénesis (11,12)

Los agentes inhibidores de la angiogénesis pueden clasificarse según su mecanismo de acción:

.

Inhibidores

directos: Impiden la respuesta de las células endoteliales a los factores angiogénicos. Incluye distintas clases de inhibidores como angiostatina, bevacizumab, arretsen, canstatina, combretastatina, endostatina, NM-3, trombospondina, tumstatina, vitaxina y 2-metoxiestradiol.

.

Inhibidores

indirectos: Inhiben las proteínas proangiogénicas asociadas al tumor o bloquean la expresión del receptor de la célula endotelial. Incluyen fármacos dirigidos a las quinasas de receptores de factores de crecimiento (EGFR, HER-2, receptor VEGF, PDGF) y al receptor del interferón alfa.

En diversas revisiones recientes se ha reflexionado sobre las razones del fracaso inicial general de los agentes antiangiogénicos examinados en los estudios realizados. Entre los fármacos que no han logrado los objetivos planeados en el protocolo de los ensayos clínicos están los inhibidores sintéticos de la tirosin quinasa del receptor de VEGF (SU5416, SU6668), ribocimas y los inhibidores de la proteasa marimastat, prinomastat y BAY 12-9566, diseñados para inhibir las metaloproteinasas de la matriz asociadas al tumor. Estos fármacos inhibieron eficazmente el crecimiento adicional de los tumores pero la regresión fue excepcional.

En la actualidad se están investigando en ensayos clínicos los inhibidores naturales de la proliferación de células endoteliales (endostatina,

angiostatina, trombospondina 1 y TNP-40). La integrina $\alpha_v\beta_3$ está presente en las células endoteliales de los vasos en desarrollo y en las células tumorales, y es un objetivo de investigación. Otros agentes en investigación son los anticuerpos monoclonales dirigidos sobre integrina- $\alpha_v\beta_3$ vitaxina y Medi-522, y la cilengtida, una molécula pequeña antagonista de la integrina $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$. También se están evaluando inhibidores antiangiogénicos (combrestatina, ZD6126), que producen la despolimerización de la tubulina de las células endoteliales.

4-c Antagonistas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y su receptor.

El VEGF, también conocido como VEGF-A es una glucoproteína segregada por numerosas células (47,48). Presenta cinco isoformas: VEGF A, B, C, D y E, de las cuales VEGF-A es la más prominente. En condiciones de normoxia la transcripción de VEGF se activa por H-ras y otros oncogenes y también por diversas tirosinas transmembrana (EGFR, HER-2). VEGF actúa sobre tres receptores: VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (KDR/flk-1) y VEGFR-3 (flt-4), con actividad tirosin quinasa. La expresión de VEGF y de VEGFR puede aumentar en respuesta a estímulos como la hipoxia, los oncogenes y las citocinas y se asocian con mal pronóstico. Existen muchas aproximaciones para inhibir la señalización VEGF, siendo la más conocida el secuestro del ligando.

- Bevacizumab.

Bevacizumab (Avastin®; Genentech Inc, CA, USA) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que reconoce todas las isoformas de VEGF-A, e inhibe la angiogénesis mediante la unión a VEGF, impidiendo la unión del ligando a su receptor.

Actualmente bevacizumab se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de colon metastático en primera y segunda línea asociado a quimioterapia, y más recientemente para el cáncer de pulmón no microcítico, donde ha demostrado un aumento en la supervivencia en comparación con el uso del tratamiento de quimioterapia convencional.

En cáncer de mama ha mostrado actividad tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia en ensayos fase II.

Bevacizumab es el primer tratamiento antiangiogénico aprobado por la FDA y supone una nueva perspectiva abierta al futuro en combinación con otros tratamientos antineoplásicos.

Pequeñas moléculas con actividad multiquinasa: Sunitinib

Sunitinib (SU11248, Suten®, Pfizer Inc., New York, NY, USA) es una pequeña molécula multidiaria nueva inhibidora de tirosin quinasa que ha

demostrado actividad antiangiogénica y actividad directa antineoplásica. Se dirige a varias dianas: VEGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), KIT y FLT-3 .

Su uso ha sido aprobado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tras progresión o intolerancia a mesilato de imatinib y para el hipernefroma metastásico.

SU11248 ha mostrado también actividad en modelos preclínicos de cáncer de mama. (14)

5- SEÑALIZACIÓN M-TOR

La diana (mTOR) es una serin-treonin-quinasa implicada en la regulación de proteínas que regulan la progresión del ciclo celular y la respuesta al daño en el ADN. mTOR es también un regulador "downstream" en la vía PI3k/Akt, implicada en la supervivencia celular. Rapamicina y sus análogos (CCI-779, RAD-001) son inhibidores de mTOR. Los análogos de rapamicina han mostrado actividad en estudios preclínicos.

- Tensirolimus

Tensirolimus (CCI-779) ha mostrado actividad en líneas celulares de cáncer de mama, en particular en células tumorales con receptores de estrógenos y HER-2 positivas. En estudios preclínicos ha mostrado sinergia con tamoxifeno y letrozol en células tumorales de cáncer de mama. En un ensayo fase II randomizado se compararon dos niveles de dosis de CCI-779 (75 mg/m² iv semanal y 250 g/m² iv semanal) en 48 pacientes con cáncer de mama metastásico, la mayoría de las cuales había recibido dos líneas de quimioterapia previas para la enfermedad metastásica. Los efectos tóxicos más frecuentes fueron dermatitis, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, estomatitis y depresión. La tasa de respuestas global fue 4,8% y el beneficio clínico 32%. Otro estudio fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico refractarias a antraciclinas y taxanos mostró respuesta parcial en 11% y enfermedad estable en 33% de las pacientes.

Actualmente hay dos ensayos fase II en marcha con este agente que conduce el National Cancer Institute (NCI), uno en cáncer de mama avanzado y otro en cáncer de mama localmente avanzado recurrente o metastásico.

6- CONCLUSIONES

El tratamiento actual de la mayoría de las neoplasias sólidas incluye combinaciones de quimioterapia y/o radioterapia y/o hormonoterapia con las llamadas nuevas terapias oncológicas dirigidas.

La combinación de diferentes tratamientos consigue en la mayor parte de los casos unas tasas de respuestas al tratamiento más elevadas, un superior intervalo libre de progresión de la enfermedad (ILP) y en definitiva una mayor tasa de supervivencia global (SG) de los pacientes oncológicos.

Las nuevas moléculas tienen unos mecanismos de acción totalmente diferentes a los clásicos de la quimioterapia (QT) o la radioterapia (RT) debido a su especificidad antitumoral, por lo que sus efectos secundarios también son diferentes a los clásicos y en general mucho más tolerables y manejables por parte del paciente y el médico.

En general su beneficio es escaso si son utilizados como agentes únicos, pero en asociación con los tratamientos clásicos de QT y/o RT son grandes potenciadores del efecto de éstos.

El avance en la terapéutica del cáncer actual es infinitamente superior al de hace sólo unas pocas décadas, pero aún es preciso la realización de múltiples ensayos clínicos y la búsqueda de nuevas dianas cada vez más específicas de la célula tumoral para conseguir incrementar el beneficio del paciente oncológico tanto en supervivencia como en calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. George W. Sledge JR. What is targeted therapy? J Clin Oncol. 2005 March 10; 23: 8.
2. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst. 1990;82:4-6.
- 3.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;19:183-232.

4.
Niklaus G Schaefer, Bernhard C Pestalozzi, Alexander Knuth, et al. Potential use of humanized antibodies in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6(7): 1065-1074.

5.
Mc Keage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*. 2002; 62: 209-243.

6.
Shawver LK, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinasa inhibitors in cancer therapy. *Cancer cell*. 2002; 1: 117-123.

7.
Nahata R, Esteva FJ. HER-2 targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 5.078-5.084.

8.
David B. Agus, Michael S. Gordon, Charles Taylor, et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2534-2543.

9.
Wang SC, Hung MC. HER2 overexpression and cancer targeting. *Semin Oncol*. 2001; 28: 115-124.

10.
Folkman J, Browder T, Palmblad J. Angiogenesis research : guidelines for translation to clinical application. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 23-33.

11.
Bamias A, Dimopoulos MA. Angiogenesis in human cancer: implications in cancer therapy. *Eur J Intern Med*. 2003; 14: 459-469.

12.
Eskens FA. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer*. 2004; 90: 1-7.

13.
Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* .2004; 5: 292-302.

14.
Cabebe E, Wakelee H. Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs today (Barc)*. 2006; jun 42(6):

387-98.

Autores: Ricardo Lara López-Dóriga y Alfonso Yubero
Esteban. Oncología Médica. Hospital General
Obispo Polanco. Teruel.