

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS
FACULDADE DE FARMÁCIA
Disciplinas de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia

TRASTUZUMABE-DM1 NO TRATAMENTO PARA CÂNCER DE MAMA HER2+

NILTON JORGE DE OLIVEIRA VEPPO

Porto Alegre, RS

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
Disciplinas de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia

TRASTUZUMABE-DM1 NO TRATAMENTO PARA CÂNCER DE MAMA HER2+

NILTON JORGE DE OLIVEIRA VEPPO

Prof. Dr. Jarbas Alves Montanha
Orientador

Porto Alegre, dezembro de 2012.

NILTON JORGE DE OLIVEIRA VEPPO

T-DM1 NO TRATAMENTO PARA CÂNCER DE MAMA HER2+

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul –
UFRGS, como requisito parcial para a Obtenção
do Título de Farmacêutico,

Data de aprovação: ___/___/___

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Prof.

Instituição de Ensino

Prof.

Instituição de Ensino

Local: Porto Alegre - RS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jarbas Alves Montanha pela paciência, confiança e presteza no auxílio às atividades e sobre o andamento e a normatização deste trabalho.

RESUMO

Os carcinomas mamários, cuja superexpressão da oncoproteína HER2 (Receptor fator de crescimento epidérmico humano 2), e que ocorre em aproximadamente 20 a 30% das neoplasias, associado a um fenótipo mais agressivo, pode ser melhorado através da ação de moléculas alvo-dirigidas como o T-DM1 (trastuzumabe-emtansine). Atualmente, um dos grandes desafios é o desenvolvimento de fármacos alvo-específicos, capazes de eliminar a célula tumoral sem causar danos às células normais, ou que possam ser utilizados em associação a terapias convencionais para aperfeiçoá-las. O T-DM1 é um fármaco conjugado a um anticorpo monoclonal composto por trastuzumabe, um ligante tioéster estável, e o agente citotóxico DM1 (derivado da emantásina, um produto natural), que está em fase final de desenvolvimento a ser utilizado no tratamento de câncer metastático HER2-positivo. Vários estudos de Fase I demonstraram que o T-DM1 é seguro e tolerável quando foram utilizados em pacientes pré-tratados através da quimioterapia convencional. A mesma eficácia, segurança e tolerabilidade foram confirmados em estudos de Fase II, nos quais o T-DM1 foi utilizado como agente único ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Aguarda-se, com expectativa, os resultados de Fase III, cujos protocolos em andamento (EMILIA/MARIANE), alguns inclusive já divulgados, indicam que esse tipo de terapia pode abrir caminhos para o desenvolvimento de novas moléculas-alvos a serem utilizadas em outras neoplasias. Ao que parece, o grande mérito desse avanço, além de confirmar eficácia e segurança, também revela redução nos efeitos adversos, o que otimiza a qualidade de vida dos pacientes. Esta revisão apresenta a base racional para o desenvolvimento do T-DM1 e resume alguns dados clínicos deste novo agente para o tratamento do câncer de mama.

Descritores: Câncer de mama. HER2-positivo. T-DM1.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultado da primeira busca eletrônica com as palavras-chave: “ <i>Breast cancer / Câncer de Mama</i> ”	11
Tabela 2: Resultado da segunda busca eletrônica com as palavras-chave: “ <i>HER2-positive / HER2-positivo</i> ”	11
Tabela 3: Resultado da terceira busca eletrônica com as palavras-chave: “ <i>T-DM1 treatment breast cancer HER2 / T-DM1 tratamento câncer de mama HER2</i> ”	12
Tabela 4: Número de artigos selecionados com a palavra-chave: “ <i>T-DM1 treatment breast cancer HER2</i> ”	12
Tabela 5: Resultado da seleção dos artigos científicos	12
Tabela 6: Efeitos adversos na população em estudo	19
Tabela 7: Efeitos adversos na população em estudo	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS.....	10
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
4 CÂNCER	14
4.1 Câncer de mama.....	14
4.2 Câncer de mama HER2+	15
4.3 Métodos de identificação do HER2	15
4.4 Quimioterapia	16
4.5 Protocolos Quimioterápicos.....	17
5 TRASTUZUMABE (T-DM1)	19
5.1 Estrutura da molécula.....	19
5.2 Mecanismo de ação	20
5.3 Estudos clínicos	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo. Em 2012, esperam-se para o Brasil 52.680 novos casos de câncer de mama, com risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres da região Sudeste (69/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19/100 mil) (INCA, 2012).

O câncer de mama é, mundialmente, o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres. Esta neoplasia maligna de mama é responsável por cerca de 20% da incidência de câncer e por 14% do total de mortes associados às neoplasias, na população feminina (WCR, 2007).

Não se conhece, ao certo, todos os mecanismos causais do câncer de mama, mas sabe-se que existe uma interação entre os fatores genéticos e ambientais, exercendo papel importante na etiologia e na evolução da doença (PETO; HOULSTON, 2001).

Com os avanços genéticos e a crescente compreensão das bases moleculares do câncer, novas opções terapêuticas foram se desenvolvendo, como as terapias-alvo, cuja ação é direcionada a sítios específicos nas células tumorais (HADDAD, 2010).

Esse tipo de tratamento individualizado é mais seletivo para células cancerosas do que para células normais, reduzindo os efeitos colaterais e melhorando a qualidade de vida (WU et al., 2006).

O gene HER2 é responsável pela produção do receptor HER2, e é um proto-oncogene, assim um erro aleatório neste gene pode levar ao desenvolvimento de uma neoplasia. Tem-se observado que 20 a 30% das pacientes com câncer de mama superexpressam esse receptor, fator que associa a doença a uma maior agressividade e difícil prognóstico (PHILIPS et al., 2008). Esta família de receptores são alvos para o tratamento terapêutico e para o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos.

Quimioterápicos são limitados pela toxicidade sistêmica e falta de seletividade do tumor, além de estreito índice terapêutico. Assim, uma nova classe terapêutica que compreende um antígeno específico para o tumor começa a ser desenvolvida - os conjugados fármacos-anticorpos (ADC). Os ADCs melhoram os

índices terapêuticos porque são concebidos para especificamente entregar agentes citotóxicos para as células tumorais e limitar danos colaterais às células normais (LORUSSO et al., 2011).

Nesse sentido, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo o fármaco T-DM1 (trastuzumabe-DM1), ou entansina trastuzumabe, a ser utilizado no tratamento do câncer de mama metastático. O T-DM1 é um conjugado anticorpo monoclonal ligado a entansina – um produto natural – através de um ligante tioéter, cujo desenvolvimento encontra-se em fase III (HURVITZ; KAKKAR, 2012).

Assim, o presente trabalho, através de revisão bibliográfica, visa destacar a importância dos resultados obtidos até o presente sobre os avanços clínicos proporcionados pelo desenvolvimento do Trastuzumabe-DM1 (T-DM1). Trata-se de um fármaco inovador, fruto de uma combinação químico-biológica, capaz de modificar as formas de tratamento convencional, principalmente porque os resultados apresentados até o presente momento demonstram efetividade, segurança e redução nos efeitos adversos em comparação com outros quimioterápicos padrão.

2 OBJETIVOS

Destacar as contribuições do Trastuzumabe-DM1 no tratamento do câncer de mama metastático HER2+.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Realizou-se uma busca eletrônica de artigos científicos pela WEB nos sites *Scientific Eletronic Library Online* (www.scielo.br) e *National Biotechnology Information* (www.pubmed.com) usando os termos em língua portuguesa, inglesa e espanhol “*Breast Câncer/Câncer de Mama*”, “*T-DM1 Tratamento Breast Câncer HER2*”, “ e “*HER2-positive*”. Priorizou-se publicações que descreveram e/ou citaram o T-DM1 para o tratamento do câncer de mama HER2+. Os artigos científicos que não possuíam as palavras-chave e não abordavam o tema foram excluídos.

Algumas publicações relevantes não puderam ser analisadas por se tratarem de artigos cujo acesso não era de domínio público, e pagos também foram descartados. Considerou-se para esta revisão os artigos mais atualizados.

A seguir, elaborou-se um fluxograma com detalhes sobre a busca eletrônica das publicações científicas selecionadas.

Tabela 1: Resultado da primeira busca eletrônica

Número de artigos encontrados com os descritores “<i>Breast câncer</i>”	
Pubmed	Scielo
252.176	1.207

Para uma seleção mais apurada de artigos científicos, realizou-se uma segunda busca com os seguintes descritores: “*HER2-positive*”, conforme tabela 2.

Tabela 2: Resultado da segunda busca eletrônica

Número de artigos encontrados com os descritores “<i>HER2-positive</i>”	
Pubmed	Scielo
348	6

Realizou-se, ainda, uma terceira busca de artigos utilizando os descritores: “*T-DM1 treatment breast cancer HER2*”

Tabela 3: Resultado da terceira busca eletrônica

Número de artigos encontrados com os descritores “<i>T-DM1 treatment breast câncer HER2</i>”.	
Pubmed	Scielo
27	0

Tabela 4: Seleção dos trabalhos científicos após leitura de todos os artigos

Número de artigos selecionados os descritores “<i>T-DM1 treatment breast câncer HER2</i>”	
Pubmed	Scielo
10/27 Selecionados	0
17/27 Descartados (5 artigos pagos)	

O resultado final da pesquisa bibliográfica levou a 10 artigos científicos publicados entre 2010 a 2012.

Tabela 5: Resultado da seleção de artigos científicos

Autor(s)	Título do trabalho científico	Resumo dos autores
BENDER et al., 2012	<i>A population pharmacokinetic / pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer.</i>	Trombocitopenia pode ser causada devido à dosagem de TDM-1. Em estudos, a dosagem tolerada foi de 3,6 mg / kg.
GIRIS et al., 2012	<i>Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody–drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive câncer</i>	O tratamento com T-DM1 não se correlaciona com respostas clínicas ou eventos adversos.
KROP et al., 2010	<i>Phase I Study of Trastuzumab-DM1, an HER2 Antibody-Drug Conjugate, Given Every 3 Weeks to Patients WithHER2-Positive Metastatic Breast Cancer</i>	Na dose 3,6mg/kg a cada 3 semanas,T-Dm1 foi associado a baixa toxicidade
VERMA et al., 2012	<i>Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer</i>	T-DM1 aumenta a sobrevida livre de progressão com menos toxicidade que lapatinib e capecitabina
HOWARD; BURRIS.,2012	<i>Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Hitching a Ride on a Therapeutic Antibody</i>	T-DM1 satisfaz os critérios como ADC
HURVITZ; KAKKAR., 2012	<i>The potential for trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer: latest evidence and ongoing studies</i>	Estudos em evidências sobre o efeito do T-DM1 no tratamento do HER2-positivo
BASSELGA, 2010	<i>Treatment of HER2-overexpressing breast cancer</i>	Estrutura imuno-conjugado com potência de interromper microtúbulos.
BAROK et al., 2011	<i>Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumabresistant breast cancer cells in vivo</i>	T-DM1 pode induzir a apoptose, como catástrofe mitótica.
BURRIS et al., 2011	<i>Phase II Study of the Antibody Drug Conjugate Trastuzumab-DM1 for the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Positive Breast Cancer After Prior HER2-Directed Therapy</i>	T-DM1 é bem tolerado na dose recomendada.
LORUSSO et al., 2011	<i>Trastuzumab Emtansine: A Unique Antibody-Drug Conjugate in Development for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Cancer</i>	T-DM1 é um ADC que está em desenvolvimento clínico para HER2-positivo e parece ser bem tolerado como agente único em doses de 3,6mg/kg a cada 3 semanas.

4 CÂNCER

O câncer é causado por uma série de mutações somáticas do ADN que levam à proliferação celular, através de erros aleatórios de replicação (DEVITA et al., 2005).

O câncer é caracterizado por um crescimento celular descontrolado e invasão tecidual/metástase. Quando o crescimento celular descontrolado for sem invasão é caracterizado como uma neoplasia benigna. A neoplasia é maligna quando as células têm capacidade de originar metástases (colonização de um tumor maligno, à distância do foco primitivo original). A metastização é caracterizada por crescimento progressivo através de invasão e destruição dos tecidos circunvizinhos, inclusive de paredes vasculares; angiogênese; mobilidade própria; presença de receptores que promovem sua aderência com outras células, facilitando sua fixação (GOMES, 1997).

4.1 Câncer de Mama

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doença com comportamentos distintos. A heterogeneidade deste câncer pode ser observada pelas variadas manifestações clínicas e morfológicas, diferentes assinaturas genéticas e consequente diferença nas respostas terapêuticas (INCA, 2012).

Além das alterações genéticas, associam-se também, influências do meio ambiente que juntas podem inibir genes supressores tumorais e ativar oncogenes. A carcinogênese mamária ocorre quando uma célula-tronco na unidade ducto lobular, a partir da alteração inicial, multiplica-se com instabilidade genômica e perde sua capacidade de reconhecer, corrigir danos no DNA e defeitos de replicação (BURSTEIN et al., 2005).

Atualmente, algumas alterações genéticas como amplificação do oncogene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), são utilizados na avaliação do prognóstico e escolha do tratamento adjuvante (CHEANG et al., 2009).

O sintoma mais comum de câncer de mama é o aparecimento de nódulo, geralmente indolor, duro e irregular, mas há tumores que são de consistência branda, globosos e bem definidos. Outros sinais de câncer de mama são edema cutâneo; retração cutânea; dor; inversão do mamilo; hiperemia; descamação ou ulceração do

mamilo; e secreção papilar, especialmente quando é unilateral e espontânea. A secreção associada ao câncer geralmente é transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos. Podem, também, surgir linfonodos palpáveis na axila (INCA, 2012).

4.2 Câncer de mama HER2+

O Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER) é uma glicoproteína transmembrana, membro da família dos fatores de receptor epidérmico que inclui HER-1(EGFR-1); HER-2; HER-3 e HER-4. A ativação do oncogene HER-2 no cromossoma 17 resulta na síntese da glicoproteína HER-2, cujo domínio intracelular possui atividade de tirosina quinase. A ligação dos fatores de crescimento ao domínio extracelular desencadeia a heterodimerização entre os receptores. A heterodimerização ativa a via da tirosina quinase, levando a fosforilação de proteínas de sinalização celular que induzem a proliferação das células tumorais (SILVA et al., 2009).

Pela importância do papel do HER-2 na patogenia do câncer de mama e da acessibilidade da porção extracelular do receptor, o HER2 foi reconhecido como candidato potencial para a ação terapêutica de anticorpo-alvo.

4.3 Métodos de identificação do HER2

A amplificação do gene HER2 é encontrada em 20 a 30% dos casos de carcinoma de mama em mulheres (SLAMON et al., 2001). Os receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) são receptores transmembrana que, em condições normais, regulam o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular. Cada receptor consiste em um sítio extracelular (segmento lipofílico transmembrana) e um sítio tirosina-quinase intracelular. O sítio tirosina-quinase é ativado por um processo de dimerização, geralmente induzido por um ligante. Já o sítio extracelular pode adotar uma conformação fixa semelhante a um estado de ativação contínua, permitindo a dimerização mesmo na ausência de um ligante. A dimerização estimula uma cascata de reações enzimáticas e sinais para a proliferação e manutenção da vida celular. Na superexpressão do HER2, há proteínas transmembranas extras funcionando como receptores do fator de crescimento, induzindo à dimerização e à

consequente determinação para uma divisão e multiplicação celular acelerada (VALABREGA et al., 2007).

Assim, identificar a manifestação do HER2 é de grande importância na precisão da resposta à quimioterapia e ao tratamento com anticorpos monoclonais. Convém acrescentar que os custos da terapêutica são extremamente caros, razão pelo qual é essencial que se utilizem métodos precisos para determinar a positividade de HER2 em pacientes com câncer de mama. Clinicamente, as metodologias para a identificação são: Método Imunohistoquímico (IHQ) e imunofluorescência (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). No IHQ, avalia-se o número de proteínas transmembranas codificadas pelo gene HER2. No caso de superexpressão, há milhares de proteínas funcionando como receptores na membrana celular. Os resultados podem ser: negativo, 1+, 2+ ou 3+. Achados 3+ indicam superexpressão. O achado 2+ representa um resultado indeterminado, havendo necessidade da realização do FISH. Neste, avalia-se o número de centrômeros, ou seja, um aumento no número de cópias do gene, o HER2 está amplificado. Os tumores são considerados HER2-positivo quando temos resultados de IHQ 3+, ou de FISH demonstrando amplificação do gene HER2. Entretanto, o FISH, por ser mais sofisticado, de maior custo, é utilizado nos casos em que o resultado IHQ indicar escore 2+, que é um achado intermediário e duvidoso (LOPES; PINTO, 2011).

4.4 Quimioterapia

Técnica que consiste no uso de medicamentos potentes no tratamento do câncer. É complementar à cirurgia, podendo ser aplicada antes ou depois. A cirurgia e a radioterapia têm efeito local, enquanto a quimioterapia age em todo o corpo. O objetivo desta técnica é a recidiva do tumor local ou seu aparecimento em outros órgãos. O tratamento antineoplásico, entretanto, não é específico para células cancerosas, o que leva a afetar, também as células normais. Esse fato acarreta efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, vômito, alopecia, diarreia, amenorréia, dificuldade para engravidar (HOMSI, 2008).

Frequentemente, dois ou mais fármacos são usados em combinação, pois podem atuar em diferentes processos metabólicos da célula, aumentando a probabilidade de destruição de uma maior quantidade de células cancerosas.

Porém, a presença de agentes citotóxicos utilizados na quimioterapia, geralmente resulta em toxicidade, razão dos efeitos indesejáveis (CALIXTO et al., 2010).

4.5 Protocolos quimioterápicos

Protocolo de quimioterapia é o termo utilizado para definir as propostas de tratamento que combinam diferentes medicamentos, com doses e datas de administração programada. Os protocolos apresentam resultados semelhantes quando aplicados em diferentes centros de tratamento no mundo todo, no qual é possível estimar sua eficácia terapêutica e os prováveis efeitos colaterais antes de iniciar o tratamento. Estabelece os medicamentos a serem utilizados, determina suas doses e propõe as datas para sua administração. A recuperação do organismo do paciente é também estimada pelo protocolo, que prevê um período livre de tratamento antes do início de cada novo ciclo de quimioterapia (EINSTEIN, 2012).

Segundo o Protocolo de Tratamento do Câncer de mama metastático do Hospital Albert Einstein, os principais fármacos utilizados em quimioterapia de câncer de mama metastático são: Anastrozol; Tamoxifeno; Ciclofosfamida; Docetaxel; Exemestano; Paclitaxel; Trastuzumabe; Megestrol; Metotrexato; Letrozol; Capecitabina; Lapatinibe; Doxorrubicina; Bevacizumabe (RACINE, 2012). Na tabela a seguir os fármacos são apresentados quanto ao seu mecanismo de ação e toxicidade.

Tabela 6: Apresentação dos fármacos quanto ao seu mecanismo de ação e toxicidade.

Fármaco	Mecanismo de Ação	Toxicidade
Capecitabina	Angiogênico	Diarréia, alopecia, náuseas, vômitos
Lapatinib	É um inibidor potente e reversível do ErbB1 e ErbB2	Diarréia, náuseas, vômitos e erupção cutânea
Doxorrubicina	Inibidor da polimerase do ARN	Náuseas, vômitos, cardiotoxicidade
Bevacizumabe	Inibidor da angiogênese	Cefaléia, astenia, náuseas, hipertensão.
Tamoxifeno	Inibição dos efeitos estrogênicos, e diminui a síntese de DNA.	Dermatológica, endócrina, gastrointestinal e neurológica
Paclitaxel	Impedimento da migração dos microtúbulos	Dermatológica, cardíaca, gastrointestinal, hematológica
Trastuzumabe	Liga-se à porção extracelular do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico e media uma citotoxicidade anticorpo-dependente em células que superexpressam o HER-2	Cardíaca, dermatológica, neurológica, gastrointestinal
Docetaxel	Bloqueio da despolimerização dos microtúbulos, alterações da mitose	Gastrointestinal, Cardíaco, hematológica e neurológica.
Metrotexato	Inibição da síntese do ADN	Neurológica, hepática, hematológica, cardíaca, gastrointestinal.
Megestrol	Ação antiestrogênica	Dermatológica, endócrina, gastrointestinal e neurológica
Letrozol	Inibidor da biossíntese de estrógeno	Endócrina, gastrointestinal, neurológica e pulmonar
Exemestano	Inativação da aromatase	Dermatológica, endócrina, gastrointestinal, neurológica
Anastrozol	Inibidor da aromatase	Endócrina, neurológica, dermatológica, gastrointestinal.

Fonte: Burlário eletrônico da ANVISA. Acesso em: 09 nov. 2012.

5 TRASTUZUMABE-TDM1

5.1 Estrutura da molécula

O T-DM1 (trastuzumabe-DM1) é um fármaco anticorpo-conjugado (ADC). É uma associação entre o anticorpo monoclonal trastuzumabe com o DM1, um produto natural derivado da emantasina, através de um ligante, o MCC (ciclo-hexano-1-2-carboxilato de etila) (GIRISH et al., 2012).

Trastuzumabe-DM1 tem demonstrado eficácia com bom perfil de segurança em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo em ensaios clínicos (HOWARD; BURRIS, 2012).

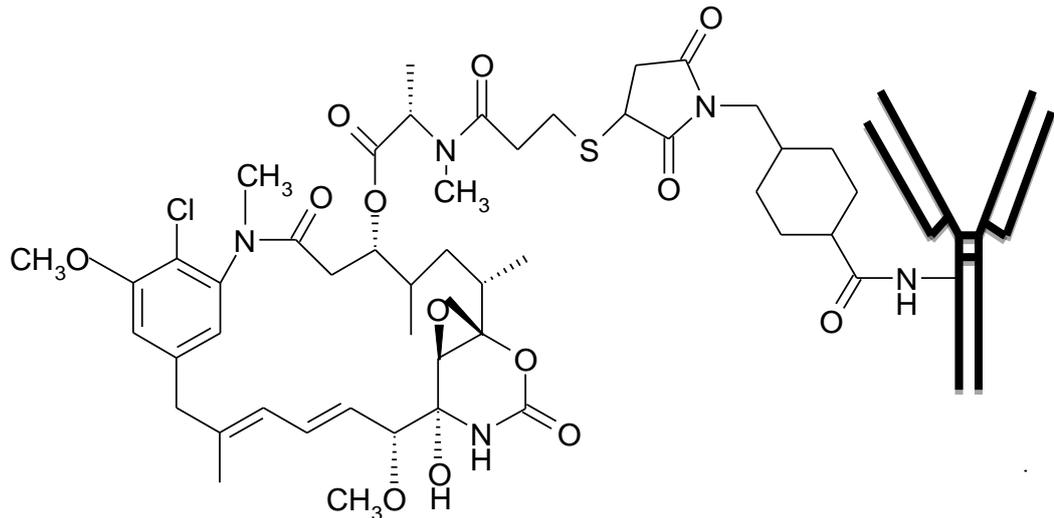
A estrutura é um imuno-conjugado constituído de três partes: trastuzumabe, um ligante estável e um derivado da emantasina. Este novo composto incorpora a atividade antitumoral do trastuzumabe, com a potência citotóxica da entansina, que tem a capacidade de interromper microtúbulos (BASSELGA, 2010).

O mecanismo de resposta do trastuzumabe ainda não está bem esclarecido, mas o benefício clínico é atribuído à interferência em vias de transdução de sinais, domínio de clivagem extracelular, inibição de reparação ao ADN, redução da angiogênese, bem como interrupção do ciclo celular (HUDIS, 2007).

A DM1-emantasina, é um produto natural isolado da planta *Maytunus ovatus*, tem atividade citotóxica (LOPUS et al., 2010). Os primeiros estudos de entansina demonstraram ser um potente inibidor da divisão celular. Liga-se à tubulina, inibindo a sua polimerização, bem como resultando na sua despolimerização, impedindo assim a montagem de microtúbulos. Embora altamente ativa *in vitro* demonstrou ser inaceitável devido ao seu perfil de toxicidade. A entansina demonstrou ser 100 vezes mais potente que os alcalóides da Vinca, que são alguns dos citotóxicos mais utilizados em quimioterapia. Com o surgimento dos anticorpos monoclonais e ao desenvolvimento subsequente de tecnologia que permite que o citotóxico seja estavelmente ligado ao anticorpo, o potencial para a utilização da entansina foi retomado (HURVITZ; KAKKAR, 2012). A razão para desenvolver o T-DM1 é adequação ao HER2. O tumor apresenta altos níveis de expressão por células em comparação com o tecido normal. Consistente internalização, utilização de um agente altamente citotóxico e potente como o DM1,

características de exposição favoráveis conferido pela ligação MCC (PHILIP et al., 2008).

Figura 1: Estrutura do trastuzumabe-DM1 (T-DM1) contendo o trastuzumabe, o ligante MCC e o derivado da emantasia



Fonte: Adaptado de Genentech-Roche, 2010.

5.2. Mecanismo de ação

O T-DM1 combina o fármaco trastuzumabe, um anticorpo sintético, com um produto natural derivado da emantasia, a entansina, que é usado como quimioterápico. O conjugado resultante é projetado para entregar DM1 em células que superexpressam o HER2. Após a ligação com o receptor ocorre a internalização do complexo. Segue-se a degradação lisossomal e o DM1 é liberado para agir como um potente inibidor da montagem dos microtúbulos, causando a destruição das células tumorais (BAROK et al., 2011).

5.3 Estudos clínicos

Na fase I dos ensaios clínicos de T-DM1, Krop e colaboradores (2010), selecionaram vinte e quatro pacientes com câncer de mama metastático HER2+ e que já haviam recebido uma média de quatro quimioterápicos. Os pacientes foram divididos em seis grupos e foram submetidos a doses escalonadas e aplicadas a

cada três semanas; grupo dose 0,3mg/kg (3 pacientes); dose 0,6mg/kg (1 paciente); dose 1,2mg/kg (1 paciente); dose 2,4mg/kg (1 paciente); dose 3,6mg/kg (15 pacientes) e dose 4,8mg/kg (2 pacientes) (KROP et al.,2010).

Cada um dos pacientes do grupo que receberam doses de 0,6; 1,2 e 2,4mg apresentaram grau igual ou maior que dois para efeitos adversos. Dois de três pacientes do grupo 4,8mg apresentaram grau quatro para trombocitopenia. Um paciente de 3,6mg apresentou grau três para hipertensão pulmonar. Outro paciente de 3,6mg apresentou grau três para fraqueza muscular.

Na análise farmacocinética, duplicando-se a dose de 1,2mg/kg para 2,3mg/kg resultou num aumento de quatro vezes a concentração máxima (C_{max}), e oito vezes a área sobre a curva (AUC). A depuração em doses de 0,3mg/kg a 1,2mg/kg variou de 21,2ml/d/kg para 27,8ml/d/kg, enquanto que a depuração para doses maiores do que 1,2mg/kg foi de 6,9ml/d/kg para 12,9ml/d/kg. O volume de distribuição foi de aproximadamente 60,13 ml/kg, aproximando-se do volume fisiológico do sangue. O meia-vida do T-DM1 foi de 3,5 dias.

Pelo menos um efeito adverso (AEs) foi relatado em vinte e dois dos vinte e quatro pacientes; os mais comuns foram: trombocitopenia (54,2%); transaminases elevadas (41,7%); fadiga (37,5%); anemia (29,2%) e náuseas (25%). Os efeitos adversos, em geral, foram efeitos de grau um a dois. Não houve relatos de alopecia, não houve nenhuma morte. O declínio de plaquetas ocorreu em quase todos os pacientes que receberam doses maiores do que 1,3mg/kg, começando um dia após a administração do fármaco, mas a recuperação até em quinze dias era típica. Um paciente apresentou hipertensão pulmonar grau três, mas apresentava histórico de metástase pulmonar. Não houve abandono de tratamento por toxicidade cardíaca.

De acordo com os estudos, a dose máxima tolerável (DMT) para a monoterapia do T-DM1 foi estabelecida em 3,6mg/kg, com base na dose limite de toxicidade de 4,8mg/kg e que apresenta trombocitopenia de grau 4. Entretanto, os nódulos observados cerca de 8 dias após a administração de T-DM1 apresentavam recuperação em cerca de 15 dias. Clinicamente, não houve eventos hemorrágicos significativos.

Segundo os autores, a dose de 3,6mg/kg, aplicada em intervalos de três semanas, o fármaco apresenta segurança. A redução da depuração para doses maiores do que 1,2mg/kg é levado a refletir pela saturação dos sítios de ligação do HER2. Não foi notado acúmulo de T-DM1. Quanto a trombocitopenia, embora

registradas, as alterações não foram consistentes. Os ciclos repetidos com T-DM1 parecem ser bem tolerados, ainda assim a segurança a longo prazo e a redução nos efeitos adversos não pode ser conclusiva devido ao reduzido grupo de pacientes avaliados.

Num ensaio clínico de fase II, Burris e colaboradores (2011), selecionaram cento e doze pacientes. Fundamentado em resultados de fase I, no qual ficou demonstrado que o T-DM1 foi bem tolerado na dose máxima de 3,6mg/kg em intervalos de três semanas, um estudo de fase II foi realizado para definir a segurança e a eficácia do fármaco em pacientes com câncer de mama metastático HER2+ (BURRIS et al., 2011). Todos os pacientes foram relacionados para um período de doze meses. Administrou-se doses de 3,6mg/kg a cada três semanas durante um ano, com opção de tratamento contínuo. Todos os pacientes anteriormente tinham sido submetidos ao tratamento com outros agentes quimioterápicos, como: antraciclinas (71%); taxanos (89%); capecitabina (66%) e carboplatina (42%). Todos utilizaram trastuzumabe.

Vinte e um pacientes completaram um ano de tratamento, dezenove continuaram. Os efeitos adversos mais frequentes de qualquer grau foram: fadiga; náuseas; e cefaléia. Para os efeitos adversos de grau três ou quatro, hipocalcemia foi de 8,9%; trombocitopenia 8,0% e fadiga 4,5%. Quatro pacientes interromperam o tratamento por trombocitopenia, hepatotoxicidade e astenia. Seis pacientes reduziram a dose como resultado da trombocitopenia, neuropatia e epistaxe. As doses foram reduzidas entre 2,4mg/kg a 3,0mg/kg. Não houve nenhum evento cardiotoxico capaz de interromper o tratamento.

De acordo com os autores, o T-DM1 foi bem tolerado. O registro de efeito adverso como a trombocitopenia foi o responsável pelo reajuste de doses. Alguns pacientes continuaram a receber o fármaco por mais de um ano, indicando que a longo prazo pode ser favorável. A farmacocinética, a exemplo do estudo de fase I, caracterizou depuração baixa, Vd limitado ao volume do plasma e o meia-vida de aproximadamente quatro dias. Finalmente, a frequência de anti-corpos anti-T-DM1 foi baixa e não afetou o perfil farmacocinético do T-DM1.

Num outro estudo de fase II (HURVITZ et al., 2011), com o objetivo de avaliar a segurança e a sobrevida livre de progressão da doença (PFS), de cento e trinta e sete pacientes selecionados, sessenta e sete foram tratados com T-DM1 e setenta com trastuzumabe mais docetaxel obteve-se uma (PFS) de 14,2 meses

para os que utilizaram T-DM1 contra 9,4 meses daquele que utilizaram a combinação. Trombocitopenia foi de 17% para o T-DM1 contra 64% para aqueles que fizeram uso da associação.

Num ensaio independente de fase III, avaliou-se a eficácia e a segurança em pacientes tratados com T-DM1 com pacientes que utilizaram capecitabina mais lapatinib, todos com HER2+ e que tinham sido tratados previamente com trastuzumabe (VERMA et al., 2012). O estudo, randomizado, aberto, internacional envolveu uma população de novecentos e noventa e uma (991) pessoas e foi empreendido entre fevereiro de 2009 a outubro de 2011; quatrocentos e noventa e seis pacientes foram tratados com a associação lapatinib e capecitabina; quatrocentos e noventa e cinco com T-DM1.

Aos pacientes do grupo controle – capecitabina mais lapatinib – foram administrados doses de 1250mg/kg de lapatinib diariamente. A capecitabina foi administrada nos dias 1 a 14 de cada três semanas em doses de 1000mg/kg. Os que receberam T-DM1 as doses foram 3,6mg/kg a cada três semanas. A duração média da experiência foi de dezenove meses. Em análise preliminar, o tratamento com T-DM1 em relação aos efeitos adversos, quatrocentos e setenta e sete pacientes (97,7%) do grupo controle apresentaram algum tipo de AEs, contra quatrocentos e setenta pacientes (95,9%) dos que utilizaram T-DM1. Entre os AEs de grau 3 a 4, os pacientes do grupo controle foram 57,0%, sendo que 20,7% apresentaram diarreia. Já entre os que utilizaram T-DM1, os AEs foram 40,8%, destacando-se como trombocitopenia (12,9%); aspartato amino transferase (4,3%); alanina amino transferase (2,9%) (Tabela 6). As hemorragias no grupo controle foram de 15,8% contra 29,0% dos que fizeram uso do T-DM1. A maioria das mortes foi atribuída à progressão da doença.

Segundo os autores, a sobrevida livre de progressão para os pacientes que foram submetidos à administração de T-DM1 foi de 9,6 meses comparada com os 6,4 meses dos pacientes que foram tratados com lapatinib e capecitabina. Os resultados consistentes e favoráveis com a utilização do T-DM1 indicam eficácia e segurança, além de aumentar a sobrevida em comparação com as terapias usuais.

T-DM1 está sendo estudado em população HER2-positiva sem tratamento prévio. Outro objetivo é comparar o T-DM1 em combinação com pertuzumabe, um anticorpo HER2, é um inibidor da dimerização de HER2 (AZVOLINSKY, 2012).

Tabela 7: Efeitos adversos na população em estudo

Fármacos	
Lapatinib mais Capecitabina - 488 pacientes	T-DM1- 490 pacientes
Efeitos Adversos de Grau 3 ou 4	Efeitos Adversos de Grau 3 ou 4
278 pacientes (57,0%)	200 pacientes (40,8%)
Número de pacientes (%)	Número de pacientes (%)
Diarréia 101 (20,7%)	Trombocitopenia 63 (12,9%)
Palmar-plantar 80 (16,4%)	Elevação de AST 21 (4,3%)
Vômitos 22 (4,5%)	Elevação de ALT 14 (2,9%)
Neutropenia 21 (4,3%)	Anemia 13 (2,7%)
Hipocalcemia 20 (4,1%)	Fadiga 12 (2,4%)
Fadiga 17 (3,5%)	Hipocalcemia 11 (2,2%)
Náuseas 12 (2,5%)	Neutropenia 10 (2,0%)
Trombocitopenia 1 (0,2%)	Diarréia 8 (1,6%)

Legenda: ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase)

Fonte: Adaptado de VERMA et al. (2012).

A fase I e a fase II dos ensaios clínicos de T-DM1 como agente único ou em combinação com paclitaxel, docetaxel, e pertuzumabe têm demonstrado atividade clínica e um perfil de segurança favorável em pacientes HER2-positivas (LORUSSO et al., 2011).

Um desafio no desenvolvimento de drogas oncológicas é determinar a dose ideal e o tratamento, mas no caso do câncer de mama HER2-positivo as fases I e II de estudos mostram que a dose máxima tolerada, e portanto, a dose recomendada para o T-DM1, é de 3,6mg/kg por via intravenosa a cada três semanas (MATHEW; PEREZ, 2011).

Embora a introdução de HER2 nas terapias, tais como anticorpo monoclonal trastuzumabe e a molécula lapatinib, inibidor da tirosina quinase, tenham melhorado significativamente os resultados de câncer de mama HER2-positivo em comparação com as terapias disponíveis anteriormente, o uso destas terapias-alvo é muitas vezes limitado pelo desenvolvimento de resistência às drogas e problemas de tolerabilidade (AWADA et al., 2012).

Entretanto, mesmo que T-DM1 contenha um forte agente quimioterapêutico, sua toxicidade é relativamente leve com trombocitopenia e transaminites, sendo estes os efeitos adversos mais comuns (HURVITZ; KAKKAR, 2012).

O uso de terapias-alvo em metástase do câncer de mama tem melhorado o prognóstico, e aumentou drasticamente a forma de lidar com o câncer de mama (ORPHANOS; KOUNTOURAKIS, 2012).

O T-DM1 é um triunfo da biologia e da química. Pela perspectiva da biologia, tem capacidade de identificar um receptor presente quase que exclusivamente nas células malignas (nesse caso, o HER2) que é mediador crucial para a progressão da doença. Pela lógica da química, consegue ligar um quimioterápico potente a um anticorpo monoclonal de forma tão forte que a quimioterapia é dada quase que exclusivamente para as células do tumor, com mínima toxicidade sistêmica (CAPONERO, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fármaco trastuzumabe T-DM1 é um agente anti-HER2 específico, que está sendo desenvolvido para combater o câncer de mama metastático e que tem previsão para ser liberado entre 2013/2014. Trata-se de um anticorpo monoclonal capaz de se ligar ao domínio extracelular do receptor HER2, que tem atividade de tirosina quinase, e assim suprimir a atividade de sinalização, interrompendo o ciclo celular.

Nos estudos de fase I, II e III o T-DM1 foi administrado como agente único e também em associação com outros quimioterápicos. Os resultados farmacocinéticos não apresentaram alterações, sugerindo que podem ser administradas em combinações com outros fármacos, sem significativa interação medicamentosa.

Uma grande preocupação no tratamento quimioterápico é a trombocitopenia. O modelo sugerido prevê grau três para validação, em doses de 3,6mg/kg.

Tornar o tratamento anticâncer menos tóxico e mais seguro aos pacientes sempre foi objeto da indústria farmacêutica. A maioria dos novos fármacos apresentados na ASCO 2012, para os mais variados tipos de tumores malignos, tem como diferencial o mecanismo de ação utilizado no T-DM1.

A introdução de moléculas “alvo-dirigidas” em praticamente todos os casos trouxe algum tipo de benefício clínico e, ao mesmo tempo, confirma o conceito de individualização de tratamento, racionalizando a terapêutica e reconhecendo as particularidades de cada paciente e tumor.

Além disso, a busca por maiores benefícios, através desses agentes alvo-dirigidos também está sendo experimentada em combinações. A complexidade molecular de determinados tumores exige que reconheçamos que o bloqueio de apenas um alvo ou via metabólica não seja suficiente para controlar o processo.

A classe médica está na expectativa para estas novas tendências, já que além de aumentar a qualidade de vida dos pacientes, pode ser uma alternativa para quem chega com diagnóstico já em fase adiantada, uma realidade das mulheres brasileiras, que morrem no primeiro ano após constatarem que tem o câncer de mama.

As fases I, II e III dos ensaios clínicos demonstram atividade clínica e um perfil de segurança favorável em pacientes HER2-positivos. Os efeitos adversos

mais comuns são relativamente leves. Contudo, mais estudos com T-DM1 em associação com outros fármacos podem ampliar e melhorar cada vez mais o tratamento do câncer de mama.

De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão governamental dos EUA que regula o controle de medicamentos e alimentos, ainda existem dúvidas sobre a contribuição antitumoral do T-DM1. Discute-se ainda, se o fármaco, como agente único, é capaz de substituir o atendimento padrão. Qual seria o papel a desempenhar no tratamento precoce de câncer de mama? Aguarda-se com expectativa os dados finais dos ensaios clínicos de fase III (Protocolo MARIANNE), que são estudos muito mais completos, que definirão o caminho a ser seguido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZVOLINSKY, A. ASCO 2012 Breast Cancer Coverage. Unique combination of targeted Antibody linked to Chemotherapy shows positive results in HER2 – Positive breast cancer patients, 2012

AWADA, A .; BOZOVIC-SPASOJEVIC, I.; CHOW, L. New therapies in HER2-positive breast cancer: a major step towards a cure of the disease? **Cancer Treat. Rev.**v.38, n.5, p.494-504, 2012.

BAROK, M.; TANNER, M.; KÖNINKI, K.; ISOLA, J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells *in vivo*. **Breast cancer-research**. v.13,n.2, 2011.

BASELGA, J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. **Annals of Oncology**, v.21, p.36-40, 2010.

BURRIS III, H.A.; RUGO, H.S.; VUKELJA, S.J.; VOGEL, C.L.; BORSON, R.A.; LIMENTANI, E.T.; KROP, I.E.; MICHAELSON, R.A.; GIRISH, S.; AMLER, L.; ZHENG, M.; CHU, Y.W.; KLENCKE, B.; O'SHAUGHNESSY, J.A. Phase II Study of the Antibody Drug Conjugate Trastuzumab-DM1 for the Treatment of Human Epidermal Growth factor Receptor 2 (HER2) – Positive Breast Cancer After prior HER2-Directed Therapy. **J. Clin. Oncol.** V.29, n.4, p.398-405, 2011.

BURSTEIN, H.J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. **N. Engl. J. Med.** 353: p.1652-1654, 2005.

CALIXTO, L.; MARTINS, A.E.; GOMES, A.P.; GELLER, M.; BATISTA, S.R. Dietetic management in gastrointestinal complications from antineoplastic chemotherapy. Instituto Nacional do Câncer – Rio de Janeiro – Brasil. **Nutr. Hosp.** V. 27, n.1. p. 65-75, 2012.

CHEANG, M.C.U.; CHIA, S.K.; VODUC, D.; GAO, D.; LEUNG, S.; SNIDER, J.; WATSON, M.; DAVIES, S.; BERNARD, P.S.; PARKER, J.S.; PEROU, C.M.; ELLIS, M.J.; NIELSEN, T.O. Ki67 Index, HER2 Status, and prognosis of patients with Luminal B Breast Cancer. **J. Natl. Cancer Inst.** v.101.p.736-737, 2011.

CAPONERO, R. Muitas promessas – ASCO 2012. **Onco&** p. 12-16, 2012.

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, CT, Bloco A, 21941-909 Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.T.; ROSENBERG, S.A. Cancer: principles & practice of oncology. 7.ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, v.2.

EINSTEIN, Hospital Albert. Protocolo de Tratamento do Câncer de Mama Metastático, 2009.

GIRISH, S.; GUPTA, M.; WANG, B.; LU, D.; KROP, I.E.; VOGEL, C.L.; HOWARD, A.; LoRUSSO, P.M.; YI, J.H.; SAAD, O.; TONG, B.; CHU, Y.W.; HOLDEN, S.; JOSHI, A. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. **Cancer Chemother Pharmacol**. Vol. 69. p.1229-1240, 2012.

GOMES, Roberto. Oncologia Básica. Rio de Janeiro, 1997, p.404.

HADDAD, C.F. Trastuzumab no câncer de mama. **Femina**, vol.38.n.2, 2010.

HOMSI, V.F. Novas Técnicas de Tratamento Aplicadas ao Câncer de Mama, AC&T CIENTÍFICA. Disponível em: <<http://www.ciênciasnews.com.br>>. Acesso em: 12 set. 2012.

HOWARD, A.; BURRIS III. Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Hitching a Ride on a Therapeutic Antibody. **American Society of Clinical Oncology**. 1092-9118/10/1-10, 2012.

HUDIS, C.A. Trastuzumab – Mechanim of Action and use in Clinical Practice. **N. Engl. J. Med**. V.357, p. 39-51, 2007.

HURVITZ, S.A.; KAKKAR, R. The potential for trastuzuman emtansine in human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer: latest evidence an ongoing studies. **Ther Adv.Med. Oncol**. V.4, n.5, p.235-245, 2012.

HURVITZ, G.A.E.; BIANCHI, G.V.; KOCSIS, J.; DIRIX, L.; TORIGOE, Y.; LALLA, D.; NG, V. Patient-Reported Outcomes from a a Randomized Phase II Study (TDM4450g/BO21976) of Trastuzumab Emtansine vs Trastuzumab plus Docetaxel in Previously Untreated Human Epidermal Growth factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer. **San Antonio Breast cancer Symposium** – v.71, n.24, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de prevenção e vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA, 2012 (Último Acesso Setembro 20, 2012).

_____. Ministério da saúde. Ações e Programas no Brasil – Programa nacional de Controle do Câncer de Mama (2011). Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br>>. Acesso em: 18 out. 2012.

_____. Ministério da saúde. Ações e Programas no Brasil – Programa nacional de Controle do Câncer de Mama (2011). Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br>>. Acesso em: 18 out. 2012.

INSTITUTO RACINE, Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica. Disponível em: <www.racine.com.br/portal-racine/atenção-farmacêutica/hospitalar>. Acesso em: 10 nov. 2012.

KROP, I.E.; BEERAM, M.; MODI, S.; JONES, S.F.; HOLDEN, S.N.; YU, W.; GIRISH, J.T.; YI, J-H.; SLIWKOSKI, M.X.; JACOBSON, F.; LUTZKER, S.G.; BURRIS, H.A. Phase I Study of Trastuzumab-DM1, an HER2 Antibody-Drug Conjugate, given every

3 weeks to Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. **J. Clin. Oncol.** V.28, n.16, p.2698-2704, 2010.

LOPES, C.A.S.; PINTO, J.L.C.C. Avaliação da amplificação do gene HER2, determinada por FISH e SISH, em casos com escore 0/1+ por imunohistoquímica. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2011.

LOPUS, M.; OROUDJEV, E.; WILSON, L.; WILHELM, S.; WIDDISON, W.; CHARI, R.; JORDAN, M.A. Maytansine and cellular Metabolites of antibody-Maytansinoid Conjugates Strongly Suppress Microtubule Dynamics by Binding to Microtubules. **Department of Molecular, cellular, and developmental biology, and de Neuroscience Research Institute, University of California.** **Mol Cancer Ther.** V.9, n.10, p. 2689-2699, 2010.

LORUSSO, P.M.; WEISS, D.; GUARDINO, E.; GIRISH, S.; SLIWKOWSKI, M.X. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. **Clin. Cancer Res.** v.17,n.20, p.6437-47, 2011.

MATHEW, J.; PEREZ, E.A. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a review. **Curr Opin Oncol.** V.23, n.6, p.594-600, 2011.

ORPHANOS, G.; KOUNTOURAKIS, P. Targeting the HER2 Receptor in Metastatic Breast Cancer. **Hematol Oncol Stem Cell Ther.** V.5, n.3, p.127-37, 2012.

PETO, J.; HOULSTON, R.S. Genetics and common cancer. **Eur. J. Cancer,** v.37, p.88-96, 2001.

PHILLIPS, G.D.L.; LI G.; DUGGER D.L.; CROCKER L.M.; PARSONS, L.K.; MAI, E.; BLATTER, W.A.; LAMBERT, J.M.; CHARI, R.V.J.; LUTZ, R.J.; WONG, W.L.T.; JACOBSON, F.S.; KOEPPEN, H.; SCHWALL, R.H.; KENKARE-MITRA, S.R.; SPENCER, S.D.; SLIWKOESKI, M.X. Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Citotoxic Drug Conjugate. **American Association of Cancer Research.** v.68, n.22, 2008.

SILVA, B.V.; HORTA, B.A.C.; ALENCASTRO, R.B.; PINTO, A.C. **Proteínas quinases:** características estruturais e inibidores químicos. *Quim. Nova*, Vol. 32. n.2. p.453-462, 2009.

SLAMON, D.J.; LEYLAND, J.B.; SHAKS, F.H.; PATON, V.; BAFAMONDE, A.; FLEMING, T.; EIERMANN, W.; WOLTER, J.; PEGRAM, M.; BASELGA, J.; NORTON, L. Use for chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N. Engl. J. Med,** v. 344. n.11. p. 783-92, 2011.

VALABREGA, G.; MONTEMURRO, F.; AGLIETTA, M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspective in HER2-overexpressing breast cancer. **Annals of Oncology.** v.18, n.6, p.977-984, 2007.

VERMA, S.; MILES, D.; GIANNI, L.; KROP, I.E.; WELSLAU, M.; BASELGA, J.; PEGRAM, M.; OH, D.Y.; DIÉRAS, V.; GUARDINO, E.; FRANG, L.; LU, M.W.; OLSEN, S.; BLACKWELL, K.; Trastuzumab Emtansine for HER2-positive Advanced Breast Cancer. **N. Engl. J. Med.**, 2012.

WORLD CANCER RESEARCH FUN/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.

WU, H.C.; CHANG D.K.; HUANG C.H. Targeted Therapy for Cancer. Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica, Taipei, Taiwan. **Journal of Cancer Molecules**. v. 2, n.2, p. 57-66, 2006.