

Temsirolimus: uma nova opção para o tratamento de câncer de mama?

Liziane Pineda Lemos *

Profa. Dra. Ana Paula Duarte de Souza **

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres. Atualmente, existem inúmeras pesquisas e estudos em andamento buscando novas formas de tratamento. Entre elas, a via PI3K/AKT/mTOR, mediadora importante da progressão de diversos cânceres, tem ganho destaque. Esta via é fortemente desregulada no câncer de mama, levando a aplicação de inibidores de mTOR, como o temsirolimus, justificável. Este artigo revisou e discutiu dados encontrados na literatura referentes a ensaios clínicos para tratamento de câncer de mama com temsirolimus. Utilizando o banco de dados PUBMED e as palavras-chave “temsirolimus AND breast cancer” foram encontradas 71 publicações. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão, restaram nove ensaios que utilizaram temsirolimus, isolado ou em combinação, para tratamento de pacientes com câncer de mama. Os estudos demonstraram que existe uma melhora significativa na utilização de temsirolimus para o tratamento desta enfermidade. Porém, a resposta observada nos ensaios que utilizaram temsirolimus isoladamente foram mais modestas do que naquelas com uso de combinações. Os efeitos adversos relatados foram reversíveis, mas alguns casos severos levaram a descontinuação do tratamento. Entendemos que mais estudos de Fase III são necessários para a confirmação de dados, uma vez que foi encontrado apenas um estudo neste nível e que não conseguiu alcançar respostas consideráveis.

Palavras-chave: Câncer de mama. Temsirolimus. mTOR.

* Acadêmica do Curso de Farmácia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). E-mail: liziane.lemos@acad.pucrs.br

** Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal de Santa Catarina, Doutora em Biologia Molecular e Celular pela PUCRS e Professora Adjunta da Faculdade de Farmácia (PUCRS).

Temsirolimus: a new option for the treatment of breast cancer?

Liziane Pineda Lemos *

Profa. Dra. Ana Paula Duarte de Souza **

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women. Currently, there are numerous researches and studies in progress seeking new forms of treatment. Among them, the pathway PI3K/AKT/mTOR, an important mediator of the progression of several cancers, has gained prominence. This pathway is strongly deregulated in breast cancer, leading to justified application of mTORinhibitors such as temsirolimus. This article reviewed and discussed data found in the literature relating to clinical trials for treatment of breast cancer with temsirolimus. Using the PUBMED database and the keywords "temsirolimus AND breast cancer", 71 publications were found. Applying the inclusion and exclusion criteria, nine trials that used temsirolimus alone or in combination, for the treatment of patients with breast cancer, have remained. Studies have shown that there is a significant improvement in the use of temsirolimus for the treatment of breast cancer. However, the response observed in trials that used temsirolimus alone were more modest than those using the combinations. Reported adverse effects were reversible, but some severe cases led to discontinuation of treatment. More Phase III studies are necessary to confirm the data, since it was found only one study at this level that failed to achieve significant responses.

Keywords: Breast cancer. Temsirolimus. mTOR.

* Student of pharmacy from the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). E-mail: liziane.lemos@acad.pucrs.br

** Master in Biotecnology by Universidade Federal de Santa Catarina, PhD in molecular biology and cellular by PUCRS and Associate Professor at the Faculdade de Farmácia (PUCRS).

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de Mama

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, perdendo apenas para o câncer de pulmão¹, e o mais comum entre as mulheres constituindo-se a primeira causa de morte por câncer². A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama³.

Trata-se de uma enfermidade relativamente rara antes dos 35 anos, porém, acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 1960 e 1970 registrou-se um aumento de dez vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes⁴. Estima-se que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo².

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer (INCA)⁵, conceitua Registros de Câncer de Base Populacional:

Este tipo de registro coleta dados de uma população claramente específica (com diagnóstico de câncer) em uma área geográfica delimitada. São registros que fornecem informações permanentes sobre o número de casos novos nessa área delimitada, permitindo detectar setores da área onde a população local é mais afetada pela doença, fatores ambientais que podem estar relacionados e influenciar na prevalência da doença, identificar grupos étnicos afetados promovendo assim investigações epidemiológicas e estudos específicos. As informações obtidas desses registros também auxiliam na determinação da necessidade de campanhas junto à população na detecção precoce e prevenção do câncer, como também na avaliação de novas técnicas de diagnóstico.

Na década de 1990, no Brasil, este foi o câncer mais frequente no país onde as maiores taxas de incidência foram observadas em São Paulo, Distrito Federal e em Porto Alegre². Em 2009, um levantamento realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) demonstrou uma taxa de incidência e mortalidade, por 100.000 mulheres, de 52,5 e 12,3, respectivamente⁶.

O câncer de mama é um tumor maligno, com múltiplas etapas, desencadeado pela perda do equilíbrio entre oncogene e os genes supressores. Este desequilíbrio ocasiona uma alteração no controle da proliferação celular e a multiplicação anormal de uma célula, que, por sua vez, transmite esta capacidade reprodutora alterada às

suas células-filhas e, assim, sucessivamente^{7; 8}. O tumor mamário pode manifestar-se em diferentes áreas da mama – como, ductos, lóbulos ou, em alguns casos raros, no tecido conjuntivo – e apresentar diferentes tipos de classificação como, câncer de mama *in situ* (não-invasivo), invasivo, recorrente e os cânceres de mama metastático⁹.

Os principais fatores de risco estão relacionados à idade, aspectos endócrinos (ligado ao estímulo estrogênico, endógeno ou exógeno, gerando um aumento do risco quanto maior for o tempo de exposição), genéticos e hábitos de vida (como obesidade, consumo de bebidas alcoólicas e sedentarismo). Ainda possuem risco aumentado em mulheres com história de menarca precoce (idade da primeira menstruação inferior a 12 anos), menopausa tardia (após os 50 anos), primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade (mulheres que nunca tiveram filhos) e aquelas que realizaram terapia de reposição hormonal pós-menopausa (principalmente se prolongada por mais de cinco anos)⁶.

Entre os sintomas, o mais comum é o aparecimento de nódulo, geralmente indolor, duro e irregular, mas há tumores que são de consistência branda, globosos (em forma de globo) 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 (geralmente transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos). Além disso, podem surgir linfonodos palpáveis na axila⁶.

Quando o câncer de mama é identificado em estágios iniciais, ou seja, lesões com menos de dois centímetros, apresenta prognóstico mais favorável e elevado percentual de cura. Para isto, o diagnóstico precoce e o rastreamento são medidas fundamentais para o favorecimento deste prognóstico, da recuperação e da reabilitação. Em ambas as estratégias é crucial que a mulher esteja bem informada e atenta a possíveis alterações nas mamas^{6; 10}. Entre os principais exames realizados para o diagnóstico estão o autoexame das mamas (o INCA, Instituto Nacional de Câncer, não estimula o autoexame como método isolado de detecção precoce, mas que ele faça parte das ações de educação para a saúde que contemplam o conhecimento do próprio corpo), mamografia, ultrassonografia, citologia aspirativa e biópsia do nódulo suspeito^{4; 10}.

A escolha entre as diversas opções de tratamento varia de acordo com o estadiamento da doença, do tipo de tumor e do estado geral de saúde e condições da paciente^{6; 10}. As modalidades de tratamento podem ser divididas em:

- Tratamento local:

- Cirurgia: tratamento inicial mais comum e o principal tratamento local. Neste procedimento o tumor da mama e os gânglios linfáticos da axila são removidos. Estes gânglios filtram a linfa que flui da mama para outras partes do corpo e é através deles que o câncer pode se alastrar. O tipo de cirurgia que será realizado depende da fase evolutiva da doença, a localização do tumor e o tamanho da mama¹⁰.

- Radioterapia: Método capaz de destruir células tumorais, empregando feixe de radiações ionizantes, com o intuito de impedir sua multiplicação. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, em um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células normais. A resposta dos tecidos às radiações depende da sensibilidade do tumor à radiação, da sua localização e oxigenação. Assim como da qualidade e a quantidade desta, e o tempo total em que ela é administrada^{10; 11}.

- Tratamento sistêmico:

- Quimioterapia: Quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral compreende a utilização de fármacos que agem na destruição de células malignas. Os agentes utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células malignas como as neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares. A quimioterapia pode ser submetida com a aplicação de um ou mais quimioterápicos, este último, comprovadamente eficaz tem a finalidade de atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica dos fármacos, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada^{10; 12}.

- Hormonioterapia: Tem como finalidade impedir que as células malignas continuem a receber possíveis hormônios que estimulem o seu crescimento. A hormonioterapia raramente tem objetivo curativo quando usada isoladamente.

Portanto, é usual sua associação, concomitante ou não, com a quimioterapia, a cirurgia e a radioterapia. O tratamento pode incluir o uso de fármacos, que modificam a forma de atuar dos hormônios, ou tratamento cirúrgico, que remove os ovários – órgãos responsáveis pela produção desses hormônios^{10; 13}. O Tamoxifeno é um exemplo de fármaco utilizado na hormonioterapia. Administrado nos estágios iniciais ou avançados em mulheres pré ou pós-menopausa, age ligando-se ao receptor tumoral para estradiol competindo, assim, com este hormônio¹⁴.

- Imunoterapia: Tratamento que promove a estimulação do sistema imunológico, por meio de uso de substâncias modificadoras da resposta biológica. A imunoterapia pode ser dividida em Ativa – substâncias estimulantes e restauradoras da função imunológica, onde vacinas de células tumorais são administradas com a intenção de intensificar a resistência ao crescimento tumoral – ou Passiva – anticorpos antitumorais ou células mononucleares exógenas administradas com a intenção de proporcionar capacidade imunológica de combate a doença¹⁵. Um exemplo desta terapia é o Herceptin®, um anticorpo 95% humanizado, produzido por células geneticamente modificadas¹⁶.

Quando diagnosticada no início, o tratamento para câncer de mama tem maior potencial curativo, já quando há evidências de metástases, o tratamento tem por objetivos principais prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida^{6; 10}. Estadiar um caso de neoplasia maligna significa avaliar o seu grau de disseminação, feito isso, alguns modelos de tratamentos são indicados:

- **Estádios I e II**: A conduta habitual consiste em uma cirurgia com retirada apenas do tumor ou mastectomia. A avaliação dos linfonodos axilares tem função prognóstica e terapêutica. Após a cirurgia, o tratamento complementar com radioterapia pode ser indicado. Já o tratamento sistêmico será determinado de acordo com o risco de recorrência (idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação), e características tumorais⁶.

- **Estádio III**: Nesta situação, o tratamento sistêmico é a modalidade terapêutica inicial, onde em sua maioria a quimioterapia é a escolhida. Após a resposta adequada, segue-se com o tratamento local⁶.

- **Estádio IV:** Neste estágio é fundamental que a decisão terapêutica busque o equilíbrio entre a resposta tumoral e o possível prolongamento da sobrevivência, levando em consideração os potenciais efeitos colaterais decorrentes do tratamento. A modalidade principal, neste caso, é a sistêmica⁶.

1.2 Proteína Alvo da Rapamicina – mTOR

mTOR é uma quinase serina/treonina que regula o crescimento celular e o metabolismo em resposta a diversos estímulos externos. Existem dois complexos de proteínas, mTORC1 e mTORC2, que funcionam como um nó central em uma rede de complexas vias de sinalização, tanto nas vias fisiológicas normais, como nos eventos patogênicos^{17; 18}.

Em estudos recentes, com mais enfoque no complexo mTORC1, foi observado que a ativação da via PI3K/AKT/mTOR está criticamente envolvida em uma variedade de cânceres humanos. Em relação ao câncer de mama, a sinalização mTOR mostrou-se fundamental. Foi observada uma ativação de S6K, elevação do fator de iniciação da tradução eucariótica (eIF4E) e de 4E-BP1 (um supressor da expressão da proteína eIF4E), que estão inversamente correlacionados com a progressão de células tumorais¹⁷. A Figura 1. ilustra essas complexas vias de sinalização.

A via de sinalização mTOR é aumentada em células de tumores HER2-positivo (receptor tipo II do fator de crescimento epidérmico humano). Este receptor oncogene é um membro da família de receptores ErbB pertencente a uma subfamília de quatro receptores tirosina-quinase. Mutações que afetam a expressão ou atividade de HER2 podem resultar em câncer, que são mais resistentes à terapia endócrina¹⁹. Esta condição prevê uma pior evolução clínica para os pacientes que possuem este sub-tipo de tumor HER2-positivo. mTOR controla o fornecimento de nutrientes para as células cancerosas, regulando sua absorção, controlando o metabolismo celular e a angiogênese²⁰.

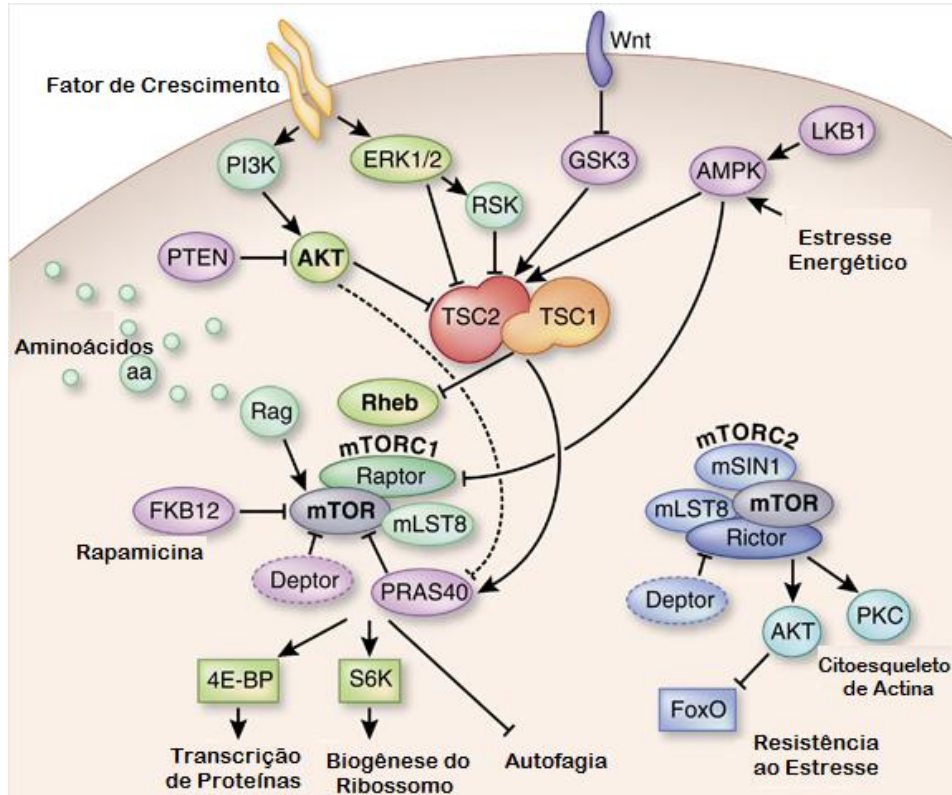


Figura 1. A proteína mTOR é parte de dois complexos de proteínas: mTORC1 e mTORC2. Entre uma série de componentes, mTORC1 contém receptor sensível a rapamicina, e é regulada por fatores de crescimento e nutrientes. Além disso, possui S6K1, S6K2 e 4EBP1 como principais substratos.

Fonte: HUBER et al, 2011²¹.

1.3 Temsirolimus

Mais conhecida como um potente imunossupressor, a Rapamicina foi isolada pela primeira vez a partir da espécie bacteriana *Streptomyces hygroscopicus* no início de 1970, mas ao longo dos anos tornou-se de grande interesse como uma droga em potencial para tratamento de diversos cânceres. O Temsirolimus (CCI-779) pertence à segunda geração de derivados deste fármaco, porém apresentando uma biodisponibilidade, estabilidade e propriedades farmacológicas mais vantajosas do que a sua precursora, facilitando a sua utilização clínica^{22; 23}. Na Figura 2. é possível visualizar as estruturas químicas da Rapamicina e, do seu análogo, Temsirolimus.

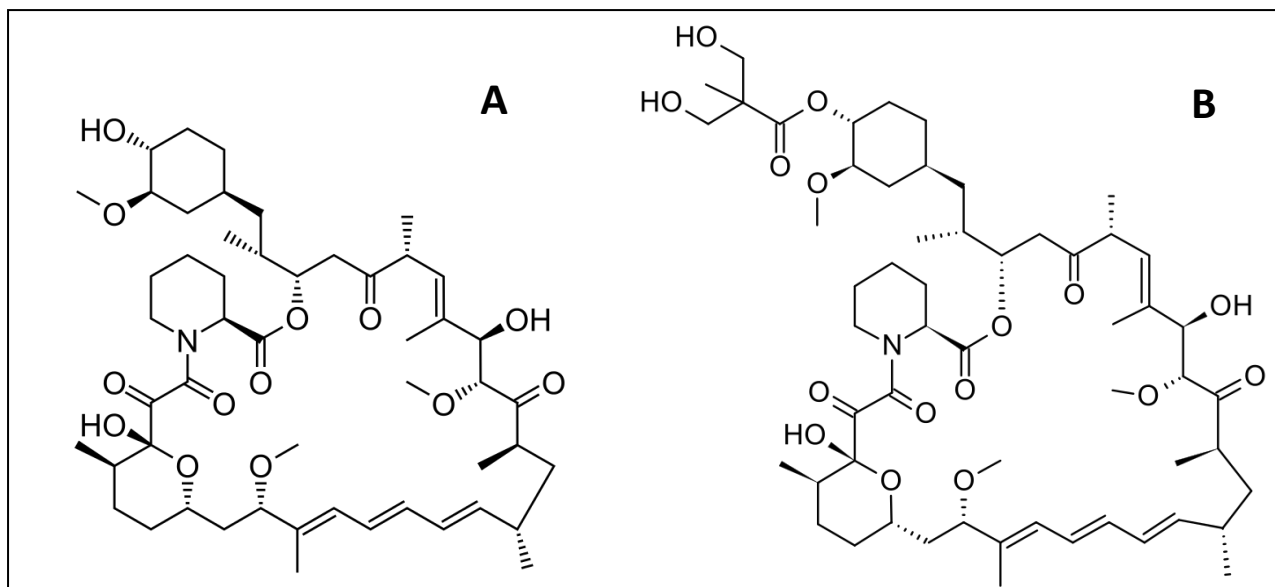


Figura 2. Estrutura química da Rapamicina (A) e Temsirolimus (B).

Fonte: RAYMOND et al, 2004²⁴.

Trata-se de um inibidor seletivo da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). O Temsirolimus liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína-temsirolimus liga-se e inibe a atividade da mTOR, que por sua vez, controla a divisão celular. Quando a atividade da mTOR é inibida, a sua capacidade de fosforilar e, por conseguinte, de controlar a atividade dos fatores de transcrição das proteínas (4E-BP1 e S6K, ambas a jusante à mTOR na via PI3 quinase/AKT), que controlam a divisão celular, é bloqueada. Além de regular o ciclo celular das proteínas, a mTOR pode regular a tradução dos fatores induzidos pela hipóxia, HIF-1 e HIF2 alfa^{25; 26}. Na Figura 3., observamos um esquema simplificado dessas vias.

Uma das características marcante dos cânceres, de uma forma geral, é a desregulação do ciclo celular. Levando em conta o fato de que a via mTOR é um importante regulador da proliferação celular, inúmeros ativadores a montante e a jusante de mTOR estão desregulados em cânceres, o que, teoricamente, torna possível a utilização de Temsirolimus como um aliado no tratamento de alguns tipos de cânceres devido ao seu mecanismo de ação²⁷.

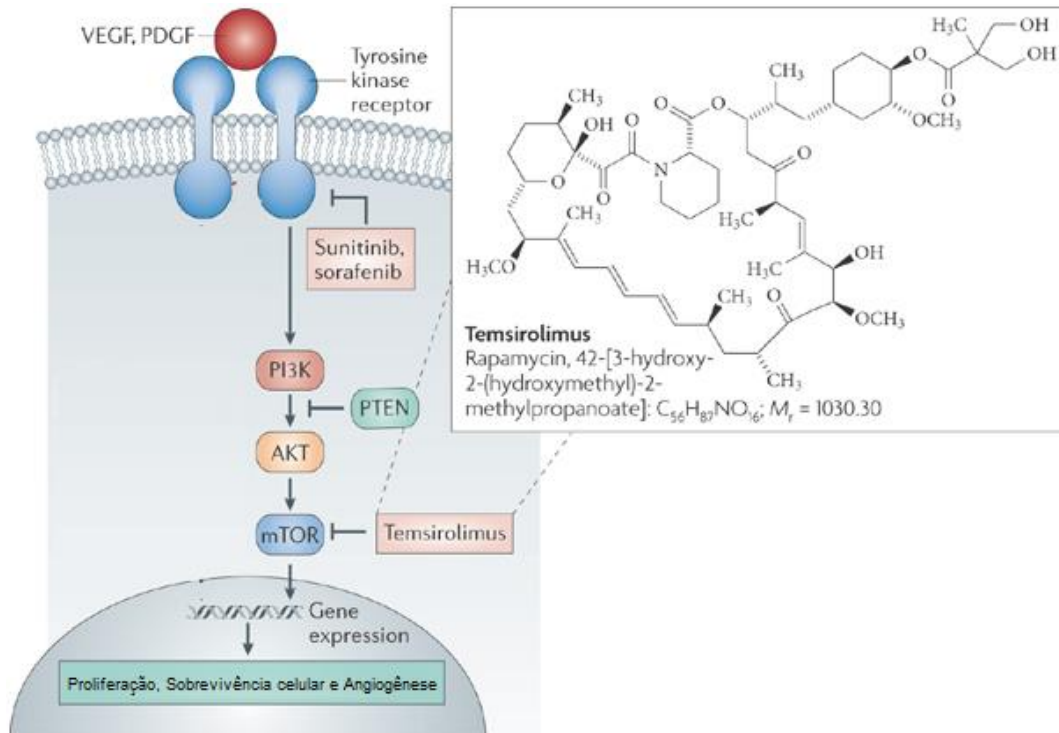


Figura 3. Visão simplificada da via PI3K/AKT/mTOR. Ligações a receptores de tirosina-quinase iniciam uma cascata que conduz à ativação de mTOR, que possui papel chave no crescimento, proliferação celular e regulação da apoptose. Temsirolimus liga-se à proteína FKBP12, e o complexo proteína-fármaco inibe a atividade de mTOR.

Autor: RINI et al, 2007²⁸.

Em 2007, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de Temsirolimus (o primeiro da sua classe de inibidores de mTOR em oncologia) para tratamento de primeira linha para carcinoma de células renais. Atualmente, o Temsirolimus está sendo testado – isoladamente e em combinação com outros fármacos – para o tratamento de inúmeros tipos de cânceres. Entre os cânceres em estudo, o câncer de mama vem apresentando resultados interessantes e promissores ao longo dos últimos dez anos^{22; 29}.

O presente artigo tem por objetivo revisar e discutir dados encontrados na literatura referentes a ensaios clínicos para tratamento de câncer de mama a partir de temsirolimus, isoladamente ou em combinação com outros fármacos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 *Materiais e Métodos*

O presente estudo constitui-se de uma revisão da literatura a respeito da utilização do fármaco, ainda em fase clínica, temsirolimus para tratamento de câncer de mama. Para tal, foi realizada uma pesquisa no banco de bases de dados PUBMED <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> nos períodos de março a abril de 2014.

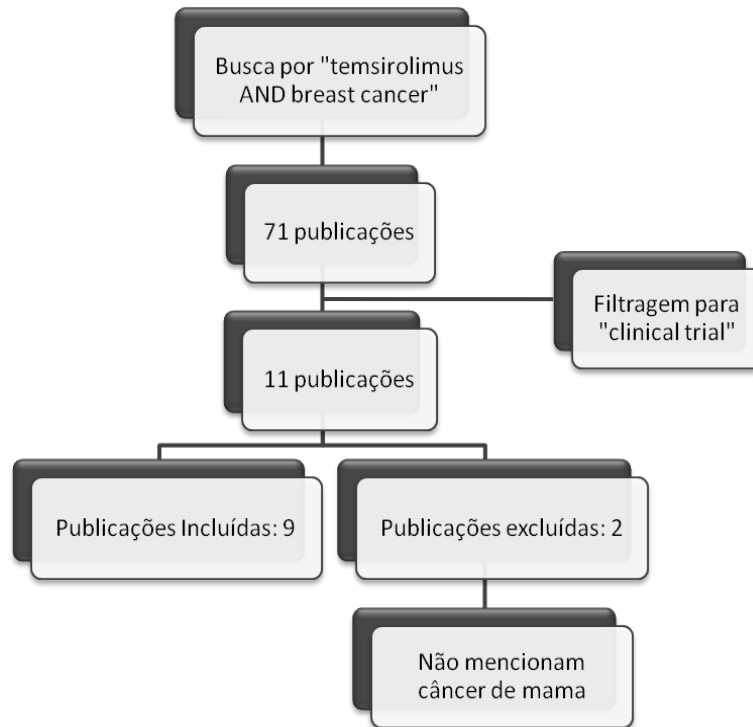
Tal busca foi realizada utilizando as palavras-chave “*temsirolimus AND breast cancer*”, em versões na língua inglesa que é a língua padrão utilizada pela base de dados PUBMED. Foram encontradas 71 publicações, que, após filtragem para apenas “*clinical trial*” (ensaio clínico), foram reduzidas para 11 publicações.

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à abordagem de testes clínicos, independente do ano de publicação e tamanho da amostra, realizados com temsirolimus, isoladamente ou em combinação com outros fármacos, para tratamento de câncer de mama. Foram aceitos estudos que mencionassem outros tipos de cânceres, além do câncer de mama.

Os critérios de exclusão foram estudos que abordassem testes com outros fármacos sem a inclusão do temsirolimus e, também, estudos que não mencionavam testes para câncer de mama.

2.2 *Resultados*

A busca realizada no banco de dados PUBMED encontrou 71 publicações, destas, 11 foram selecionadas após a filtragem para “*clinical trial*”. Destas 11 publicações, duas foram excluídas, pois não se adequaram aos critérios estabelecidos. Este resultado pode ser observado, resumidamente, no Fluxograma 1.



Fluxograma 1. Esquema da busca realizada no banco de dados PUBMED. Os resultados, critérios de inclusão e exclusão de artigos.

Fonte: O autor.

Nesta revisão foram analisados estudos clínicos de Fase I, II e III em pacientes com diagnóstico de câncer de mama que fizeram uso de temsirolimus. Os estudos de Fase I analisaram a segurança do uso de temsirolimus pelos pacientes. Para isto, utilizaram diferentes esquemas de inclusão de pacientes como, 1:1, 4:4 ou 3:3, ou seja, no caso de estudos 1:1 foi incluído um paciente e, se este não apresentasse efeitos adversos significativos relacionados ao medicamento, era adicionado mais um paciente ao estudo. Os estudos de Fase II visaram, além de avaliar a segurança, a eficácia do fármacos para a enfermidade em estudo. Por fim, os estudos de Fase III avaliaram a eficácia do tratamento em um número elevado de pacientes.

Dos nove artigos utilizados nesta revisão, cinco realizaram ensaios clínicos apenas com mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Dentre os sub-tipos específicos predominantes nestas publicações estão câncer de mama HER2-positivo (associado a maior agressividade da doença) e câncer de mama metaplásico. As quatro publicações restantes realizaram ensaios clínicos com mulheres e homens diagnosticados com um amplo espectro de tipos de cancers,

entre eles, câncer colorretal, câncer de pulmão, pancreático, renal, ginecológicos, entre outros. Dentre os artigos avaliados a maior população encontrada com diagnóstico para câncer de mama foi de 1.112 pacientes e a menor com apenas um paciente.

Com relação ao tratamento aplicado, três estudos utilizaram temsirolimus isoladamente em seus ensaios. Os seis estudos restantes utilizaram temsirolimus em combinação com outros fármacos. Entre as combinações encontradas estão, temsirolimus + doxorrubicina + bevacizumab (combinação encontrada em três das seis publicações), temsirolimus + letrozol, temsirolimus + cixutumumab e temsirolimus + neratinib.

As publicações, dos estudos selecionados, foram feitas nas revistas científicas *Journal of Clinical Oncology*, *Breast Cancer Research and Treatment* e *Clinical Cancer Research* com fator de impacto de 18.4, 4.4 e 7.8, respectivamente.

O Quadro 1. resume os dados, relacionados especificamente com câncer de mama e temsirolimus, dos nove estudos incluídos nesta revisão.

(continua)

AUTOR/ANO	MÉTODOS	RESULTADOS
Raymond E. et al. ²⁴ 2004	Fase I de escalonamento de dose em 24 pacientes com neoplasia avançada, refratário à terapia padrão ou para os quais não existia uma terapia padrão, tratados com temsirolimus via intravenosa (IV) em doses de 7,5 – 220 mg/m ² . Apenas uma paciente apresentava câncer de mama.	Na dosagem 220 mg/m ² de temsirolimus, a paciente com câncer de mama metastático desenvolveu grau 2 de euforia e insônia após 2 semanas de tratamento, o que foi revertido. Após 4 semanas, houve uma resposta parcial com duração de 5,4 meses.
Chan S. et al. ³⁰ 2005	Estudo de Fase II, onde 106 pacientes com câncer de mama foram, aleatoriamente, designados para receber por via IV 75 ou 250 mg de temsirolimus semanal. Os pacientes foram avaliados para a resposta do tumor, tempo para a progressão do tumor, eventos adversos e farmacocinética do temsirolimus.	Temsiolimus produziu uma taxa de resposta objetiva de 9,2% (10 respostas parciais). O tempo médio para a progressão do tumor foi de 12 semanas. A eficácia foi semelhante para ambas as doses, mas na dosagem de 250 mg a toxicidade foi mais comum. Perfil de segurança tolerável na dose de 75 mg.

(continuação)

AUTOR/ANO	MÉTODOS	RESULTADOS
Moulder S. et al. ³¹ 2011	Estudo de Fase I, onde 5 pacientes com diagnóstico de câncer de mama metaplásico, com metástases, tratados com doxorubicina lipossomal (D), bevacizumab (A) e temsirolimus (T), em diferentes doses por via IV. Paciente 1, P2, P3: D 20 mg/m ² ; A 15 mg/kg; T 25 mg - P4, P5: D 30 mg/m ² ; A 15 mg/kg; T 25 mg. O DAT foi administrado no dia 1 e temsirolimus nos dias 8 e 15 de um ciclo de 21 dias.	Uma paciente desenvolveu resposta completa e após 8 ciclos optou por interromper o tratamento e receber temsirolimus de manutenção. Ela permaneceu livre da doença após 11 meses de terapia de manutenção. Uma segunda paciente desenvolveu uma resposta parcial ao tratamento, um terceiro apresentou doença estável e os demais apresentaram progressão da doença.
Moroney JW. et al. ³² 2011	Fase I de escalonamento de dose sequencial para pacientes com câncer ginecológico e de mama, tratados com uma combinação de doxorubicina lipossomal (D), bevacizumab (A) e temsirolimus (T). A duração do ciclo foi de 21 dias, com administração IV de DAT no dia 1 e T nos dias 8 e 15. Foram analisados 74 pacientes do total de 117 tratados.	Em relação as 20 pacientes diagnosticadas com câncer de mama presentes no estudo, um desenvolveu resposta completa, quatro pacientes desenvolveram respostas parciais e quatro obtiveram doença estável ≥ 6 meses. Mutações PIK3CA ou perda de PTEN foi identificada em 25 dos 59 pacientes testados.
Fleming GF. et al. ³³ 2012	Estudo de Fase II limitado a 31 pacientes diagnosticados com câncer de mama primário que expressavam ER, PR ou HER2 positivo. Todos foram tratados com uma dose de 25 mg/m ² de temsirolimus semanais, após pré-medicação com difenidramina.	Não houve grandes respostas objetivas. Apenas 3 pacientes apresentaram doença estável por mais de 24 semanas, onde uma das pacientes permaneceu no estudo de 4 anos e meio após o início da terapia. Obtiveram 5 tumores com mutações PIK3CA, porém não foi encontrada associação entre a doença prolongada e estável as mutações em PIK3CA ou qualquer marcador imuno-histoquímico.

(continuação)

AUTOR/ANO	MÉTODOS	RESULTADOS
Moroney J. et al. ³⁴ 2012	Estudo de Fase I, onde 136 pacientes com neoplasias avançadas foram tratados com uma combinação de doxorubicina lipossomal e bevacizumab, administrados uma vez por semana a cada 21 dias, e temsirolimus administrado semanalmente. O estudo foi realizado 3 + 3 em um ciclo de 21 dias, mais expansão de dose nos tipos de tumores responsivos.	Dos 136 pacientes incluídos, 29 apresentavam câncer de mama. Apenas pacientes com câncer de mama metaplásico chegaram à resposta completa (n= 2). Sete pacientes apresentaram resposta parcial e onze doença estável por 6 meses. A dose máxima tolerada foi de 30 mg/m ² de doxorubicina lipossomal e bevacizumab 15 mg/kg de três em três semanas, com 25 mg de temsirolimus semanal.
Wolff AC. et al. ³⁵ 2012	Estudo de Fase III, randomizado, que testou a eficácia/segurança da administração de letrozol 2,5 mg/dia via oral (VO) + temsirolimus 30 mg/dia VO (5 dias a cada 2 semanas) versus letrozol + placebo. Foram inscritas 1.112 pacientes pós-menopausa que apresentavam câncer de mama, ER-positivo e/ou PR-positivo, avançado ou metaplásico. Pacientes não poderiam ter exposição prévia a AIs (inibidores de aromatase).	Aleatoriamente, 550 pacientes receberam letrozol + temsirolimus e 553 receberam letrozol + placebo. Não houve melhora geral na Progressão Livre de Doença (PFS) (média de 9 meses), nem no subgrupo de 40% com terapia endócrina adjuvante. Em 2006 concluiu-se que o estudo não alcançaria seu PFS primário, portanto o mesmo foi interrompido.
Ma CX. et al. ³⁶ 2013	Estudo de Fase I que determinou a dose máxima tolerada e efeitos farmacodinâmicos do anticorpo IGF-1R, cixutumumab, em combinação com temsirolimus. A combinação de fármacos foi administrada por via IV nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. Total de 22 pacientes com câncer de mama metastático, refratário às terapias convencionais.	Dos 26 pacientes inscritos, 3 tiveram progressão da doença e 1 saiu por problemas pessoais. A dose máxima tolerada foi determinada a partir dos 22 pacientes, sendo 15 mg de temsirolimus e 4 mg/kg de cixutumumab semanal. A idade média foi de 48 anos. A maioria dos pacientes tinha ER-positivo. Não foram observadas respostas objetivas, mas 4 pacientes obtiveram doença estável por pelo menos 4 meses.

(conclusão)

AUTOR/ANO	MÉTODOS	RESULTADOS
Gandhi L. et al. ³⁷ 2014	Estudo de Fase I, onde dos 60 pacientes inscritos, 15 tinham diagnóstico de câncer de mama. Pacientes foram tratados com um plano de dosagem 4:4 em uma combinação de neratinib diário por via oral + temsirolimus por via IV uma vez por semana, em um ciclo de 28 dias. Dois grupos iniciais com 2 pacientes cada, foram simultaneamente incluídos no estudo (160 mg de neratinib/15 mg de temsirolimus e 120 mg de neratinib/25 mg de temsirolimus, respectivamente).	60 pacientes receberam 12 de 16 possíveis combinações de dosagem. A principal toxicidade relacionada com a droga foi diarreia (93%). Foram identificadas duas combinações de dose máxima tolerada: 200 mg de neratinib/25 mg de temsirolimus e 160 mg de neratinib/50 mg de temsirolimus. Em relação ao câncer de mama, 1 paciente apresentou resposta completa, 1 resposta parcial, 8 doença estável e 1 apresentou progressão da doença.

Quadro 1. Resumo dos dados encontrados nas nove publicações selecionadas para esta revisão. Dados relacionados, especificamente, com temsirolimus para o tratamento de câncer de mama, organizados em ordem cronológica começando pela publicação mais antiga até as mais recentes.

Fonte: O autor.

2.3 Discussão

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comumente diagnosticado no mundo, resultando em milhares de casos novos todos os anos. Os avanços terapêuticos e as pesquisas constantes em busca de novas perspectivas de tratamento têm oferecido mais opções e esperança de sobrevida às mulheres que sofrem desta enfermidade. O temsirolimus, atualmente aprovado para o carcinoma de células renais, parece ser uma dessas novas perspectivas de tratamento.

2.3.1 Ensaios clínicos apenas com Temsirolimus

Raymond et al. (2004) realizou um escalonamento de dose, apenas com temsirolimus, em 24 pacientes com diversos tipos de cânceres avançado. As doses

variaram de 7,5 mg/m² a 220 mg/m² administradas por via intravenosa (IV) e, apesar da amostra de pacientes com câncer de mama ser muito pequena neste estudo (apenas uma paciente), apresentou resultados interessantes.

Na dosagem de 220 mg/m² a paciente com câncer de mama metastático, e sem histórico anterior de distúrbio psiquiátrico, desenvolveu grau 2 de euforia e insônia após duas semanas de tratamento (equivalente a duas doses). O medicamento não foi descontinuado, e na quarta semana a paciente foi hospitalizada com grau 3 de depressão e necessidade de tratamento antidepressivo. A relação desta neurotoxicidade com o temsirolimus foi apoiada pelo fato de ter ocorrido reversão do quadro após duas semanas da descontinuação do tratamento e também, pelo fato de mais dois pacientes, sem histórico de transtornos, terem desenvolvido os mesmos efeitos adversos. Mesmo assim, após estas quatro semanas, a paciente apresentou resposta parcial com duração de 5,4 meses. Após sua melhora, a mesma foi reintroduzida no estudo com uma dosagem de 165 mg/m² sem evidências de desordens psiquiátricas.

Um ano após esta publicação, Chan et al. (2005) desenvolveu um estudo administrando temsirolimus em pacientes pré-tratados intensivamente, mas diferente do estudo anterior, a população foi apenas de pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático. No total 106 pacientes foram tratados, aleatoriamente, com dosagens de 75 e 250 mg semanais por via IV (55 pacientes receberam 75 mg e 51 receberam 250 mg). Após a desistência de um paciente, dos 105 restantes, 78 pacientes interromperam o estudo devido a progressão da doença (destes, 25 vieram a óbito), 15 mostraram efeitos adversos relacionados ao temsirolimus, 3 apresentaram efeitos adversos independentes de temsirolimus e 9 fizeram a retirada do consentimento. Foi possível observar que houve, cerca de, duas vezes mais frequência de efeitos adversos grau 3-4 no grupo de dosagem de 250 mg do que no grupo de 75 mg, principalmente, mucosite, sonolência e depressão.

Comparando estes dados com os dados relatados sobre a paciente do estudo de Raymond et al. (2004), pode-se observar que em dosagens muito elevadas de temsirolimus (acima de 200 mg) os efeitos adversos são mais frequentes e intensos, sendo necessária uma possível redução de dose, atrasos ou interrupção do tratamento. Apesar destes eventos adversos, repostas parciais foram observadas, 6

e 4 pacientes tratados com 75 mg e 250 mg, respectivamente, atingiram esta resposta com duração média de 6 meses. Esta atividade anti-tumoral foi comparável para os dois níveis de dosagem, sugerindo que tanto 75 mg como 250 mg de temsirolimus produzem uma atividade biológica adequada, não sendo necessária dosagens muito elevadas para se chegar a uma resposta.

Fleming et al. (2012) também realizou um estudo utilizando temsirolimus isoladamente. A hipótese do estudo era de que os cânceres de mama com uma mutação PIK3CA seriam mais sensíveis à terapia com um inibidor de mTOR que os tumores que não continham esta mutação. Para efeito disto, as pacientes tinham que apresentar tumor primário que expressasse ER-positivo, PR-positivo ou HER2-positivo. Trinta e um pacientes receberam 25 mg de temsirolimus por via IV semanalmente, porém não foram observadas grandes respostas. Apenas três pacientes apresentaram doença estável por mais de seis meses, entre eles, um paciente permaneceu em tratamento por quatro anos e meio após o início do estudo, mas não apresentava mutação PIK3CA. No total, cinco pacientes tinham tumores com mutações PIK3CA, sendo que apenas um apresentou doença estável prolongada, o que demonstrou não ser evidente que a presença desta mutação estivesse associada à resposta ao temsirolimus. Os motivos para esta falta de evidência podem estar relacionados ao pequeno tamanho da amostra de tumores com mutação, a resistência destes tumores pré-tratados intensivamente ou que, simplesmente, a mutação PIK3CA no tumor primário não tenha relação à resposta de temsirolimus.

2.3.2 Ensaios clínicos com combinações de Temsirolimus com Doxorrubicina lipossomal e Bevacizumab

Apesar da atividade anti-tumoral do agente único temsirolimus ser modesta, em uma combinação com outros fármacos ele pode apresentar uma resposta mais significativa. Os autores Moulder et al. (2011), Moroney et al. (2011) e Moroney et al. (2012) desenvolveram ensaios clínicos com combinações de temsirolimus com doxorrubicina lipossomal e bevacizumab. Aprovada desde 1995 pela *Food and Drug Administration* (FDA), a Doxorrubicina lipossomal é uma forma encapsulada da doxorrubicina que demonstra atividade em uma variedade de tipos de cânceres,

incluindo câncer de mama^{38, 39}. Já a bevacizumab, aprovada desde 2008, é um anticorpo monoclonal que bloqueia a ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁴⁰. Porém, desde 2011 a FDA retirou a autorização do uso deste fármaco para o tratamento de câncer de mama em estágio avançado, afirmando não haver comprovação de sua eficácia⁴¹.

A lógica biológica para esta combinação de fármacos foi de que cada droga provou, isoladamente, ser eficaz em vários tipos de tumores sólidos. Os três fármacos não apresentavam toxicidades sobrepostas, o que teoricamente significaria que poderiam ser administradas juntas. Além disso, um dos mecanismos de resistência da doxorubicina lipossomal e da bevacizumab é a indução do HIF-1alfa, que através de um inibidor da mTOR como o temsirolimus, é capaz de inibir a angiogênese por redução da expressão de HIFs, conferindo, deste modo, o uso dos três medicamentos associados uma ação sinérgica.

Moulder et al. (2011) administrou DAT (doxorubicina lipossomal + bevacizumab + temsirolimus) em cinco pacientes diagnosticadas com câncer de mama metaplásico, subtipo triplo-negativo extremamente raro e agressivo. Das cinco pacientes, uma desenvolveu resposta completa, uma segunda paciente desenvolveu resposta parcial e as demais desenvolveram progressão da doença. A paciente que desenvolveu resposta completa recebeu o mesmo esquema de dosagens de mais duas pacientes (D 20 mg/m²; A 15 mg/m²; T 25 mg), incluindo a que apresentou resposta parcial. Após oito ciclos, a paciente optou por interromper o tratamento e receber apenas temsirolimus de manutenção, que mostrou-se eficaz pois a deixou livre da doença após 11 meses do início da manutenção. As três enfermas testadas para mutação PIK3CA reafirmaram que não há ligações sólidas entre esta mutação e à resposta a temsirolimus, uma vez que a única paciente a apresentar a mutação veio a óbito e a que apresentou resposta completa possuía mutação PIK3CA negativa.

O escalonamento de dose sequencial realizado por Moroney et al. (2011), com pacientes que apresentavam câncer ginecológico e de mama avançado, administrou esquemas de doses que variaram de 5 - 15 mg/kg de bevacizumab, 10 - 40 mg/m² de doxorubicina lipossomal e 12,5 - 25 mg de temsirolimus. Das setenta e quatro pacientes tratadas e avaliadas, 20 pacientes tinham diagnóstico de câncer de

mama. Destas vinte, uma apresentou resposta completa, quatro apresentaram resposta parcial e quatro apresentaram doença estável por tempo igual ou maior que seis meses. A paciente que apresentou resposta completa, e recebeu D: 20 mg/m² + A: 15 mg/kg + T: 25 mg, ficou sem evidência da doença após 6 ciclos. A partir do oitavo ciclo, doxorrubicina lipossomal e bevacizumab foram interrompidos mantendo apenas temsirolimus de manutenção.

Assim como no estudo de Moulder et al. (2011), a paciente com resposta completa manteve-se apenas com temsirolimus de manutenção que, novamente, mostrou-se eficaz em mantê-la livre da doença. No geral, a combinação foi segura e bem tolerada, com efeitos adversos previsíveis e reversíveis. Porém, o estudo não soube explicar se as respostas observadas foram devido aos efeitos aditivos dos três fármacos ou pela ação de temsirolimus ao inibir HIF-1alfa, deixando a desejar uma investigação mais aprofundada a este respeito.

O estudo realizado por Moroney et al. (2012) foi bastante semelhante com o estudo anterior. Foram incluídos um total de 136 pacientes com diagnóstico de neoplasia avançada, sendo que destes, 29 pacientes apresentavam câncer de mama. Duas pacientes com câncer de mama metaplásico desenvolveram resposta completa, sete desenvolveram resposta parcial e onze doença estável por seis meses ou mais. Como na pesquisa de Moroney et al. (2011), os pacientes toleraram bem o regime de combinação com os três fármacos.

Analisando todos os indivíduos inclusos no estudo e observando aqueles com uma mutação PIK3CA e/ou perda de PTEN, dos vinte e nove pacientes que atingiram PR/CR (Resposta Parcial e Resposta Completa), onze tinham uma mutação PIK3CA e/ou perda de PTEN. Porém, muitos tipos de tumores, mesmo de pacientes sem as mutações, obtiveram uma resposta, e diferenças estatísticas significativas entre pacientes com e sem mutações não eram aparentes. Fato este que, mais uma vez, não confirma que cânceres de mama com uma mutação PIK3CA seriam mais sensíveis à terapia com temsirolimus.

2.3.3 Ensaio clínico com combinação de Temsirolimus e Cixutumumab

Um mecanismo de potencial resistência ao tratamento com os inibidores de mTOR é a indução de fosforilação de AKT. Trata-se de uma proteína que está associada com a sobrevivência de células tumorais, proliferação e invasão, e sua ativação é uma das alterações observadas em células cancerosas. Estudos realizados com Cixutumumab mostram que ele eliminaria a indução da atividade de AKT e aumentaria o efeito anti-proliferativo de temsirolimus⁴². Cixutumumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o receptor do fator de crescimento similar à insulina humana (IGF-1R). Trata-se de um fármaco ainda não aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), mas que passa por diversos estudos clínicos⁴³.

Ma et al. (2013) desenvolveu um estudo com vinte e seis mulheres diagnosticadas com câncer de mama metastático ou localmente recorrente que foram tratadas com uma combinação de temsirolimus e cixutumumab em esquemas de doses que variaram de 25 – 15 mg, para temsirolimus, e 3 – 5 mg/kg, para cixutumumab. Contudo, os resultados observados não foram muito animadores. Apenas quatro pacientes desenvolveram doença estável com duração de quatro meses. O restante dos pacientes acabou interrompendo o tratamento. Entre as razões para a descontinuação foram progressão da doença (19 pacientes), toxicidade excessiva (2 pacientes) e recusa em continuar o estudo (1 paciente). O pequeno tamanho da amostra de pacientes incluídos no estudo pode ter limitado a capacidade de avaliar a atividade anti-tumoral da combinação de fármacos.

Mesmo os efeitos adversos relatados terem sido bem tolerados e em sua maioria reversíveis, é possível que cixutumumab tenha potencializado a toxicidade de temsirolimus. Esse efeito foi observado em pacientes com câncer de mama metastático, quando comparado a aqueles pacientes com outros tipos de tumores utilizando a mesma combinação de fármacos (NAING et al., 2011, apud MA et al., 2013).

2.3.4 Ensaio clínico com combinação de Temsirolimus e Neratinib

HER2 tem um papel importante no crescimento e desenvolvimento de uma vasta categoria de células. Porém, uma mutação no gene responsável pela

produção desta proteína pode levar ao desenvolvimento de câncer, especialmente o de mama que possui expressão de HER2 em 25% a 30% dos cânceres. Neratinib é um medicamento ainda em estudo para tratamento de câncer de mama, que demonstrou inibir HER2. Mas, ensaios pré-clínicos em câncer de mama e de pulmão, sugeriram que a inibição de HER2 é insuficiente para a extinção completa da atividade de mTOR. A combinação de temsirolimus ao inibidor de HER2, neratinib, parece resultar em uma inibição sinérgica do crescimento do tumor e de regressão. Além disso, a resistência ao tratamento com alvo HER-2 está associada a um aumento de PI3K, como o temsirolimus inibe esta via, a associação teria um efeito sinérgico^{44, 45}.

Em um ensaio clínico realizado por Gandhi et al. (2014), sessenta pacientes com um amplo espectro de tipos de tumores metastáticos e com progressão da doença (15 com diagnóstico de câncer de mama), foram submetidos a 12-16 combinações de doses possíveis de neratinib e temsirolimus. As doses variaram de 120 a 240 mg e 15 a 75 mg para neratinib e temsirolimus, respectivamente.

Dentre as toxicidades relatadas, as principais foram diarreia (com taxa global de 93%) e hipofosfatemia (30%). A diarreia é a principal toxicidade do neratinib, como pode ser visto em estudos onde este fármaco foi utilizado isoladamente (BURSTEIN et al, 2010; WONG et al, 2009; SEQUIST et al, 2010, apud GANDHI et al, 2013). Já a hipofosfatemia foi mencionada como provável efeito adverso relacionado à dose-dependente para temsirolimus, porém esta toxicidade não foi relatada em nenhum dos demais estudos mencionados nesta revisão, não sendo coerente tal afirmação. Mesmo assim, ambas as toxicidades eram controláveis com medicamentos de suporte.

A progressão da doença foi a razão mais comum para a interrupção do tratamento, com taxa global de 63%. Apesar disso, em relação aos pacientes com câncer de mama, foi possível observar resposta completa em um paciente, resposta parcial em um segundo paciente e oito pacientes com doença estável. Comparando com os resultados dos demais tipos de tumores incluídos neste estudo, o câncer de mama foi o que apresentou melhores resultados. Além disso, a atividade anti-tumoral pode ser observada em várias combinações de dose, sugerindo que doses mais baixas de ambos os fármacos atingiriam suas respectivas metas.

2.3.5 Ensaio clínico com combinação de Temsirolimus e Letrozol

Inibidores da aromatase (AIs), como o letrozol, inibem significativamente a produção de estrogênio ou bloqueiam sua ação sobre receptores. Letrozol impede a enzima aromatase, através de competição reversível, de sintetizar este hormônio. Como o tecido da mama é estimulado pelo hormônio estrogênio, diminuindo a sua produção é uma forma de suprimir a recorrência do tumor⁴⁶. Letrozol é aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) desde 2005 para tratamento de câncer de mama metastático e HER2-positivo em mulheres na pós-menopausa³⁹. Uma hipótese para ação combinada seria a redução da proliferação das células tumorais usando o inibidor de mTOR, deste modo aumentando ou potencializando o efeito do letrozol.

Dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão, o estudo de Wolff et al. (2012) foi o único de Fase III. Pacientes pós-menopausa com câncer de mama ER-positivo e/ou PR-positivo metastático ou localmente avançado foram incluídos. Estes pacientes receberam 2,5 mg de letrozol + 30 mg temsirolimus ou 2,5 mg de letrozol + placebo. Um total de 1.112 pacientes foi, aleatoriamente, designado para receber a combinação de fármacos (n=550) ou o placebo (n=553). Porém, chegou-se a conclusão de que seria improvável que o estudo alcançasse seu desfecho primário PFS (progressão livre de doença) sendo interrompido.

Com os dados coletados até a interrupção do estudo foi possível observar que, no geral, PFS foi comparável nos dois grupos. A média foi de 8,9 e 9,0 meses para letrozol + temsirolimus e placebo, respectivamente. Grau 3-4 de efeitos adversos foi mais comum nos pacientes que receberam temsirolimus, como hiperglicemia, diarreia, mucosite/estomatite e hiperlipidemia. Característica esta que resultou em uma redução de dose permanente por parte dos pacientes que receberam temsirolimus.

Não foi identificada qualquer melhoria significativa o que acarretou na interrupção do tratamento. Pode-se concluir que, apesar de em outras publicações mencionadas nesta revisão o temsirolimus tenha mostrado atividade quando administrado por via intravenosa (isoladamente ou em combinação), quando

administrado por via oral ele não conseguiu melhorar PFS ou chegar a uma resposta significativa juntamente com o letrozol.

3. CONCLUSÃO

Analisando todos os ensaios clínicos relatados nesta revisão, é possível constatar que nos estudos que utilizaram temsirolimus isoladamente as respostas observadas foram mais modestas. Nenhum paciente chegou a uma resposta completa e dois ensaios apresentaram um total de onze pacientes com resposta parcial com duração média de seis meses. Por outro lado, os três estudos que fizeram uso da combinação de temsirolimus + doxorrubicina lipossomal + bevacizumab, obtiveram respostas mais significativas. No total foram quatro respostas completas, doze respostas parciais e quinze doenças estáveis com duração média de seis meses. Sendo esta a combinação de fármacos, dentre as discutidas aqui, que apresentou melhor e mais significativas respostas.

Deste modo, os estudos apresentados demonstraram que existe uma melhora significativa na utilização de temsirolimus para o tratamento de câncer de mama, sem que ocorram efeitos imunossupressores relevantes. Porém, para uma maior potencialização destas respostas, é recomendada sua administração em combinação com outros fármacos e a realização de ensaios clínicos com outras associações além das apresentadas nesta revisão.

Os efeitos adversos relatados, mesmo que reversíveis, podem ser bem severos tornando-se um empecilho para a continuação do tratamento. Por este motivo, os estudos demonstraram não haver necessidade de doses muito elevadas, sendo este um ponto positivo. Já que foi possível observar respostas animadoras e com uma toxicidade diminuída em dosagens baixas.

Contudo, mais estudos de Fase III são necessários para confirmação destes dados, uma vez que só foi encontrado um estudo neste nível e que não conseguiu alcançar respostas significativas. Como em todos os estudos mencionados os pacientes já estavam em um estágio muito avançado, fica difícil tirar uma conclusão mais concreta. Portanto, ensaios com pacientes sem sintomas ou no início da

doença são imprescindíveis, para que se obtenha cada vez mais o sucesso em relação à doença que continua levando a óbito mulheres em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

1. PEGG, Jonathan D. **Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments: Breast Cancer Screening and Prevention**. Hauppauge, NY, USA: Nova Science Publishers, 2011.
2. COSTA, Humberto; SOLLA, Jorge; TEMPORÃO, José G. **Controle do câncer de mama**: documento de consenso. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf>>. Acesso em: 20 mar.
3. BARRA; DIAS; VELLOSO. Morbidade de membros superiores e qualidade de vida após a biópsia do linfonodo sentinela para o tratamento do câncer de mama. **Revista brasileira de cancerologia**. Rio de Janeiro, 55(1), p. 75-85, 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v01/pdf/13_revisao_de_literatura_morbidade_de_membros.pdf>. Acesso em: 20 mar.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer de mama**: visão geral. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em: 20 mar.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Registro de câncer de base populacional**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=353>. Acesso em: 26 mar.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Controle do câncer de mama**: conceito e magnitude. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude>. Acesso em: 27 mar.
7. PITANGA, Izabella Seraphim. Câncer de mama: princípios básicos, história natural e epidemiologia. **Núcleo da mama**. Salvador, 2010.
8. INUMARU, Livia E.; SILVEIRA, Érika A.; NAVES, Maria MV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, 27(7), p. 1259-1270, 2011. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csp/v27n7/02.pdf>>. Acesso em: 24 mar.
9. BREAST CANCER ORG. **Tipos de câncer de mama**. Disponível em: <<http://www.breastcancer.org/symptoms/types>>. Acesso em: 20 mar.

10. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da saúde. **Cancro da mama**. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/minist_erosaude/doencas/cancro/cancro+mama.htm>. Acesso em: 25 mar.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Radioterapia**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=100>. Acesso em: 29 mar.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Quimioterapia**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101>. Acesso em: 29 mar.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Hormonioterapia**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=103>. Acesso em: 29 mar.
14. LEITE, FMC. et al. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. **Revista brasileira de cancerologia**. Rio de Janeiro, 57(1), p. 15-21, 2011. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_57/v01/pdf/04_artigo_mulheres_diagnostico_cancer_mama_tratamento_tamoxifeno.pdf>. Acesso em: 28 mar.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Imunoterapia**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=104>. Acesso em: 29 mar.
16. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Terapias** alvo. Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br/tratamento-efeitos-colaterais/terapias-alvo-cancer-de-mama.htm>>. Acesso em: 22 abr.
17. DOBASHI, Y, et al. Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades. **Revista Int J Clin Exp Pathol**. Japão, 4(5), p. 476-495, 2011.
18. HUBER, Tobias B.; WALZ, Gerd; KUEHN, Wolfgang. mTOR and rapamycin in the kidney: signaling and therapeutic implications beyond immunosuppression. **Official journal of the international society of nephrology**. US-NJ, *Kidney International* 79, p. 502-511, 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v79/n5/full/ki2010457a.html>>. Acesso em: 24 abr.
19. ZHANG, H. et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. **The journal of clinical investigation**. Michigan-USA, 117(8), p. 2051–2058, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671639?dopt=Abstract>>. Acesso em: 22 abr.

20. ADVANI, S.H. Targeting mTOR pathway: a new concept in cancer therapy. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**. Mumbai-India, vol 31, issue 4, p. 132-136, 2010. Disponível em: <<http://www.ijmpo.org/article.asp?issn=0971-5851;year=2010;volume=31;issue=4;spage=132;epage=136;aui=Advani>>. Acesso em: 24 abr.
21. HUBER, TB; WALZ, G; KUEHN, EW. mTOR and rapamycin in the kidney: signaling and therapeutic implications beyond immunosuppression. **Official journal of the international society of nephrology**. US-NJ, *Kidney International*, vol 79;5, p. 502-511, 2011. Disponível em: <<http://www.bioss.uni-freiburg.de/cms/1246.html>>. Acesso em: 16 mai.
22. LEITE, Rosário P. et al. Temsirolimus improves cytotoxic efficacy of cisplatin and gemcitabine against urinary bladder cancer cell lines. **Urologic oncology: seminars and original investigations**, Ed. Elsevier. USA, vol 32, p. 41.e11–41.e22, 2014.
23. NOH, Woo-Chul. et al. Determinants of rapamycin sensitivity in breast cancer cells. **Clinical Cancer Research**. USA, vol 10, p. 1013-1023, 2004.
24. RAYMOND, E. et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. **Journal of clinical oncology**. USA, vol 15;22, p. 2336-2347, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136596>>. Acesso em: 20 mar.
25. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da saúde. **Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar**. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/RELATORIOS_AVALIACAO_PREVIA/RELATORIOS_AVALIACAO_PREVIA_III/Temsirol%EDmus_ParecerNet.pdf>. Acesso em: 29 mar.
26. POLIVKA, Jiri Jr; JANKU, Filip. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. **Pharmacology & therapeutics**, Ed. Elsevier. USA, vol 142, p. 164-175, 2014.
27. LAW, Brian K. Rapamycin: an anti-cancer immunosuppressant?. **Critical reviews in oncology/hematology**, Ed. Elsevier. USA, vol 56, p. 47-60, 2005.
28. RINI, Brian; KAR, Santwana; KIRKPATRICK, Peter. Temsirolimus (Torisel; Wyeth) is an inhibitor of the kinase mTOR (mammalian target of rapamycin). It was approved by the US FDA for the treatment of advanced renal cell carcinoma in May 2007. **Nature reviews drug discovery**. USA, vol 6, p. 599-600, 2007. Disponível em:

- <<http://www.nature.com/nrd/journal/v6/n8/full/nrd2382.html>>. Acesso em: 16 mai.
29. ZAGOURI, F. et al. mTOR inhibitors in breast cancer: A systematic review. **Gynecologic Oncology**, Ed. Elsevier. USA, vol 127, p. 662-672, 2012.
30. CHAN, S. et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. **Journal of clinical oncology**. USA, vol 23;23, p. 5314-5322, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955899>>. Acesso em: 20 mar.
31. MOULDER, S. et al. Responses to liposomal Doxorubicin, bevacizumab, and temsirolimus in metaplastic carcinoma of the breast: biologic rationale and implications for stem-cell research in breast cancer. **Journal of clinical oncology**. USA, vol 1;29, p. 572-575, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482991>>. Acesso em: 22 mar.
32. MORONEY, JW. et al. A phase I trial of liposomal doxorubicin, bevacizumab, and temsirolimus in patients with advanced gynecologic and breast malignancies. **Clinical cancer research**. USA, vol 17;21, p. 6840-6846, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890452>>. Acesso em: 22 mar.
33. FLEMING, GF. et al. Phase II trial of temsirolimus in patients with metastatic breast cancer. **Breast cancer res treat**. USA, vol 136;2, p. 355-363, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245973>>. Acesso em: 25 mar.
34. MORONEY, J. et al. Phase I study of the antiangiogenic antibody bevacizumab and the mTOR/hypoxia-inducible factor inhibitor temsirolimus combined with liposomal doxorubicin: tolerance and biological activity. **Clinical cancer research**. USA, vol 15;18, p. 5796-5805, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927482>>. Acesso em: 25 mar.
35. WOLFF, AC. et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. **Journal of clinical oncology**. USA, vol 31;2, p. 195-202, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233719>>. Acesso em: 2 abr.
36. MA, CX. et al. A phase I trial of the IGF-1R antibody Cixutumumab in combination with temsirolimus in patients with metastatic breast cancer. **Breast cancer res treat**. USA, vol 139;1, p. 145-153, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605083>>. Acesso em: 3 abr.
37. GANDHI, L. et al. Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-

- dependent and other solid tumors. **Journal of clinical oncology**. USA, vol 32;2, p. 68-75, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323026>>. Acesso: 5 abr.
38. LAGINHA, Kimberley M. et al. Determination of doxorubicin levels in whole tumor and tumor nuclei in murine breast cancer tumors. **Clinical cancer research**. USA, vol 11, p. 6944-6949, 2005. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/19/6944.full.pdf+html>>. Acesso em: 5 mai.
39. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Accelerated and restricted approvals under subpart H (drugs) and subpart E (biologics)**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicapprovalreports/ucm121597.htm>>. Acesso em 15 mai.
40. CLARK, O. et al. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of core evidence**. USA, vol 9, p. 1-11, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 14 mai.
41. REVISTA ONCO & ONCOLOGIA PARA TODAS AS ESPECIALIDADES. São Paulo, dez 2011/jan e fev 2012. Disponível em: <<http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2011/12/onco-ed.09.pdf>>. Acesso em: 14 mai.
42. SCHWARTZ, GK. et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicenter, open-label, phase 2 trial. **The lancet oncology**. USA, 14;4, p. 371-382, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477833>>. Acesso em: 12 mai.
43. McKIAN, Kevin P.; HALUSKA, Paul. Drug evaluations: cixutumumab. **Expert opinion on investigational drugs**. USA, vol 18;7, p. 1025-1033, 2009. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/13543780903055049>>. Acesso em: 12 mai.
44. GARCÍA, CG. et al. Dual mTOR 1/2 and HER2 blockade results in antitumor activity in preclinical models of breast cancer resistant to anti-HER2 therapy. **Clinical cancer research**. USA, vol 18; p. 2603-2612, 2012. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/9/2603.long>>. Acesso em: 15 mai.
45. KÜMLER, Iben; TUXEN, Malgorzata K.; NIELSEN, Dorte L. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. **Cancer treatment reviews**, Ed Elsevier. USA, vol 40, p. 259-270, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080156>>. Acesso em: 16 mai.
46. SANTEN, RJ. et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. **Endocrine reviews**. USA, vol 30;4, p. 343-

375, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389994>>. Acesso em: 16 mai.