

Cátia Sofia Cordeiro Miranda

ALVOS TERAPÊUTICOS NO CANCRO DA MAMA — NOVAS PERSPECTIVAS —

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015

• U • C •



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cátia Sofia Cordeiro Miranda

ALVOS TERAPÊUTICOS NO CANCRO DA MAMA — NOVAS PERSPECTIVAS —

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Sofia Cordeiro Miranda, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008028891, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015.

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular, sob a orientação do Professor Alcino Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2015

O tutor

(Prof. Doutor Alcino Leitão)

A aluna

(Cátia Sofia Cordeiro Miranda)

ÍNDICE

Lista de abreviaturas e acrónimos.....	2
<i>Abstract</i>	3
Resumo.....	4
Introdução	5
Epidemiologia do cancro da mama.....	6
Anatomia da mama	6
Principais Formas de cancro da mama	7
Sinais e Sintomas do cancro da mama.....	9
Subtipos de cancro da mama.....	10
Alvos Terapêuticos no cancro da mama	11
Medicação Anti-Hormonal (Terapia Endócrina)	12
Terapias Direcionadas HER-2/EGFR	14
Anticorpos Monoclonais	15
Inibidores de HSP90	17
Inibidores EGFR.....	17
Agentes Antigiogénicos	18
Agentes de Reversão de Resistência Hormonal	19
Inibidores da Tirosina Quinase	20
Terapias Futuras	21
Papel do Farmacêutico.....	21
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

APC – **A**ntigen-**P**resenting **C**ell

ASCO – **A**merican **S**ociety of **C**linical **O**ncology

ATP – **A**denosine **T**riphosphate

CLIS – **C**arcinoma **L**obular *in situ*

EGF – **E**pidermal **G**rowth **F**actor

EGFR – **E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor

HER2/3/4 – **H**uman **E**pidermal growth factor **R**eceptor-type **2/3/4**

HSP 90 – **H**eat **S**hock **P**roteine **90**

IA – Inibidor da **A**romatase

IgG1 – **I**munoglobulina **G** da subclasse **I**

MAPK – **M**itogen **A**ctivated **P**rotein **K**inases

MHC II – **M**ajor **H**istocompatibility **C**omplex **C**lass **II**

PDGR – **P**latelet-**D**erived **G**rowth factor **R**eceptor

PI3K/Akt – **P**hosphatidylinositol **3**-**K**inase

PTEN – **P**hosphatase and **t**ensin homolog

RE – **R**ecetores de **E**strogénio

RP – **R**ecetores de **P**rogesteron

TGF α – **T**ransforming **G**rowth **F**actor α

TKI – **T**irosine **K**inase **I**nibitor

VEGFR – **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor **R**eceptor

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of death in women worldwide. It is a hormone-dependent disease that can be regulated by steroid hormones, such as estrogen and progesterone. Unfortunately, the appearance of hormone-resistant tumor cells after years of treatment is an important issue that affects many patients with breast cancer.

There are several types of breast cancer and also different possible treatments, which are in constant research. Advances in targeted therapy have led to great strides in the understanding and treatment of breast cancer, namely hormonal therapy for estrogen positive breast cancer and antibodies directed towards the inhibition of human epidermal growth factor receptor. These advances have revolutionized the understanding and the treatment strategies for this type of cancer, having the specific therapies progressing at a rapid pace, particularly in the treatment of breast cancer. Based on these targeted therapies, a host of novel agents are currently being investigated and used in clinical trials that will hopefully prove to be as useful.

The hospital pharmacist has a key role in patient monitoring before, during and at the end of treatment, warning him about the side effects of the therapies and analyzing it with him the best ways to manage and overcome these effects.

The dispensing pharmacist also has a duty to advise patients who come to the pharmacy in order to help them improve their quality of life.

RESUMO

O cancro da mama é a principal causa de morte de mulheres em todo o mundo. É uma doença hormono-dependente que pode ser regulada por hormonas esteróides, tais como estrogénio e progesterona. Infelizmente, o surgimento de células tumorais hormono-resistentes após anos de tratamento é uma questão importante que afeta vários doentes com cancro da mama.

Existem diversos tipos de cancro da mama e também diferentes tratamentos possíveis, estando este campo em constante investigação. Avanços na terapia direcionada levaram a grandes progressos na compreensão e no tratamento de cancro da mama, nomeadamente a terapia hormonal para cancros da mama recetor de estrogénio positivo e anticorpos dirigidos para a inibição do recetor do fator de crescimento epidérmico humano. Estes avanços têm revolucionado a compreensão e as estratégias de tratamento para este tipo de cancro, tendo as terapias específicas progredindo a um ritmo muito rápido, particularmente, no tratamento do cancro da mama. Baseando-se nestas terapias direcionadas, uma panóplia de agentes biológicos estão a ser investigados e utilizados em ensaios clínicos e estão a revelar-se muito úteis.

O farmacêutico hospitalar tem então um papel fulcral no acompanhamento do doente antes, durante e no final do tratamento, advertindo-o para os efeitos secundários das terapêuticas e analisando com ele as melhores formas de gerir e ultrapassar esses efeitos.

O farmacêutico de oficina tem também o dever de aconselhar qualquer doente que se dirija à farmácia, no sentido de tornar a sua qualidade de vida melhor.

INTRODUÇÃO

O cancro da mama abrange tumores bastante heterogêneos que têm não só diferentes características clínicas, como também diferentes progressões e respostas a tratamentos específicos. Para além disso, o cancro da mama resulta, principalmente, de alterações genéticas e epigenéticas de células da glândula mamária. A identificação de novos genes expressos no cancro da mama permite a compreensão da tumorigénese da mama e a identificação de novos biomarcadores ou alvos terapêuticos.¹

A natureza heterogênea do cancro da mama tem suscitado implicações difíceis para os médicos e seus doentes e, apesar dos avanços contínuos na prevenção e tratamento, o cancro da mama continua a ser a principal causa de morte por cancro entre as mulheres.² No entanto, as mortes por este tipo de cancro diminuíram nos últimos anos, em parte, devido à melhoria das técnicas de diagnóstico, intervenções cirúrgicas, da compreensão da patogénese da doença e a utilização de quimioterapia, tendo em vista novos alvos terapêuticos. No campo da terapêutica do cancro, as áreas de terapias específicas e biológicas foram progredindo a um ritmo acelerado, particularmente no tratamento de cancro da mama.^{2,3}

Para que as terapias direcionadas sejam eficazes, o fármaco deve ser capaz de inibir as vias reguladoras críticas que promovem o crescimento de células tumorais e a sua proliferação. As opções de tratamento para os doentes com cancro da mama foram tradicionalmente baseadas em quimioterapia citotóxica, no entanto, atualmente, estas opções incluem terapias dirigidas a alvos identificáveis que sustentam a proliferação do tumor. Estas terapias específicas são mais eficazes e ao mesmo tempo menos tóxicos do que a quimioterapia tradicional.³

A presente monografia tem como objetivo dar a conhecer as novas perspetivas em relação aos alvos terapêuticos dos diversos subtipos de cancro da mama e as alternativas terapêuticas atuais disponíveis no tratamento desta doença.

EPIDEMIOLOGIA DO CANCRO DA MAMA

O cancro da mama é um problema de saúde pública, tendo uma alta incidência e uma alta mortalidade, sobretudo na mulher (apenas 1 em cada 100 cancros se desenvolvem no homem).⁴ A nível mundial, em 2008, o cancro foi responsável por 7,6 milhões de mortes (cerca de 13% do número total de mortes), estando o cancro da mama entre os tipos de cancro mais mortais (cerca de 458 000 mortes), superado apenas pelo cancro do pulmão (1,37 milhões de mortes) e pelo cancro do fígado (695 000 mortes).⁵

Atualmente em Portugal, com uma população feminina de 5 milhões, surgem 4.500 novos casos de cancro da mama por ano, ou seja 11 novos casos por dia, morrendo por dia 4 mulheres com esta doença. O cancro da mama é uma das doenças com maior impacto na nossa sociedade, não só por ser muito frequente, e associado a uma imagem de grande gravidade, mas também porque agride um órgão cheio de simbolismo, na maternidade e na feminilidade.⁴

ANATOMIA DA MAMA

A mama é um conjunto de tecido adiposo, conjuntivo e glândula mamária que assenta nos músculos do peito (peitorais) que cobrem as costelas. Cada mama encontra-se dividida em 15 a 20 secções, os chamados lobos, que contêm grupos de pequenas glândulas, que produzem leite, que flui dos lóbulos através de uns tubos finos, os ductos, até ao mamilo. O mamilo é o centro de uma área escura de pele, a areola. O espaço entre os lóbulos e os ductos é preenchido com gordura.⁶

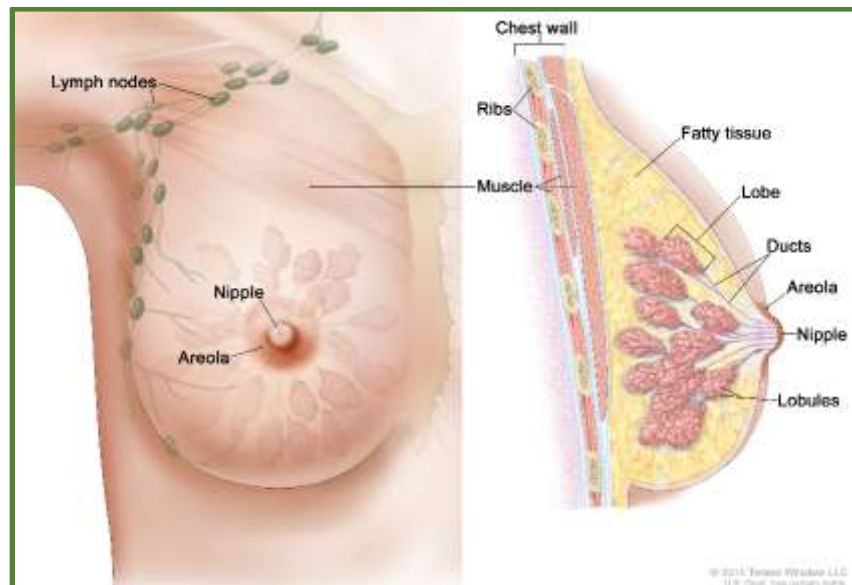


Figura 1: Anatomia da mama (<http://www.cancer.gov/types/breast>).

A mama contém ainda vasos linfáticos, que transportam a linfa. Os vasos linfáticos assumem especial relevância uma vez que constituem uma das vias através das quais podem ocorrer metástases. O sistema linfático é constituído pelos nódulos linfáticos, os vasos linfáticos e a linfa. Os nódulos linfáticos são pequenos conjuntos de células do sistema imunitário ligados entre si pelos vasos linfáticos. Estes são semelhantes a pequenas veias mas ao invés de sangue, transportam linfa. Por sua vez, a linfa é um fluido transparente, constituído por fluido intersticial e células do sistema imunitário, que remove os produtos resultantes do metabolismo celular dos tecidos, ou seja, a linfa é responsável pela limpeza dos tecidos. As células tumorais podem entrar nos vasos linfáticos, deslocando-se até aos nódulos linfáticos onde se podem desenvolver. A maior parte dos vasos linfáticos ligam-se aos nódulos linfáticos axilares.⁷

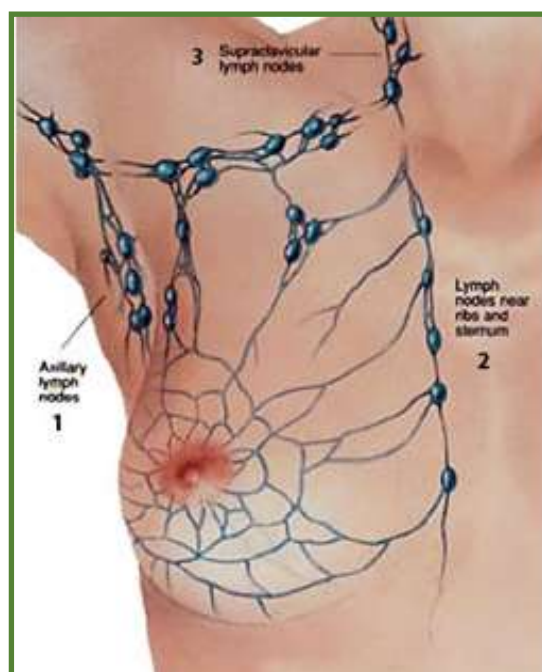


Figura 2: Localização dos nódulos linfáticos na mama.
(<http://www.centrodemama.com.br/files/Image/mama2.jpg>).

PRINCIPAIS FORMAS DE CANCRO DA MAMA

O cancro da mama é considerado invasivo quando as células cancerígenas invadem a membrana no limite do revestimento dos canais ou os lóbulos. Isto implica que as células cancerígenas podem ser encontradas nos tecidos circundantes, tais como o tecido adiposo ou da pele. O cancro da mama não invasivo (*in situ*) ocorre quando as células cancerígenas se encontram no interior dos canais mas não se disseminam para os tecidos circundantes.

As principais formas de cancro da mama invasivo são:⁸

- **Carcinoma ductal invasivo** – Este tipo de cancro da mama representa cerca de 3/4 dos casos e desenvolve-se nos ductos, podendo ultrapassar a sua parede e invadir o tecido adiposo da mama. A partir daí, pode metastizar para outras partes do corpo através da circulação sanguínea ou do sistema linfático.

- **Carcinoma lobular invasivo** – Este tipo de cancro da mama corresponde a aproximadamente 15% dos casos. Origina-se nos lóbulos da mama onde o leite é produzido e pode disseminar-se para o tecido adiposo da mama ou para outras partes do corpo.

- **Carcinomas medulares, mucinosos e tubulares** – Estes tumores malignos podem ter um crescimento lento e correspondem a cerca de 8% dos casos de cancro da mama.

- **Doença de Paget** – Esta forma rara de cancro da mama tem origem nos ductos e pode disseminar-se para a auréola. As mulheres com doença de Paget referem, geralmente, uma história de crostas, descamação, prurido ou inflamação ao nível do mamilo.

- **Carcinoma inflamatório** – Esta é outra forma, menos frequente, de cancro da mama, que se pode assemelhar a uma infeção, atendendo a que geralmente não existe qualquer massa ou tumor. A pele apresenta-se vermelha, quente e observam-se pequenas depressões com o aspeto de casca de laranja. Uma vez que este tumor se dissemina rapidamente, o carcinoma inflamatório é uma forma agressiva e difícil de tratar de entre todos os tipos de cancros da mama.

Uma vez que, atualmente, um maior número de mulheres realiza mamografias de uma forma regular, estão a ser detetadas muitas doenças não invasivas ou pré-cancerosas que ainda não se transformaram em cancro. Estas situações incluem:

- **Carcinoma ductal *in situ*** – Este tumor ocorre quando as células cancerosas preenchem os canais, mas não se disseminaram através das suas paredes para o tecido adiposo. Quase todas as mulheres em que o diagnóstico é efetuado neste estágio inicial podem ser curadas. Sem tratamento, cerca de 25% dos casos de carcinoma ductal *in situ* irão conduzir a um cancro da mama invasivo no período de 10 anos.

- **Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)** – Este tumor é menos grave que o carcinoma ductal *in situ*, desenvolvendo-se nos lóbulos da mama responsáveis pela produção de leite. O carcinoma lobular *in situ* não requer tratamento, mas aumenta o risco da mulher vir a desenvolver cancro noutras áreas de ambas as mamas.

O risco de uma mulher desenvolver cancro da mama aumenta com a idade; mais de três em cada quatro casos de cancro da mama ocorrem em mulheres com mais de 50 anos. Outros fatores de risco para esta doença incluem: já ter tido esta doença ou outras anomalias no tecido mamário; ter familiares próximos que tiveram esta doença; aumento da exposição aos estrogénios ou utilizar terapêutica hormonal de substituição durante mais de 5 anos; nunca ter estado grávida ou ter uma primeira gravidez depois dos 30 anos; ter excesso de peso, especialmente depois da menopausa; ter um estilo de vida sedentário; ser

portador/a de alterações em genes que estão associados ao maior risco para desenvolvimento de cancro da mama (etiologia genética), entre outros.⁸

Embora o cancro da mama seja cerca de 100 vezes mais comum nas mulheres do que nos homens, estes também podem vir desenvolver esta doença.⁹

SINAIS E SINTOMAS DO CANCRO DA MAMA

A diminuição do risco de contrair cancro da mama pode ser alcançada através da prevenção. Idealmente, o cancro da mama deve ser detetado nos rastreios encontrando-se, portanto, numa fase assintomática. A prevenção passa principalmente por diagnóstico precoce com base em sinais e sintomas, sendo eles: qualquer alteração na mama ou no mamilo quer no aspeto quer na palpação; qualquer nódulo ou espessamento na mama, perto da mama ou na zona da axila; sensibilidade no mamilo; alteração do tamanho ou forma da mama; retração do mamilo; pele da mama, aréola ou mamilo com aspeto escamoso, vermelho ou inchado; pode apresentar saliências ou reentrâncias, de modo a parecer "casca de laranja"; secreção ou perda de líquido pelo mamilo. Estes sinais e sintomas não significam obrigatoriamente a presença de cancro da mama mas, na eventualidade de se tratar da doença, é importante agir o mais cedo possível, pelo que não devem ser ignorados e devem ser reportados ao médico.^{4, 10}

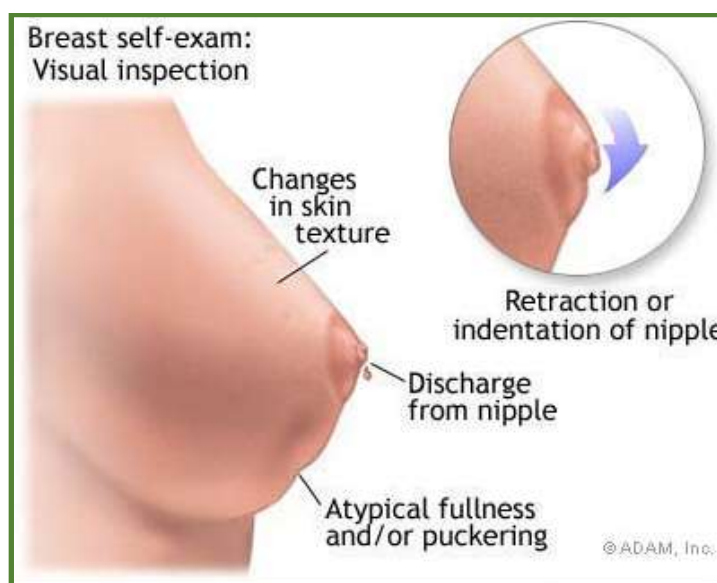


Figura 3: Sinais visíveis típicos de mulheres com cancro da mama
(<http://www.nytimes.com/health/guides/disease/breast-cancer/symptoms.html>).

SUBTIPOS DE CANCRO DA MAMA

Existem vários sistemas de classificação do cancro da mama baseados em diferentes critérios, tais como a histologia, o grau de evolução, o tamanho ou o envolvimento de gânglios linfáticos. A mais recente abordagem à classificação do cancro da mama baseia-se no seu perfil genético. Desta forma, surgem então os seguintes subtipos: normal, luminal A e luminal B, um fator de crescimento - Human *Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER2) positivo e basal. O subtipo normal demonstra uma elevada expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, às células adiposas e a outras células do estroma. Este subtipo apresenta geralmente negatividade para os marcadores tumorais comuns.¹¹ Os subtipos luminais têm padrões de expressão genética semelhantes ao das células luminais normais. O subtipo luminal A (60% dos casos de cancro da mama) apresenta um melhor prognóstico pois tem um crescimento muito lento. Classificam-se como luminais A os tumores positivos para Recetor de Estrogénio (RE) e/ou Recetor de Progesterona (RP), e negativos para amplificação e/ou sobre expressão de HER2. Já os do subtipo luminal B apresentam um crescimento mais acelerado e conseqüentemente um pior prognóstico. São caracterizados por expressarem genes associados ao HER2 e um maior número de genes de proliferação celular. O subtipo luminal B tem sido caracterizado por expressar pelo menos um dos recetores hormonais.¹¹ No subtipo HER2-positivo, há uma sobre expressão de HER2 e há negatividade para os RE e RP. Este subtipo de cancro tende a crescer mais rapidamente e a ter um prognóstico ainda pior.¹² Já o subtipo basal é caracterizado pela expressão de vários genes expressos em células basais/mioepiteliais e possui várias características moleculares que incluem baixos sinais da presença de *clusters* genéticos relacionados com os RE e HER2, o que faz com que estes tumores sejam, muitas vezes, negativos para RE, RP e HER2, incluindo-se assim no subtipo designado triplo-negativo. Para além disto, os cancros da mama do subtipo basal têm frequentemente o gene p53 mutado e apresentam sinais de instabilidade genómica. O subtipo basal demonstra um prognóstico mais reservado, associado a um menor tempo de sobrevivência livre de progressão da doença e a uma menor sobrevivência global.^{13,14}

ALVOS TERAPÊUTICOS NO CANCRO DA MAMA

O cancro da mama é uma doença heterogênea composta por um número crescente de subtipos clinicamente e cientificamente reconhecidos. Os tratamentos atuais para o cancro da mama são direcionados para determinado subtipo e marcadores moleculares. Clinicamente, os três recetores principais são: Recetores de Estrogénio (RE) e Recetores de Progesterona (RP), os recetores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*), que são utilizados para a classificação de diagnóstico.² Os Recetores de Estrogénio são reguladores críticos da proliferação de células epiteliais da mama, diferenciação e apoptose. O comprometimento da sinalização do recetor de estrogénio é um grande fator de contribuição na malignidade de células da mama. O alvo das vias de sinalização dos RE tem sido um ponto focal no desenvolvimento da terapia do cancro da mama uma vez que é crescente a resistência inata ou adquirida a medicamentos à base de respostas endócrinas. A complexidade da sinalização de estrogénio com outras vias de sinalização oncogénicas é uma razão para a resistência à terapia endócrina. Estratégias alternativas que têm como alvo os mecanismos moleculares são necessárias para superar esta lacuna atual e urgente na terapia.^{15, 16}

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês *Epidermal Growth Factor Receptor*), existe à superfície das células e pertence à família de proteínas tirosina quinase HER, em conjunto com o HER2, HER3 e HER4.^{12,17} A cascata de sinalização do EGFR é uma das mais importantes na regulação do crescimento, sobrevivência, proliferação e diferenciação das células dos mamíferos sendo, por isso, uma das mais e melhor investigadas.¹⁸

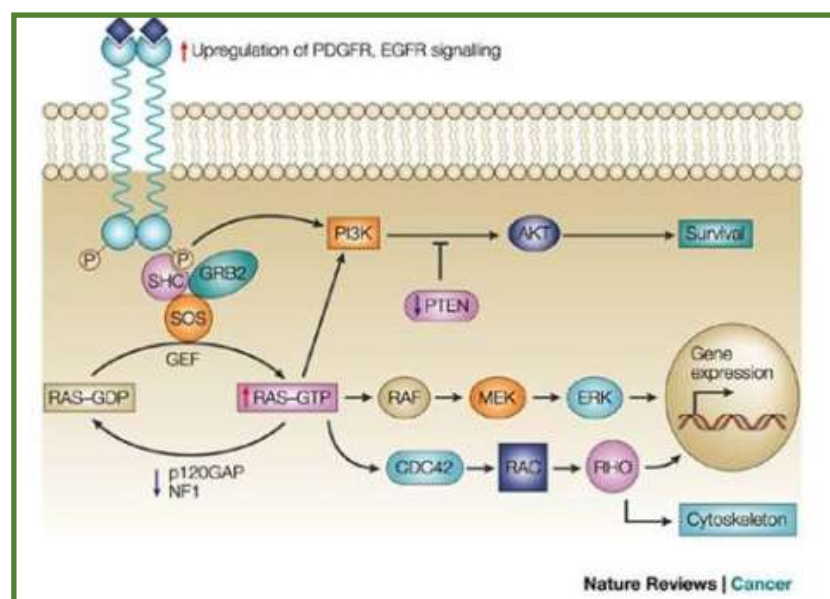


Figura 4: Cascata de Sinalização de EGFR.

(<http://www.apexbt.com/epidermal-growth-factor-receptor-994-1002-acetyl-amide.html>).

A ativação do EGFR é feita através da ligação a ligandos específicos, nomeadamente ao fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *epidermal growth factor*) e ao fator de transformação do crescimento α (TGF α , do inglês *transforming growth factor α*). A estrutura destes recetores consiste num domínio de ligação extracelular, um domínio transmembranar, um domínio intracelular com função de quinase e uma sequência sinalizadora C-terminal.^{12,17}

Medicação anti-hormonal (Terapia Endócrina)

O estrogénio é o principal fator de crescimento das células do cancro da mama. Na maioria dos casos, as células cancerígenas têm recetores para o estrogénio, que alimenta a célula tumoral. No caso em que as células possuem esse recetor de estrogénio ou de progesterona, são designadas por recetor de estrogénio ou recetor de progesterona positivas. Este tipo de célula tumoral normalmente responde ao tratamento sistémico anti-hormonal. Se um tumor é RE e RP negativo, então é improvável que os fármacos anti-hormonais actuem.¹⁹

Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio

O **tamoxifeno** é um dos mais antigos moduladores seletivos do recetor de estrogénio. Este inibe o crescimento de tumores da mama por antagonismo competitivo do recetor de estrogénio. O tamoxifeno é normalmente tomado por via oral e é usado como terapia adjuvante no pós-operatório, sendo o fármaco de primeira linha de tratamento para doentes RE e/ou RP positivos. No entanto este fármaco apresenta muitos efeitos adversos.²⁰

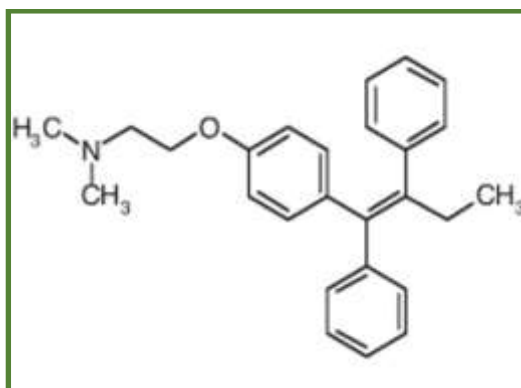


Figura 5: Estrutura Química do Tamoxifeno.

(http://nano.cancer.gov/action/news/featurestories/monthly_feature_2005_jun.asp).

Inibidores da aromatase (IA)

Em mulheres pós-menopáusicas, a síntese de estrogénio ocorre em tecidos periféricos não-ovarianos. Isto resulta, principalmente, da via de conversão pela aromatase, dos substratos androstenediona e testosterona em estrona androgénica e estradiol nas glândulas suprarrenais e do tecido adiposo. Os IA não têm valor em doentes pré-menopáusicas, onde os ovários são os locais primários de produção de estrogénio. São então usados em mulheres na pós-menopausa para bloquear a enzima aromatase, que está envolvida no passo final da síntese de estrogénios a partir de androgénios circulantes.²¹

Antagonistas do recetor de estrogénio

O exemplo deste tipo de fármaco é o fulvestrant, também designado por recetor de estrogénio *down-regulator*.²² O fulvestrant é um análogo esteroide de 17 α -estradiol, e tem uma estrutura química que é semelhante à do estradiol. O tamoxifeno e o fulvestrant inibem competitivamente a ligação de estradiol aos ER. Em contraste com o tamoxifeno, o fulvestrant não tem nenhum efeito agonista e regula negativamente a expressão de ER.²³

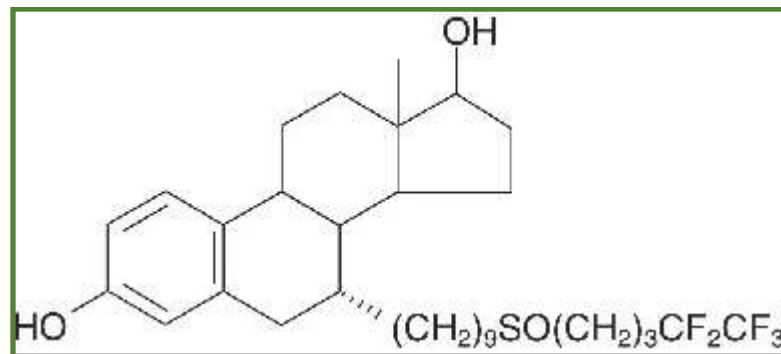


Figura 6: Estrutura química do fulvestrant.

(<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=1868>).

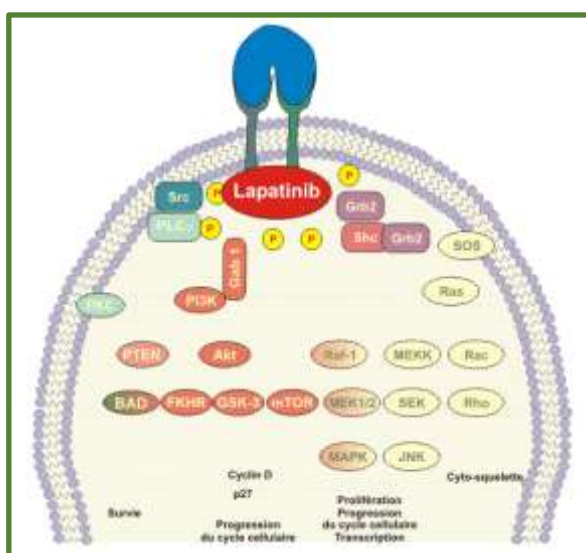
As opções de tratamento para doentes com cancro da mama foram tradicionalmente baseados em quimioterapia citotóxica. No entanto, atualmente, já são incluídas terapias dirigidas a alvos identificáveis que sustentam a proliferação do tumor. Muitas vezes, essas terapias específicas são mais eficazes e ao mesmo tempo menos tóxicos do que os regimes tradicionais.

Terapias direcionadas HER-2 / EGFR

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um recetor transmembranar com atividade de tirosina quinase. A família EGFR inclui HER1 (EGFR-1), HER2, HER3 e HER4. As mutações nesta via levam a uma desregulação da proliferação e diferenciação de células tumorais, o que torna esta via um alvo atraente para terapias biológicas. A inibição do EGFR com ênfase na inibição HER2 continua a ser uma área de foco no tratamento de doentes com cancro da mama.²⁴

Lapatinib

O **Lapatinib** inibe reversivelmente a atividade da tirosina quinase, conduzindo à apoptose das células tumorais dependentes de HER2 e EGFR. Esta atividade antitumoral é o resultado de uma redução acentuada da autofosforilação do EGFR e HER2 que, por sua vez, bloqueia a fosforilação e ativação dos respetivos efetores a jusante, as proteínas quinases



ativadas por mitogénio (MAPK) que estão envolvidos nas vias de proliferação celular e fosfatidilinositol 3-quinase (do inglês, *Phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3K)/AKT, que está envolvida nas vias de sobrevivência e manutenção da célula. As reações adversas com maior prevalência respeitante a este tipo de fármaco são alopecia, náuseas, cansaço, vómitos e diarreia.^{25, 26}

Figura 7: Mecanismo de ação do Lapatinab.

(http://www.oncoprof.net/Generale2000/gI1_AutresTraitements/Images/lapatinib.gif).

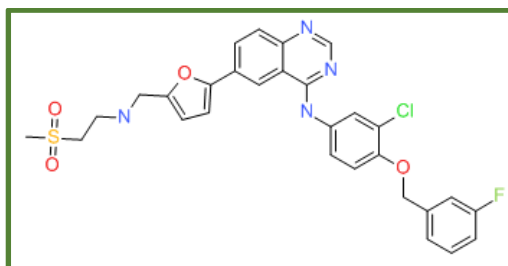


Figura 8: Estrutura química do Lapatinab.

(http://www.oncoprof.net/Generale2000/gI1_AutresTraitements/Images/lapatinib.gif).

Neratinib

O **Neratinib** é um inibidor irreversível da HER com potencial atividade anti-neoplásica. Neratinib inibe o HER2, reduzindo irreversivelmente a autofosforilação de células alvo, por se ligar covalentemente ao resíduo de cisteína do ATP do recetor HER2, diminuindo desta forma a proliferação de células tumorais. Esta molécula é altamente ativa contra HER2, inibindo também a quinase de EGFR e a proliferação de células dependente de EGFR.

Neratinib tem a capacidade para inibir irreversivelmente múltiplos recetores HER2 e inibe eficazmente a proliferação de EGFR e as células que expressam HER2 que são resistentes ao tratamento com inibidores de tirosina-quinase de primeira geração (por exemplo, gefitinib).

Neratinib demonstrou atividade antitumoral na fase I e II de estudos clínicos em pacientes com cancro da mama HER2 positivo. Os efeitos adversos mais relevantes com uso deste fármaco são: diarreia (92%), neuropatia (51%), alopecia (46%), náuseas (34%), neutropenia (50%), leucopenia (41%) e anemia (37%).^{27, 28}

A combinação de Neratinib com paclitaxel, bem como com trastuzumab parecem promissoras e podem permitir novas opções de tratamento para doentes com cancro da mama HER2 positivo em estado avançado.²⁹

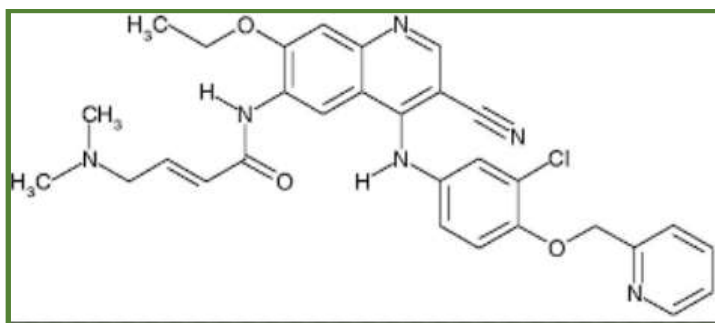


Figura 9: Estrutura química do Neratinib.

(<http://www.reagentsdirect.com/index.php/small-molecules/small-molecules-1/neratinib/neratinib.html>).

Anticorpos Monoclonais

Trastuzumab

O **trastuzumab** é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante, que é combinado com DM-I, um potente agente antimicrotubular, derivado da toxina maytansine do fungo *Maytenus acuminata*.^{12, 30} O trastuzumab é um anticorpo anti-HER2, e está indicado na terapêutica de cancro da mama HER2-positivo metastático avançado. O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao domínio extracelular do HER2, o que inibe a

sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, que é um mecanismo de ativação do HER2. O trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre expressão do HER2.¹² Os efeitos adversos associados ao uso de trastuzumab são trombocitopenia, cansaço e dores de cabeça.²⁴

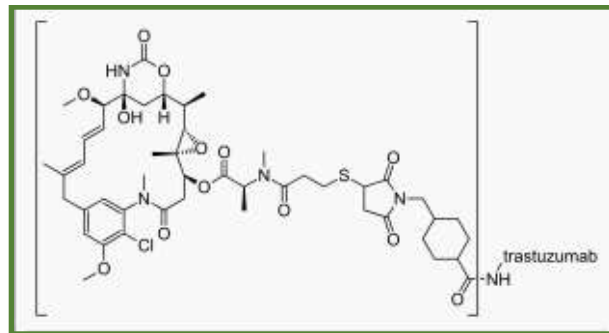


Figura 10: Estrutura química do Trastuzumab.
 (https://en.wikipedia.org/wiki/Trastuzumab_emptansine).

Pertuzumab

O **Pertuzumab** um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao epítipo específico de dimerização do HER2, inibindo assim a sinalização intracelular.

Estudos de fase II com pertuzumab em doentes com cancro da mama revelaram que este fármaco é seguro e bem tolerado mas que apresenta eficácia limitada.

Foi demonstrado que a atividade antitumoral do pertuzumab é potenciada com a combinação de trastuzumab. A combinação dos dois fármacos foi bem tolerada e estão a decorrer estudos sobre esta terapia conjugada.³¹

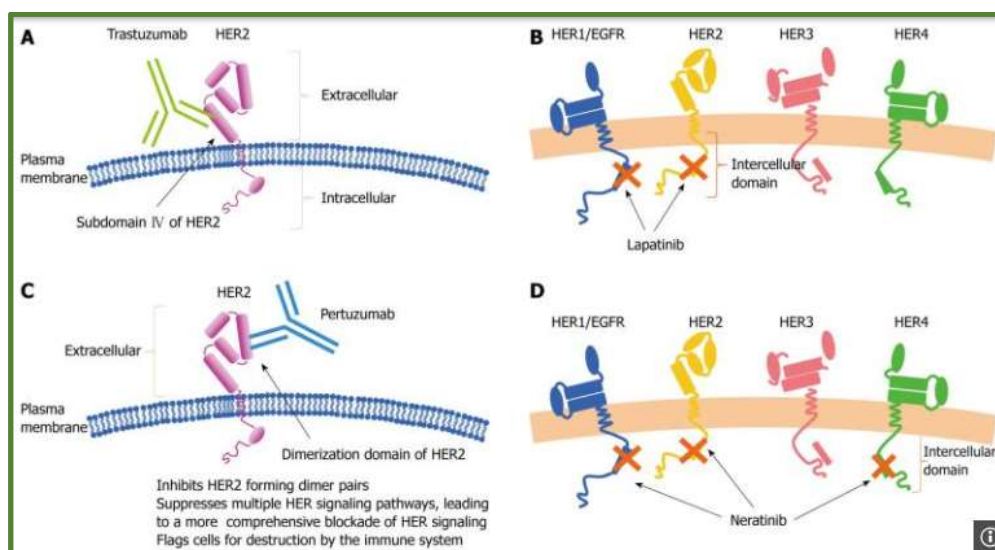


Figura 11: Mecanismo de ação de **A** – Trastuzumab; **B** – Lapatinib; **C** – Pertuzumab; **D** – Neratinib.

(<http://blogs.shu.edu/cancer/2014/07/23/monoclonal-antibodies-kinase-inhibitors-are-better-than-antibodies-alone-in-breast-cancer-and-b-cell-lymphoma/>).

Inibidores de Hsp90

HSPs representam uma grande família de proteínas chaperones moleculares, presente em procariontes e eucariontes. Os HSPs são responsáveis pela manutenção da integridade e coreto funcionamento das proteínas de uma célula. *Heat shock protein 90* (Hsp90) é uma chaperona molecular de várias proteínas de sinalização, responsáveis pela proliferação e resistência do cancro.^{32, 33}

Tanespimicina

A **tanespimicina** é um antibiótico da família das ansamicinas, que se liga a Hsp90 e induz a degradação de proteínas que requerem esta chaperona, induzindo assim a regressão de células tumorais. Estudos iniciais demonstraram que este agente reduziu os níveis de HER2 e inibiu a proliferação de células tumorais resistentes ao trastuzumab. Os efeitos adversos às quimioterapias citotóxicas tais como alopecia, mielossupressão e neuropatia não foram observados, tendo portanto este fármaco um perfil de toxicidade relativamente seguro. Os efeitos secundários predominantes foram a fadiga, diarreia, tontura e dor de cabeça. Estes resultados sugerem uma investigação mais aprofundada de tanespimicina no tratamento de HER2 sobre-expresso em doentes com cancro da mama metastático.³³

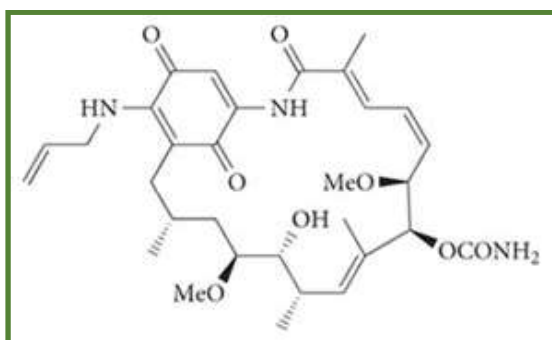


Figura 12: Estrutura química da Tanespimicina.

(<http://www.nature.com/nrc/journal/v10/n8/images/nrc2887-i1.jpg>).

Inibidores EGFR

Cetuximab

O **cetuximab** é um anticorpo monoclonal quimérico pertencente à classe IgG1, que tem como alvo o recetor EGFR. O cetuximab liga-se com elevada afinidade ao EGFR, funcionando como um antagonista competitivo dos seus ligandos, podendo ocorrer a

degradação do recetor. Assim, as células cancerígenas deixam de conseguir receber os estímulos necessários ao seu crescimento, progressão e propagação.³⁴

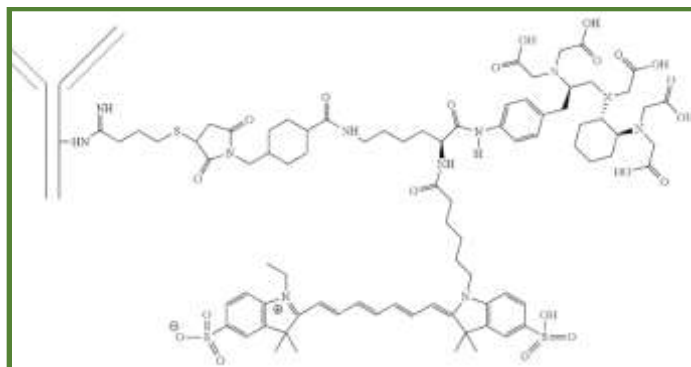


Figura 13: Estrutura química do Cetuximab.

(<http://www.nature.com/nrc/journal/v10/n8/images/nrc2887-i1.jpg>)

Agentes anti-angiogénicos

A angiogénese consiste no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos num tecido vivo. Este processo depende da proliferação de células endoteliais, que são as células de revestimento dos vasos sanguíneos. A angiogénese é então necessária para o crescimento do cancro, invasão e metástase.²⁴

Os agentes antiangiogénicos têm como objetivo impedir a formação de novos vasos sanguíneos. Como moduladores principais deste processo temos os recetores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR, do inglês *vascular endothelial growth factor receptor*) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGR, do inglês *platelet-derived growth factor receptor*). Estes moduladores são os alvos de agentes antiangiogénicos como o **bevacizumab**.³⁵ O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que inibe todas as isoformas do VEGFR.

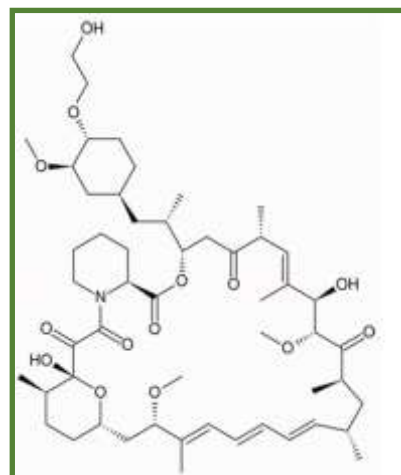


Figura 14: Estrutura química do bevacizumab.

([http://www.kidneycancerinstitute.com/images/Avastin-\(Bevacizumab\)-Molecular-diagram.jpg](http://www.kidneycancerinstitute.com/images/Avastin-(Bevacizumab)-Molecular-diagram.jpg))

Agentes de reversão de resistência hormonal

A maioria dos câncros de mama em mulheres pós-menopáusicas expressam recetores de estrogênio e/ou progesterona. Este subtipo de cancro de mama apresenta um melhor prognóstico em relação aos doentes com recetor estrogênio/progesterona negativos, sendo comum a terapia hormonal isolada. No entanto, o grande problema é a resistência hormonal, que se torna numa grande barreira ao tratamento, sendo a quimioterapia citotóxica uma necessidade. Há então evidências de que os câncros da mama de recetores de estrogênio positivos tornam-se resistentes à terapia hormonal. Novas estratégias têm sido utilizadas para superar essas resistências através da adição de agentes inibidores em agentes hormonais standard.²⁴

Gefitinib

O **gefitinib** é inibidor da tirosina quinase do EGFR. As mutações do EGFR podem conduzir à ativação constitutiva de vias anti-apoptóticas e de sinalização de proliferação. Estes inibidores atuam pela forte ligação ao local de ligação do ATP no domínio quinase intracelular mutado do EGFR, inibindo a fosforilação, o que leva ao bloqueio da sinalização mediada pelo EGFR, sendo a proliferação de células interrompida e a morte celular induzida através da via apoptótica intrínseca.^{36,37} A toxicidade deste fármaco inclui neutropenia, diarreia, rash e anemia.²⁴

Em ASCO 2008²⁴, concluiu-se que a combinação de gefitinib e anastrozole é bem tolerada e aumenta a atividade antitumoral quando comparada com o anastrozole sozinho no grupo de doentes com cancro da mama metastático.

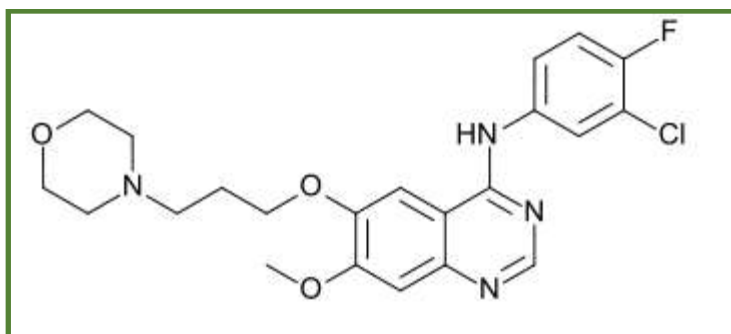


Figura 15: Estrutura química do gefitinib.

(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib_structure.svg/350px-Gefitinib_structure.svg.png)

Inibidores da Tirosina Quinase (TKI)

Tirosinas Quinase é um grupo de proteínas que estimulam o crescimento celular.

Os TKI bloqueiam as tirosina-quinases (enzimas), que desta forma não enviam sinais de crescimento, bloqueando as células, que assim não crescem nem se multiplicam. Estes TKI podem bloquear um tipo de tirosina-quinase ou mais do que um tipo. As TKI que bloqueiam mais do que um tipo de tirosina-quinase são chamadas multi-TKI.³⁸

Pazopanib

Pazopanib é um inibidor que tem como alvo todas as isoformas de VEGFR e recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR). No ASCO 2008, um estudo randomizado comparou pazopanib 400 mg por dia mais lapatinib 1000 mg diariamente contra lapatinib 1500 mg por dia em pacientes com HER2 positivo avançado ou MBC.³⁹ A taxa de progressão da doença foi superior no grupo do lapatinib quando comparado com o grupo de combinação lapatinab e pazopanib (27% vs. 19%). Os efeitos adversos mais comuns no grupo da combinação foram diarreia, exantema e náuseas. Alterações da função hepática também foram mais comuns no grupo da combinação. Este foi o primeiro ensaio clínico de fase II para avaliar a combinação de dois agentes orais direcionados em primeira linha em doentes MBC/HER2 positivos.^{38, 39}

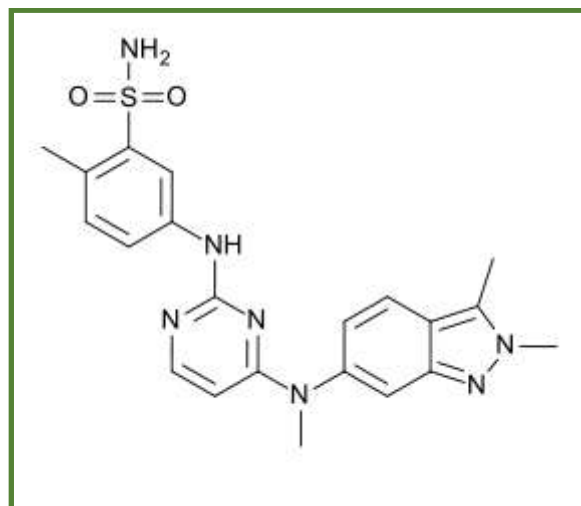


Figura 16: Estrutura química do Pazopanib.

(<http://www.pazopanib.org/images/pazopanib.png>)

Terapias Futuras

Vários outros agentes promissores continuam a ser investigados no tratamento de doentes com cancro da mama. Um composto que foi avaliada na ASCO 2008 foi o polyglumex paclitaxel, que é um conjugado macromolecular de paclitaxel ligado a ácido poli-L-glutâmico, que parece ser mais vantajoso do que o paclitaxel tradicional na medida em que causa menos alopecia, não requer pré-medicação, e tem uma permeabilidade ao tumor melhorada.⁴⁰

IMP321 é um novo imunomodulador derivado da proteína humana natural a LAG-3, que é um ligando para as moléculas de MHC de classe II, que atua indiretamente sobre as respostas de células T MHC classe II por ativação da APC.⁴¹

BZL101 é um extrato aquoso de erva *sutellaria barbata*, em que foi demonstrado *in vitro* ser capaz de inibir linhas celulares do cancro da mama, sem afetar as células normais desta, tendo assim um perfil de toxicidade favorável.⁴²

Motesanib é uma pequena molécula inibidora da tirosina quinase de VEGFR que tem como alvo o VEGFR 1, 2, 3 e PDGF que foi avaliado em modelos pré-clínicos em combinação com tamoxifeno ou docetaxel e foi demonstrado que o Motesanib é um agente promissor no tratamento de cancro de mama.⁴³

Papel do Farmacêutico

A principal função do farmacêutico é garantir que a terapia do doente esteja devidamente indicada e que seja a mais eficaz, segura e conveniente para o doente, prestando sempre os melhores serviços e informações necessárias.

De acordo com esta perspetiva, o farmacêutico deve possuir os conhecimentos e as habilidades necessárias para assumir as suas funções e responsabilidades, de forma a colaborar como membro integrante na equipa de saúde, através da sua contribuição profissional.

Em relação ao farmacêutico hospitalar nos cuidados ao doente oncológico, devem ser então prestados serviços estruturados e orientados para o doente, que devem consistir no aconselhamento e supervisão de tratamentos, nomeadamente na quimioterapia.

O conteúdo do aconselhamento ao doente oncológico deve abranger os efeitos dos citos táticos e terapêutica de suporte, os efeitos adversos recorrentes e as interações medicamentosas. Também é importante discutir com o doente como gerir os efeitos adversos e como podem ser evitados. Os serviços farmacêuticos devem estar presentes

continuadamente durante todos os ciclos terapêuticos, e complementar os cuidados médicos.

Os principais efeitos adversos da quimioterapia são: náuseas e vômitos, cuja gravidade pode mesmo levar à suspensão prematura do tratamento, logo é importante introduzir uma terapêutica antiemética eficiente; dor, cuja causa, tipo e intensidade pode ser diferente de doente para doente e é necessário fazer um diagnóstico precoce e instituir a terapêutica apropriada imediatamente, tendo o cuidado de haver mais do que uma alternativa terapêutica; alopecia, que tem ainda opções de tratamento limitadas pelo que é muito importante discutir com o doente este efeito adverso e prepará-lo a nível psicológico; diarreia, que é uma complicação grave do tratamento; perda de peso acentuada, efeito adverso de que quase todos os doentes oncológicos sofrem, levando a um agravamento das condições gerais do doente e também a caquexia, que causa uma maior intolerância à terapêutica e um risco aumentado de desenvolvimento de efeitos adversos.

O farmacêutico de oficina tem um papel mais limitado, podendo intervir quando um doente se dirija à farmácia na procura de aconselhamento, nomeadamente, sobre como atenuar os efeitos secundários decorrentes da quimioterapia, já referidos anteriormente. Aqui o farmacêutico pode aconselhar produtos de venda livre que saiba que não interferem com a terapêutica do doente, ou aconselhar medidas não farmacológicas que permitam ao doente gerir melhor os efeitos adversos do tratamento, melhorando assim a sua qualidade de vida.

Conclusão

Atualmente têm ocorrido progressos significativos no tratamento de todos os tipos de cancro, particularmente no cancro da mama. Estes avanços foram devido às terapias específicas, incluindo inibidores hormonais, inibidores de HER2 e, recentemente, inibidores de vários alvos adicionais. Muitos destes agentes estão agora incorporados no tratamento de primeira linha em vários grupos de doentes com cancro da mama. Com o aumento da resistência dos tumores à quimioterapia, é de vital importância continuar a aplicar estas novas terapias e continuar a procurar novos agentes para uso em cancro da mama.

Os recentes avanços na compreensão de sinalização de RE revelaram uma complexa teia de interações com outras vias de sinalização do EGFR. Visando o RE como uma via isolada, não será uma boa estratégia de tratamento, sendo que a inibição simultânea de

outros elementos de sinalização ativos que interagem com o RE é fulcral para melhorar a resposta do sistema endócrino e evitar desta forma resistências. Desta forma, estão a ser exploradas novas terapias direcionadas em combinação com os modelos clássicos endócrinos. Estes agentes tradicionais incluem moduladores seletivos do recetor de estrogénio, inibidores de aromatase, progestinas e antagonistas do recetor de estrogénio.

Assim sendo, será mais favorável uma abordagem combinada de agentes direcionados ou uma combinação destes com agentes citotóxicos (quimioterapia) sendo que a escolha do tratamento deve ser feita com base em marcadores preditivos da resposta terapêutica em cada doente, para permitir fazer as melhores escolhas terapêuticas.

O perfil de toxicidade destes novos alvos terapêuticos é relativamente seguro e conveniente, sendo portanto uma opção mais atrativa quando comparada com a quimioterapia citotóxica convencional.

O farmacêutico, quer a nível hospitalar quer a nível da farmácia de oficina, tem então como foco principal o bem-estar do doente oncológico, acompanhando os tratamentos e aconselhando o doente sempre que necessário, promovendo desta forma a qualidade de vida do doente.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ MISAWA, Aya; *et al.* – **Estrogen-Related Receptors in Breast Cancer and Prostate Cancer**; *Frontiers in Endocrinology* (2015):83.
- ² WILLIAMS, Carly B.; *et al.* – **Perspectives on Epidermal Growth Factor Receptor Regulation in Triple-Negative Breast Cancer: Ligand-Mediated Mechanisms of Receptor Regulation and Potential for Clinical Targeting**; *Advances in Cancer research*; Chapter 7; 2015.
- ³ CHU, David and LU, Janice – **Novel Therapies in breast cancer: what is new from ASCO 2008 - Review**; *Journal of Hematology & Oncology* (2008);1:16
- ⁴ PORTUGAL. Portal de Oncologia Português – **Os números do cancro da mama em Portugal**. [Acedido a 23 de Maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama.html#numeros>
- ⁵ World Health Organization – **Cancer, Fact sheet n.º 297**; 2015. [Acedido a 23 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- ⁶ **Nacional Cancer Institute**: 2015; Search: *Types of Breast Cancer*; [Acedido a 23 maio de 2015] – Disponível na Internet: <http://www.cancer.gov/types/breast>
- ⁷ USA. American Cancer Society - **What is breast cancer?** [Acedido a 27 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
- ⁸ PORTUGAL. **Portal da Saúde**: 2015 [Acedido a 27 de maio de 2015] Disponível na Internet: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/harvard/Cancro/cancro+mama+oquee.htm>
- ⁹ UK. Cancer research UK – **Breast cancer in men**. [Acedido a 27 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/breast-cancer/about/types/breast-cancer-in-men>
- ¹⁰ **WORLD HEALTH ORGANIZATION**: 2015 [Acedido a 23 maio de 2015]. Disponível na internet: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
- ¹¹ CIRQUEIRA, Magno Belém *et al.* - **Subtipos moleculares do câncer de mama**. *Revista Femina*. Vol. 39, n.º 10 (outubro 2011), p. 500-503.
- ¹² DUFFY, Michael J. *et al.* - **Targeted therapy for triple-negative breast cancer: Where are we?** *International Journal of Cancer*. 131 (2012), p. 2471–2477.
- ¹³ CAREY, Lisa A. - **Directed Therapy of Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer**. *The Oncologist*. Vol. 16, Suplemento 1, p. 71-78 (2011).
- ¹⁴ MASSARWEH, Suleiman *et al.*; **Resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signaling**

crosstalk; Society for Endocrinology; 2015; doi: 10.1677/erc.1.01273

¹⁵ BIANCO, S. *et al* – **Modulating estrogen receptor-related receptor-alpha activity inhibits cell proliferation; 2009; doi: 10.1074**

¹⁶ ZHOU, Zhuan *et al* - **Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer; Cellular and molecular life sciences; CMLS 71.8 (2014)**

¹⁷ HARDING, J.; BURTNESS, B. – **Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. Drugs Today. N° 41(2) (2005), p. 107-27.**

¹⁸ ODA, K. *et al*. - **A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. Molecular Systems Biology. Vol. 1, Article number: 2005.0010 (2005).**

¹⁹ KAUR, H. *et al* – **Current therapies and novel targets in treatment of breast cancer; page 40-49 (2010)**

²⁰ MARTINO, S. *et al* - **The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention of breast cancer: Comparison of the clinical trials. Oncologist (2004) ;9:116-25.**

²¹ SMOLLICH, M. *et al* - **Differential effects of aromatase inhibitors and antiestrogens on estrogen receptor expression in breast cancer cells; Anticancer Reserch; (2009); 2167-71.**

²² GRADISHAR, W.J. - **Clinical value of fulvestrant in breast cancer. Clin Breast Cancer (2005); S23-9.**

²³ HOWELL, A. - **Is fulvestrant ("Faslodex") just another selective estrogen receptor modulator? (2006); 16:521-3.**

²⁴ CHU, David and LU, Janice – **Novel Therapies in breast cancer: what is new from ASCO 2008 - Review; Journal of Hematology & Oncology (2008);1:16.**

²⁵ FRAMPTON, James E. – **Lapatinib: A review of its use in the treatment of HER-2-Overexpressing, Trastuzumab Refractory, Advanced or Metastatic Breast Cancer; (2009); 151:2126-2148**

²⁶ NAHTA, Rita – **Molecular mechanisms of trastuzumab-based treatment in HER2-overexpressing breast cancer: review article. International Scholarly Research Network Oncology. Vol. 2012, Article ID 428062 (2012), 16 pages. DOI: 10.5402/2012/428062.**

²⁷ RABINDRAN S, DISCAFANI C, ROSFJORD E, *et al.*: **Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. Cancer Res 2004, 64:3958-65.**

²⁸ O'SHAUGHNESSY, J. *et al.* - **Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat (2007); 106; Abstract 308.**

²⁹ **National Cancer Institute: 2008 Search: Results, ClinicalTrials; [Acedido a 2 Junho de 2015] Disponível na Internet: <http://www.cancer.gov>**

³⁰ Tokunaga E, Kimura Y, Masino K, *et al.*: **Activation of PI3K/Akt signalling and**

hormone resistance in breast cancer. *Breast Cancer* 2006, **13**:137-44.

³¹ CORTES L, MAYER E, MARCOM P, et al.: **Open label, randomized, phase II study of pertuzumab in patients with metastatic breast cancer with low expression of HER2.** *Journal of Clinical Oncology* 2005, **23**(supplement **16**):3068.

³² SWUEC, Paolo, et al - **Prediction of inhibitory activities of Hsp90 inhibitors;** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; (2012); Volume 20, Pages 408–414

³³ MODI S, Sugarman S, STOPECK A, LINDEN H, et al.: **Phase II trial of the Hsp90 inhibitor tanespimycin plus trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer.** *Journal of Clinical Oncology annual ASCO meeting 2008, abstract #1027(47s)* .

³⁴ EUROPEAN UNION. European Medicines Agency – **Erbitux®**, **Scientific discussion.** London: EMEA (2004) [Acedido a 8 de junho de 2015]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf

³⁵ MCCARTHY, Nicole et al. – **Triple-negative breast cancer: making the most of a misnomer. Review Article.** *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. N.º 8, p. 145-155 (2012).

³⁶ TAKIMOTO, Chris H.; CALVO, Emiliano – **Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Chapter 3: Principles of Oncologic Pharmacotherapy.** 11th Edition (2008).

³⁷ UNIÃO EUROPEIA. Agência Europeia do Medicamento - **Vectibix®, Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 18 de Junho de 2015]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf

³⁸ HUTSON T, Davis I, MACHIELS J, de Souza P, et al.: **Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma: interim results of a phase II randomized discontinuation trial.** In *Journal of Clinical Oncology ASCO meeting 2007, abstract #5031 Volume 25.* Chicago, Illinois .

³⁹ SLAMON D, et al.: **Randomized study of pazopanib + lapatinib vs lapatinib alone in patients with HER2 positive advanced or metastatic breast cancer.** *Journal of Clinical Oncology annual ASCO meeting 2008.*

⁴⁰ NORTHFELT D, et al.: **Phase II trial of paclitaxel polyglumex (PPX) with capecitabine (C) for metastatic breast cancer (MBC).** *Journal of Clinical Oncology annual ASCO meeting 2008.*

⁴¹ TRIEBEL F, et al.: **IMP321 and weekly paclitaxel as first-line chemoimmunotherapy for metastatic breast cancer (MBC).** *Journal of Clinical Oncology annual ASCO meeting 2008.*

⁴² PEREZ A, et al.: **A phase I trial of scutellaria barbata (BZL101) for metastatic breast cancer.** *Journal of Clinical Oncology annual ASCO meeting 2008, abstract #1099(65s)* .

⁴³ COXON A, et al.: **Anti-tumor activity of Motesanib diphosphaate alone and in combination with docetaxel or tamoxifen in xenogrft models of human breast carcinoma.** *Breast Cancer Research and Treatment.*