

Sara Patrícia Oliveira Neves

Impacto do Trastuzumab no tratamento do cancro da mama metastático HER2+

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Luísa Vaz Sá Melo, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Monografia

Impacto do Trastuzumab no tratamento do cancro da mama metastático HER2 +

A orientadora

(Professora Doutora Maria Luísa Sá Melo)

A orientanda

(Sara Patrícia Oliveira Neves)

Eu, Sara Patrícia Oliveira Neves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008010885, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacoterapêutico.

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, 02 de Setembro de 2013.

(Sara Patrícia Oliveira Neves)

Agradecimentos

Não posso deixar de expressar o meu mais sincero agradecimento,

Aos meus pais e irmãos, pela força e coragem que me deram para conseguir superar todas as etapas que surgiram ao longo destes cinco anos e por me motivarem a ir sempre mais além;

Ao meu melhor amigo, por nunca me ter deixado desistir, por me apoiar incondicionalmente e por acreditar sempre em mim;

Aos amigos de Coimbra, sem eles não teria chegado até aqui;

Aos amigos de sempre, com quem sempre pude contar;

À Professora Doutora Maria Luísa Vaz Sá Melo, por todo o apoio e por toda a ajuda dada na elaboração desta monografia;

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela formação de excelência que dela recebi.

Índice

Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Lista de figuras.....	xi
1 – Introdução.....	1
2 - Cancro da mama.....	2
2.1 - Cancro da mama HER2+	3
3 –O recetor HER2.....	4
3.1 – Localização e função.....	4
3.2 – Amplificação e aumento da expressão de HER2 no cancro.....	5
3.3 – Avaliação dos tumores HER2 positivos.....	5
3.4 – HER2 como alvo terapêutico.....	6
4 – Trastuzumab.....	6
4.1 – O que é o trastuzumab.....	6
4.2 – Mecanismo de acção.....	7
4.3 – Eficácia clínica.....	8
4.3.1 – Trastuzumab em monoterapia.....	9
4.3.2 – Trastuzumab em combinação com quimioterapia e em associação com paclitaxel.....	10
4.3.3 – Trastuzumab em associação com docetaxel.....	11
4.4 – Efeitos adversos.....	12
5 – Tempo de tratamento com trastuzumab.....	14
6 – Mecanismos de resistência ao trastuzumab.....	15
6.1 – Perda do PTEN.....	15
6.2 – Ativação de vias alternativas.....	16
6.3 – Bloqueio da interação recetor/anticorpo.....	16
6.4 – Sinalização mediada por outros recetores da família do EGFR.....	17

6.5 – Truncamento do recetor HER2.....	
7 – Novos agentes no tratamento do cancro HER2+.....	17
7.1 – Pertuzumab.....	18
7.2 – Lapatinib.....	18
7.3 – Neratinib.....	19
7.4 – Trastuzumab-emtansine.....	19
8 – Conclusões.....	20
9 – Bibliografia	21

Resumo

O cancro é atualmente uma das doenças com maior taxa de mortalidade em todo o Mundo. O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum entre as mulheres e continua a ser a segunda causa de morte por cancro na mulher.

Através dos constantes avanços científicos foi possível identificar vários subtipos de cancro da mama. O subtipo de cancro HER2+ caracteriza-se por ser bastante agressivo, e resulta de uma produção excessiva de recetores HER2 que podem ter origem numa amplificação do proto-oncogene HER2. Devido à sobre-expressão desta proteína, são enviados sinais à célula para que se divida e multiplique a uma velocidade superior à das células normais, dando origem ao cancro.

Antes de se proceder ao tratamento deste subtipo de cancro, é fundamental uma correta avaliação do tumor quanto ao *status* do HER2, sendo esta avaliação realizada através de técnicas laboratoriais como a imunohistoquímica e imunofluorescência.

O crescente conhecimento sobre o HER2 levou ao desenvolvimento de terapêuticas dirigidas a este alvo, como é o caso do trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante.

O trastuzumab tem demonstrado ser efetivamente eficaz no tratamento de cancro da mama metastizado HER2+, aumentando a sobrevivência média e diminuindo o tempo médio de progressão da doença. Além disso, mostrou ser eficaz quando usado em monoterapia e quando usado em associação com outros fármacos.

No entanto, o trastuzumab apresenta alguns efeitos adversos. Além disto, existem mecanismos de resistência ao trastuzumab que levam a que seja necessário iniciar novas terapias, pelo que continuam a ser pesquisados novos fármacos antitumorais. Efetivamente, foram descobertos novos fármacos que apresentam resultados promissores no tratamento do cancro da mama HER2+.

Este trabalho consiste assim numa revisão da terapêutica que é feita em doentes com cancro da mama metastático HER2+ e apresenta as perspetivas futuras em relação a esta doença.

Palavras chave: Cancro, quimioterapia, anticorpos monoclonais, trastuzumab, resistência, toxicidade, segurança.

Abstract

Cancer is nowadays one of the leading causes of death worldwide. Breast cancer is the most common type of cancer among women and it is still the second cause of cancer death in women.

Through the constant scientific advances it has been possible to identify several subtypes of breast cancer. The HER2+ subtype is characterized for its aggressiveness, and it results from a HER2 receptors overproduction that may have origin in an amplification of the HER2 proto-oncogene. Due to this protein's overexpression, signals are sent to the cell to divide and multiply itself at a higher rate than normal cells, giving origin to cancer.

The increasing knowledge of HER2 receptor led to the development of therapies aiming at this target, such as trastuzumab, a humanized recombinant monoclonal antibody.

Trastuzumab has showed to be effective in treating HER2-positive metastatic breast cancer, increasing the average survival and decreasing the average time of disease progression. Furthermore, it has showed effectiveness when used as monotherapy or in combination with other drugs.

However, trastuzumab has some adverse effects. In addition, there are mechanisms of resistance to this drug that lead to the need of new therapies and for that reason new antitumor drugs are still in research. Indeed, new drugs that showed promising results have been discovered.

Therefore, this monograph consists of a therapeutic review on HER2-positive metastatic breast cancer with the goal of presenting possible future prospects in therapeutics for this disease.

Key words: cancer, chemotherapy, monoclonal antibodies, trastuzumab, resistance, toxicity, safety

Lista de Abreviaturas

ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

AKT – proteína cinase B

CEP17 – número de cópias do cromossoma 17

DMI – emtansine

EGF – fator de crescimento epidérmico

EGFR – recetor do fator de crescimento epidérmico

FISH – imunofluorescência

HER 2 – recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

IGF-IR – recetor de fator de crescimento-I insulina-like

IHC – imunohistoquímica

IgG1 – imunoglobulina G

MUC4 – mucina associada à membrana

MAKP – proteína cinase ativada por mitogénio

PI3K – fosfatidilinositol-3-cinase

PTEN – hómologo da fosfatase e tensina

p27kip1 – inibidor de cinases dependente de ciclina

p95HER2 – forma truncada ativa de HER2

TGF α – fator de crescimento transformante

T-DMI – trastuzumab-emtansine

Lista de tabelas

Tabela 1 – Trastuzumab em monoterapia. Resultados de Vogel, C.L., <i>et al.</i>	9
Tabela 2 – Trastuzumab em terapia combinada. Resultados (em meses) de Slamon, D. J., <i>et al.</i>	11
Tabela 3 – Trastuzumab em terapia combinada. Resultados (em meses) de Marty, M., <i>et al.</i>	12

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura do lapatinib	18
Figura 2 – Estrutura do neratinib	19
Figura 3 – Estrutura do trastuzumab-emtansine	19

I. Introdução

O cancro resulta de uma proliferação anormal de células, e afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Cada vez mais se compreende as suas causas, a forma como se desenvolve e cresce, e constantemente são estudadas formas de o prevenir, detetar e tratar. Os progressos científicos que têm sido feitos na área da biologia celular e molecular permitiram conhecer melhor os mecanismos pelos quais alguns fármacos atuam sobre o tumor e simultaneamente permitiram utilizar estes fármacos de uma forma racional.

No entanto, apesar dos progressos feitos e do aparecimento de novos fármacos, o prognóstico de várias neoplasias, cujo tratamento se baseia essencialmente no uso de quimioterapia sistémica, continua a ser pobre.

Desta forma, continuam a ser estudados e testados outros tratamentos mais eficazes e menos agressivos para o doente. O aparecimento recente de terapêuticas dirigidas a alvos, como os anticorpos monoclonais, contribuiu para melhorar a eficácia e tolerabilidade da terapêutica, aumentando as opções terapêuticas disponíveis.

No tratamento de uma neoplasia é favorável uma intervenção precoce com quimioterapia, uma vez que quanto mais tarde se instituir a quimioterapia maior será a diversidade celular e, conseqüentemente, maior será a probabilidade de haver células resistentes aos fármacos.

É frequente as células adquirirem resistência aos fármacos, no entanto os mecanismos de resistência dos tumores são ainda parcialmente conhecidos.

Assim, a tendência atual na quimioterapia do cancro inclui o uso de associações de fármacos, procurando reduzir-se o aparecimento de resistências, que constituem muitas vezes um importante obstáculo ao sucesso terapêutico.

Os citostáticos apresentam uma margem de segurança reduzida, e a eficácia destes depende de esquemas de administração que requerem um conhecimento rigoroso das suas características farmacológicas. É necessário ter em atenção a toxicidade a que os tecidos ficam sujeitos quando expostos a esta terapêutica.

Desta forma, é necessário ponderar cuidadosamente os benefícios e os riscos de uma possível terapêutica, antes de a aplicarmos, tendo sempre em atenção a qualidade de vida dos doentes, quer durante quer após o tratamento.

2. Cancro da Mama

O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum entre as mulheres e corresponde à segunda causa de morte por cancro, na mulher (1).

Este tipo de cancro apresenta 1,15 milhões de novos casos em todo o Mundo, o que corresponde a 22,7% do total de casos de cancro detetados. Mais de metade destes casos surgem na Europa e América do Norte (2).

O cancro da mama é mais comum em países industrializados do que em países não-industrializados, no entanto a incidência de cancro nos países industrializados não está a aumentar, uma vez que nos últimos anos a taxa de mortalidade tem decrescido, o que se pode explicar através de programas de rastreios generalizados (3).

Em Portugal, anualmente são detetados cerca de 4500 novos casos de cancro da mama, e 1500 mulheres morrem com esta doença (1).

O cancro da mama pode afetar um ou ambos os seios. A maioria desenvolve-se no tecido glandular. Cerca de 90% dos cancros da mama aparecem nos canais do leite ou galactóforos, e os restantes 10% surgem nos lóbulos da mama (4).

O cancro da mama é uma doença constituída por subtipos de cancro biologicamente distintos. Esta heterogeneidade deve-se a vários fatores, tais como subtipo histológico, comportamento biológico distinto, resposta ao tratamento ou prognóstico da doença (5).

Os constantes avanços tecnológicos têm permitido caracterizar molecularmente os vários tipos de cancro, o que permitiu perceber que existe uma elevada relação fenótipo-genótipo no cancro da mama. Com o desenvolvimento de novos métodos de investigação foi possível identificar subgrupos moleculares de cancro da mama, nomeadamente luminal A, luminal B, HER2 e “basal-like” (6).

O cancro da mama é atualmente tratado recorrendo a tratamentos locais ou sistémicos. A cirurgia e a radioterapia são tratamentos locais, que removem ou destroem as células do cancro. O tratamento sistémico inclui a quimioterapia, terapêutica hormonal e terapêuticas alvo, estando incluídas nesta última os anticorpos monoclonais e terapêuticas com pequenas moléculas (7).

Algumas mulheres com cancro da mama podem receber terapêutica sistémica para diminuir o tamanho do tumor, antes da cirurgia ou da radioterapia, para que a intervenção seja menos extensa - tratamento neo-adjuvante. Após a cirurgia, existem também muitas mulheres que fazem terapêutica adjuvante, a qual pode ser quimioterapia, radioterapia ou

terapêutica hormonal. A terapêutica adjuvante é utilizada para destruir quaisquer células cancerígenas que possam ter ficado no local do tumor, e prevenir que o cancro volte a aparecer na mama ou noutra parte do organismo. Os tratamentos sistêmicos também são usados no cancro metastizado (7).

Diversos fatores influenciam a escolha do tratamento, incluindo a histologia do tumor, características clínicas e patológicas do tumor, estado axilar, idade, estado dos recetores hormonais e o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER 2) (3).

2.1 Cancro da Mama HER2+

O aumento ou sobre-expressão do HER2 corresponde a um sub-tipo específico de cancro da mama, denominado cancro da mama HER2 positivo (HER2+); este aumento é detetado, nos tecidos, por uma técnica laboratorial (7).

HER2 é a abreviatura de "Human Epidermal growth fator Recetor-type 2", ou seja, recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. Esta proteína, quando presente em quantidades normais, tem um papel importante no crescimento e desenvolvimento de células epiteliais. As células epiteliais entram na constituição do tecido glandular e constituem o revestimento interno e externo do organismo. Estas células encontram-se também no tecido mamário, que é responsável pela produção de leite. (7)

O gene HER2, responsável pela produção da proteína HER2, é um proto-oncogene. Uma vez que a proteína HER2 tem um papel regulador nas células com funcionamento normal, um erro aleatório neste gene pode levar ao desenvolvimento de cancro. Dos doentes com cancro da mama, cerca de 25% a 30% terão amplificação do gene HER2 ou sobre-expressão desta proteína (8).

A proteína HER2 encontra-se dispersa pela membrana celular e transmite sinais que orientam o crescimento celular, desde o exterior da célula até ao núcleo, localizado dentro da célula. Pequenas moléculas, designadas por fatores de crescimento, aderem aos recetores HER2 e sinalizam a célula, para que esta cresça normalmente (7).

Habitualmente encontram-se duas cópias do gene HER2 em cada célula, que produzem uma quantidade adequada de proteína HER2 na superfície celular. Contudo, se o gene HER2 estiver amplificado, irá dar origem a diversas cópias do gene, havendo produção excessiva da proteína HER2. Desta forma, são enviados sinais para que a célula se divida, multiplique e cresça a uma velocidade superior à das células normais, o que contribui para a ocorrência e progressão do cancro. Tipicamente este tipo de cancro resulta em tumores agressivos (7; 8).

3. O recetor HER2

3.1 – Localização e função do HER2

O proto-oncogene HER2 encontra-se localizado no cromossoma 17 e codifica um recetor membranar, que mede 185 kDa, e cuja expressão se encontra, frequentemente, aumentada no cancro da mama e noutros tipos de tumores sólidos. Este recetor é uma glicoproteína transmembranária composta por um local de ligação designado domínio extracelular (ECD) que se subdivide em quatro domínios (I-IV), um segmento transmembranar α -helicoidal e um domínio intracelular de tirosina-cinase (9).

Este recetor engloba uma família composta por quatro tipos diferentes de recetores de fator de crescimento, intimamente relacionados: HER1, HER2, HER3 e HER4 (2). Os subtipos de recetores HER apresentam domínios de ligação extracelular distintos, mas os domínios intracelulares são semelhantes (10).

Estes recetores são recetores transmembranários da tirosina cinase, dotados de atividade estimulante do crescimento, e regulam diversas reações metabólicas celulares, entre elas a diferenciação e proliferação celular (2).

Conhecem-se diversos ligantes que se se ligam aos recetores HER1, HER3 e HER4, tais como o fator de crescimento transformante ($TGF\alpha$), o fator de crescimento epidérmico (EGF) e heregulinos. No entanto, não existe nenhum ligando natural conhecido para o recetor HER2 (11).

Para que um recetor seja ativado, são necessárias três variáveis, isto é, um ligando, um recetor, e um parceiro de dimerização. Os recetores do HER existem sob a forma de monómeros sobre a superfície celular, e apenas se tornam ativos após a dimerização. Assim, após um ligando se ligar a um recetor, o recetor tem que interagir com outro recetor de estrutura idêntica ou relacionada, através de um processo conhecido como dimerização, a fim de desencadear a fosforilação e ativar cascatas de sinalização, geralmente via PI3K e MAK. A dimerização pode ocorrer entre moléculas idênticas de recetores – homodímeros – ou entre diferentes membros da família de recetores HER – heterodímeros (12).

Após a ativação da atividade intrínseca da proteína tirosina cinase como resultado da ligação ao ligando, desencadeia-se uma série de eventos em cascata que resulta na transmissão de sinais através da membrana celular e através do espaço intracelular até ao núcleo (13).

Esta sequência promove o rápido crescimento e diferenciação celular, bem como a sobrevivência e migração das células associadas ao cancro da mama positivo para HER2 (13).

Os resíduos de tirosina específicos no domínio intracelular do recetor HER2 que são fosforilados e, conseqüentemente, as vias de sinalização que são ativadas, dependem do ligando e do parceiro de dimerização, que contribuem assim para a diversidade significativa de sinalização. Embora nenhum ligando conhecido para o recetor HER2 tenha sido identificado, ele é o parceiro de dimerização preferencial dos outros membros da família de recetores. Os heterodímeros com HER2 parecem ser mais estáveis e a sua sinalização parece ser mais potente do que as combinações de recetores sem HER2 (12).

Por outro lado, pode ocorrer uma mutação no gene HER2 e conseqüentemente a estrutura do segmento transmembranar do receptor ser modificada. Ao ocorrer esta mutação, resulta uma forma activa deste receptor. Esta forma activa é capaz de formar homodímeros HER2, o que se pode traduzir num crescimento e divisão de células descontrolado, associado à inibição da apoptose (2).

3.2 Amplificação/aumento da expressão do HER2 no cancro

A amplificação do gene HER2 parece ditar a sequência habitual de transformação oncogénica. Esta amplificação origina duas vezes mais cópias dos genes do que é habitual nas células epidérmicas. A partir de cinco cópias de genes por células pode-se começar a definir a amplificação do gene. No estado “amplificado”, é comum existir um valor superior a 10 cópias de genes por célula (7).

Uma vez que há sobre-expressão da proteína HER2, vai haver um aumento da atividade da tirosina-cinase intracelular e ativação das vias de transdução do sinal, o que leva ao aumento da motilidade e proliferação celular, aumento da capacidade de invasão e metástase de tumores, a angiogénese acelerada e a apoptose reduzida (3; 10).

Como consequência, todo este processo traduz-se num crescimento celular desordenado que em determinadas situações dá origem ao cancro. (7)

3.3 Avaliação dos tumores HER-2 positivos

Os tumores são avaliados quanto ao *status* do HER-2 através das técnicas de imunohistoquímica (IHC) e imunofluorescência (FISH) (14).

Na IHC, avalia-se o número de proteínas transmembranares codificadas pelo gene HER-2 (14). Nos casos de sobre-expressão, há milhares de proteínas que funcionam como

recetores na membrana celular. Os resultados são classificados numa escala de 0 (negativo) a 3+ (fortemente positivo) (14). Resultados 0 e 1+ representam tumores HER2 negativos. Resultados 3+ indicam sobre-expressão. No entanto, quando o resultado é 2+, significa que esse mesmo resultado é indeterminado, havendo necessidade da realização de FISH. (15)

Através do FISH, determina-se o número de cópias do gene HER2 dentro do núcleo de células tumorais. São usadas duas sondas, uma das quais se liga ao DNA do gene HER2, e outra que se liga à região centromérica do cromossoma 17. Posteriormente, calcula-se a razão entre o número médio de cópias de HER2 e o número de cópias do cromossoma 17 (CEP17), sendo que se este valor for ≥ 2 o gene se encontra amplificado (16).

3.4 O HER2 como alvo terapêutico

O HER2 é um alvo antineoplásico específico e muito promissor. Foi investigada uma grande diversidade de abordagens terapêuticas, incluindo um anticorpo monoclonal dirigido ao domínio extracelular do recetor do HER2 e inibidores da tirosina cinase.

Bloquear o recetor HER2 pode conduzir a apoptose celular, pelo que o HER2 representa um alvo para as terapias deste tipo de cancro (9).

O crescente conhecimento acerca do papel do HER2 no desenvolvimento do cancro da mama, levou ao desenvolvimento de terapêuticas inovadoras dirigidas para este alvo.

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado concebido para atingir o domínio extracelular do recetor HER2, e é a base do tratamento das mulheres com cancro da mama HER2 positivo inicial e avançado.

4. Trastuzumab

4.1 O que é o Trastuzumab?

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina G) humanizado recombinante do HER2 (17). Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína que foi concebido para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica, denominada antigénio, que se encontra em determinadas células do organismo. Neste caso em particular, o trastuzumab foi concebido para se ligar seletivamente ao HER2, e desta forma ativar determinadas células do sistema imunitário, o que ajuda o organismo a destruir as células tumorais, uma vez que o HER2 se encontra em grandes quantidades na superfície de algumas

células do cancro, estimulando o seu crescimento. Desta forma, quando o trastuzumab se liga ao HER2, impede o crescimento dessas células, provocando a morte das mesmas. O trastuzumab impede também que o HER2 transmita os sinais que estimulam o crescimento das células tumorais (18).

4.2 Mecanismo de ação

O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao sub-domínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2 (17).

Este anticorpo bloqueia seletivamente a dimerização entre HER2-HER3, uma vez que estes dois recetores parecem cooperar particularmente um com o outro para formar heterodímeros ativos e desencadear as vias necessárias para o desenvolvimento de células tumorais (2).

Uma vez que o trastuzumab possui uma elevada capacidade de ligação ao HER2, é capaz de bloquear a sinalização intracelular via MAPK e PI3K. A via da MAPK é essencial para a proliferação de células tumorais, e a via de PI3K conduz à fosforilação e ativação da AKT, com inibição da apoptose. O bloqueio destas vias resulta numa acumulação de p27Kip1, um inibidor de cinases dependente de ciclina, que causa a paragem do ciclo celular na fase G1/S, induzindo a apoptose (19).

Quando há sobre-expressão, o recetor HER2 fica sujeita a uma clivagem proteolítica, havendo conseqüentemente libertação da porção extracelular deste recetor, e forma-se um fragmento de HER2 truncado. O tratamento com trastuzumab permite a inibição desta clivagem proteolítica, impedindo desta forma a produção de um fragmento truncado, p95HER2, que iria impedir a ligação do trastuzumab ao recetor (19).

O tratamento com trastuzumab aumenta a localização membranar e a atividade do PTEN, um supressor tumoral, reduzindo a fosforilação deste. Quando presente na membrana plasmática, o PTEN desfosforila os produtos lipídicos de PI3K, impedindo a ativação dos principais alvos de PI3K, incluindo AKT (20).

Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) (17; 21). *In vitro*, a ação do trastuzumab tem demonstrado exercer-se preferencialmente nas células neoplásicas com sobre-expressão do HER2, quando comparado com células neoplásicas que não apresentam sobre-expressão do HER2 (17). Este anticorpo induz uma resposta imune contra a proteína HER2 uma vez que após se ligar a esta proteína vai também ligar-se aos recetores das células

efetoras (macrófagos, células NK, eosinófilos), que vão destruir a proteína HER2 por citotoxicidade (9; 20).

O trastuzumab tem também demonstrado provocar apoptose celular em pacientes com cancro da mama e parece reduzir a angiogénese (9; 20). Pode ainda proporcionar um benefício clínico adicional através do aumento da taxa de conservação da mama, reduzindo a taxa de metástases distantes, e aumentando a probabilidade de obter uma resposta completa (22).

Este anticorpo só deve ser usado no tratamento de doentes cujos tumores apresentem sobre-expressão da proteína HER2 ou amplificação do gene HER2 que tenha sido determinado por um método exato e validado (17).

4.3 Eficácia Clínica

Com os avanços genéticos e a crescente compreensão das bases moleculares do cancro, foram-se desenvolvendo novas e efetivas opções terapêuticas de entre as quais as chamadas terapias-alvo, com ação em sítios específicos nas células tumorais.

O trastuzumab foi a primeira dessas terapias alvo a ser aplicada com sucesso no cancro de mama, inicialmente no cancro da mama metastático e, hoje, também no cancro em estados iniciais.

Assim, o trastuzumab é utilizado no tratamento dos seguintes tipos de cancro:

- Cancro da mama em fase precoce, ou seja, quando o cancro alastrou no interior da mama ou para as glândulas debaixo do braço mas não alastrou a outras partes do corpo. O trastuzumab pode ser utilizado após cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Pode também ser usado numa fase prévia do tratamento, em associação com quimioterapia. No caso de tumores localmente avançados ou com mais de 2 cm de largura, o trastuzumab é utilizado antes da cirurgia em associação com quimioterapia e, novamente após a cirurgia, em monoterapia (18).

- Cancro da mama metastático, ou seja, quando o cancro já alastrou a outras partes do corpo. É utilizado em monoterapia e pode também ser utilizado em associação com outros medicamentos anticancerígenos tais como o paclitaxel ou docetaxel, ou em associação com um inibidor da aromatase (18).

4.3.1 Trastuzumab em Monoterapia

O trastuzumab tem sido utilizado em ensaios clínicos em monoterapia nos doentes com neoplasia da mama metastática, cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 e que apresentaram falência a um ou a mais regimes de quimioterapia no tratamento da doença metastática. Assim, é utilizado em monoterapia quando os doentes não responderam a regimes de quimioterapia anteriores (17).

Foram efetuados estudos para avaliar a taxa de reposta de trastuzumab quando usado isoladamente. Esta taxa de resposta mostrou-se favorável, embora inferior às taxas de resposta do trastuzumab quando combinado com outros fármacos. A toxicidade do trastuzumab quando usado isoladamente parece ser reduzida (23).

Há evidências de alguns estudos que sugerem que a monoterapia com trastuzumab pode ser uma opção segura como tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático HER2 positivo. No entanto, em situações em que é necessário uma resposta rápida, a combinação de quimioterapia e trastuzumab parece ser preferível (23).

Vogel, C. L., *et al.* (2002), realizaram um importante estudo de fase II, onde o trastuzumab foi usado como agente único no tratamento de primeira linha de 114 pacientes com cancro da mama metastático HER2 positivo. Neste estudo, os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos; um dos grupos recebeu uma primeira dose de trastuzumab de 4mg/Kg, e posteriormente 2mg/kg por semana, enquanto que o outro grupo recebeu inicialmente uma dose de 8mg/kg, e posteriormente 4mg/kg semanalmente (24).

Neste estudo, verificou-se que a taxa de resposta global foi ligeiramente superior para o grupo que recebeu a dose de trastuzumab mais elevada. O tempo médio de progressão da doença não diferiu significativamente entre os dois grupos. Em relação à sobrevivência média, verificou-se ser ligeiramente superior no grupo que recebeu a dose de trastuzumab mais elevada (24).

Os resultados deste estudo encontram-se na Tabela I.

	Dose inicial: 4mg/Kg Dose posterior: 2mg/Kg	Dose inicial: 8mg/Kg Dose posterior: 4mg/Kg
Taxa de resposta global	24%	28%
Tempo médio de progressão da doença	3,5 meses	3,8 meses
Sobrevivência média	22,9 meses	25,8 meses

Tabela I – Trastuzumab em monoterapia. Resultados de Vogel, C.L., *et al.*

4.3.2 Trastuzumab em combinação com quimioterapia e em associação com Paclitaxel

Quando o trastuzumab é adicionado à quimioterapia, os resultados e benefícios que advêm do tratamento aumentam. Vários estudos realizados mostraram que o trastuzumab, quando adicionado à quimioterapia, melhora o tempo de progressão da doença, taxa de resposta, duração de resposta e sobrevivência média (17).

O trastuzumab é usado em associação com paclitaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia e para os quais as antraciclinas não sejam adequadas (17).

O paclitaxel está indicado para o tratamento inicial do carcinoma da mama localmente avançado ou metastático. Pode ser administrado em associação com antraciclinas. Pode também ser administrado em associação com o trastuzumab em doentes com expressão excessiva de HER2 e para os quais o tratamento com antraciclinas não é adequado.

O paclitaxel pode ainda ser usado em monoterapia no tratamento do carcinoma metastático da mama em doentes que não possam receber antraciclinas ou quando esse tratamento tenha falhado (25).

Slamon, D. J., *et al.* (2001), desenvolveu um estudo onde foram avaliadas a eficácia e segurança do trastuzumab em mulheres com cancro da mama metastático HER2 positivo. Neste estudo, foram selecionadas aleatoriamente 234 pacientes que receberam apenas quimioterapia padrão, e 235 pacientes que receberam simultaneamente quimioterapia padrão e trastuzumab (26).

Dos 234 pacientes que apenas receberam quimioterapia, 138 receberam antraciclina e ciclofosfamida e 96 paclitaxel. No grupo dos 235 pacientes a que foi adicionado trastuzumab, 143 pacientes foram tratados com antraciclina, ciclofosfamida e trastuzumab e 92 pacientes com paclitaxel e trastuzumab (26).

Neste estudo, foi possível constatar que o tempo médio para a progressão da doença foi maior quando adicionado o trastuzumab quer ao grupo que tinha também recebido paclitaxel, quer ao grupo que tinha recebido antraciclina e ciclofosfamida (26).

A sobrevivência média apresentou valores inferiores no grupo de pacientes que recebeu antraciclina e ciclofosfamida sem o trastuzumab, e no grupo de pacientes que recebeu paclitaxel sozinho (26).

O tempo médio para falha do tratamento foi também superior quando adicionado o trastuzumab ao paclitaxel e ao tratamento com antraciclina e ciclofosfamida (26).

Em relação à duração da resposta, esta apresentou valores superiores quando o trastuzumab foi adicionado à terapêutica com paclitaxel e com antraciclina e ciclofosfamida (26).

Os resultados deste estudo encontram-se na tabela 2.

	Antraciclina, Ciclofosfamida e trastuzumab N=143	Antraciclina e Ciclofosfamida N=138	Paclitaxel e trastuzumab N=92	Paclitaxel N=96
Tempo médio de progressão da doença	7,8	6,1	6,9	3,0
Tempo médio para falha do tratamento	7,2	5,6	5,8	2,9
Sobrevivência média	26,8	21,4	22,1	18,4
Média da duração da resposta	9,1	6,7	10,5	4,5

Tabela 2 – Trastuzumab em terapia combinada. Resultados (em meses) de Slamon, D. J., et al.

4.3.3 Trastuzumab em associação com docetaxel

O trastuzumab é usado também em associação com docetaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia (17).

O docetaxel pode ser usado em monoterapia no caso de outros tratamentos terem falhado. Pode também ser usado em associação com outros medicamentos anticancerosos, tais como o trastuzumab, em doentes que ainda não tenham recebido nenhum tratamento para o cancro, ou depois de outros tratamentos terem falhado (27).

Marty, M., et al. (2005), desenvolveram um estudo para comparar a eficácia do trastuzumab e docetaxel vs docetaxel isolado em pacientes com cancro da mama metastático HER2 positivo (28).

Neste estudo participaram 186 doentes que foram divididos aleatoriamente em dois grupos; 93 doentes receberam docetaxel isolado, e outros 93 receberam docetaxel e trastuzumab (28).

Os resultados deste estudo mostraram que a sobrevivência média em doentes que tinham recebido trastuzumab em combinação com docetaxel foi superior à sobrevivência média dos doentes que apenas tinham recebido docetaxel isolado. O tempo de progressão da doença foi também superior para o grupo que recebeu adicionalmente o trastuzumab. Em relação à duração da resposta, verificou-se ser superior no grupo que recebeu docetaxel e trastuzumab quando comparada com o grupo que apenas recebeu docetaxel. Por último, o tempo para falha do tratamento foi mais elevado no grupo que recebeu trastuzumab e docetaxel (28).

Assim, em termos de eficácia clínica, foi possível concluir que o trastuzumab combinado com docetaxel apresenta benefícios superiores ao docetaxel quando usado isoladamente como tratamento de primeira linha em pacientes com cancro da mama HER2-positivos, em termos de sobrevivência no geral, taxa de resposta, duração de resposta, tempo para a progressão da doença, e tempo para falha do tratamento (28).

Os resultados deste estudo encontram-se na tabela 3.

	Docetaxel N=93	Docetaxel e Trastuzumab N=93
Tempo médio de progressão da doença	6,1	11,7
Tempo médio para falha do tratamento	5,3	9,8
Sobrevivência média	22,7	31,2
Média da duração da resposta	5,7	11,7

Tabela 3 – Trastuzumab em terapia combinada. Resultados (em meses) de Marty, M., et al.

4.4 Efeitos Adversos

No estudo realizado por Vogel, C. L., et al., os eventos adversos mais comuns foram arrepios, astenia, febre e náuseas (24).

Houve um grande número de efeitos adversos associados à primeira infusão do trastuzumab, no entanto nas infusões seguintes estes efeitos não foram tão comuns (24).

Apesar de não ter havido uma associação estatisticamente significativa entre a dose de trastuzumab e a ocorrência de efeitos adversos, o aumento de febre, calafrios e dispneia no grupo que recebeu a dose mais elevada pode sugerir alguma relação dose-efeito (24).

Apenas dois dos pacientes interromperam o tratamento devido a efeitos adversos cardíacos, uma vez que ambos tinham uma história de doença cardíaca, pelo que foram retirados do estudo devido a disfunção cardíaca (24).

No estudo efetuado por Slamon, D. J., *et al.*, cerca de 25% dos pacientes que participaram no estudo manifestaram arrepios, febre ou ambos durante a perfusão inicial de trastuzumab (26).

Surgiram infeções em quase metade dos pacientes que receberam quimioterapia e trastuzumab (47%), enquanto que no caso dos pacientes tratados apenas com quimioterapia, este valor foi mais reduzido (29%). Estas infeções foram sobretudo a nível do trato respiratório. Foi possível constatar que a adição de trastuzumab ao regime de quimioterapia aumentou a frequência de leucopenia e anemia (26).

A cardiotoxicidade foi o problema mais evidente associado à toma de trastuzumab (26).

Dos pacientes que receberam antraciclina, ciclofosfamida e trastuzumab, 27% tiveram disfunção cardíaca. Dos pacientes que receberam antraciclina e ciclofosfamida, apenas 8% apresentaram disfunção cardíaca. No grupo dos pacientes que receberam paclitaxel e trastuzumab, 13% apresentaram também disfunção cardíaca, enquanto que dos pacientes que apenas receberam paclitaxel, apenas 1% apresentou disfunção cardíaca (26).

No estudo realizado por Marty, M., *et al.*, foram relatados episódios de náuseas e vômitos. No grupo que recebeu docetaxel e trastuzumab, verificou-se haver uma maior incidência de estomatite e parestesia (28).

Houve uma maior incidência de leucopenia (20% vs 15%) e neutropenia (32% vs 22%) no grupo que recebeu simultaneamente trastuzumab e docetaxel. A incidência de neutropenia febril foi também superior no grupo que recebeu trastuzumab e docetaxel (28).

Ocorreram duas mortes, como resultado de septicemia no grupo que apenas recebeu docetaxel (28).

Houve um aumento da incidência de anemia no grupo que recebeu terapia combinada por comparação com o grupo que recebeu docetaxel isolado (80% vs 66%) (28).

Em relação à cardiotoxicidade, verificou-se haver uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda que foi mais acentuada no grupo de pacientes que recebeu trastuzumab

e docetaxel (17%), quando comparado com o grupo que apenas recebeu docetaxel (8%) (28).

5. Tempo de tratamento com trastuzumab

O objetivo da terapia no tratamento do cancro da mama é proporcionar um controlo da doença durante o maior tempo possível, com o mínimo de toxicidade possível. A terapia é geralmente realizada nos doentes que responderam favoravelmente ao fármaco até que exista evidência de progressão da doença ou toxicidade intolerável. A resposta à terapia é tipicamente avaliada após 8-12 semanas de tratamento. O não cumprimento de qualquer resposta por esse tempo prevê uma baixa probabilidade de uma maior resposta (29).

Com base em ensaios clínicos efetuados, a duração média do tratamento com trastuzumab para o cancro da mama metastático é de cerca de 37 semanas (30).

Existem estudos clínicos onde se verifica que o crescimento de células que sobre-expressam HER2 é acelerado mediante a paragem do trastuzumab. Julga-se que a administração contínua de trastuzumab pode aumentar a sensibilidade de células tumorais para outras terapêuticas administradas, retardando o crescimento do tumor (31).

Depois da realização de alguns estudos em pacientes que continuaram a receber trastuzumab após progressão da doença, foi possível constatar que a administração de trastuzumab continuou a ter um efeito benéfico. A eficácia do trastuzumab foi avaliada num estudo conduzido por Slamon *et al.*, onde se comparou um grupo de pacientes que recebeu trastuzumab após progressão da doença, e outro grupo que não recebeu. A sobrevivência global foi superior para o grupo que tinha recebido trastuzumab (23).

Foram realizados dois estudos, Hermine e Regist HER, que demonstraram que num elevado número de pacientes com cancro HER2 positivo, aqueles que continuavam a tomar trastuzumab após progressão da doença apresentaram benefícios superiores. No estudo Hermine, a sobrevivência global foi de 21,3 meses nos pacientes que continuaram a toma de trastuzumab e 4,6 meses nos pacientes que interromperam o tratamento com trastuzumab. No estudo RegistHER, a sobrevivência global foi 35,6 meses nos pacientes que prosseguiram a toma de trastuzumab e 21,2 meses nos pacientes que não o fizeram (23).

Um outro estudo, designado EGF 104-900, avaliou um grupo que tinha recebido trastuzumab, e posteriormente passou a receber lapatinib, com ou sem continuidade do

trastuzumab. Também neste estudo houve uma tendência para a melhoria do valor da sobrevivência global com a continuidade do trastuzumab. Estes dados suportam um benefício clinicamente significativo para a administração contínua de trastuzumab após a progressão da doença, com melhorias nos valores da taxa de resposta objectiva, tempo de progressão do tumor e sobrevivência global (23).

Apesar destas vantagens, o custo associado ao tratamento com trastuzumab é bastante elevado, pelo que nem todos os pacientes recebem este fármaco após a progressão da doença, por isso muitas vezes são estudadas terapias anti-HER2 alternativas (23).

6. Mecanismos de resistência ao trastuzumab

Normalmente, quando há progressão da doença enquanto está a ser efetuado um tratamento, está subjacente uma resistência terapêutica. Os mecanismos de resistência do trastuzumab ainda não são completamente conhecidos (23).

6.1 Perda do PTEN

A perda da função do PTEN ocorre em aproximadamente 50% de todos os cancros da mama (13).

Esta perda do PTEN foi sugerida como importante via de resistência à ação do trastuzumab. Nagata *et al.* demonstraram que a inibição da expressão de PTEN resultou em resistência ao trastuzumab *in vitro* e *in vivo* (13).

O PTEN é um supressor tumoral e inibe a capacidade do PI3K ativar AKT, ocorrendo apoptose (13).

Assim, pacientes com cancro da mama que apresentam uma deficiência em PTEN têm respostas significativamente mais baixas à terapia com trastuzumab do que aqueles que têm PTEN normal (32).

O tratamento destas células com inibidores do PI3K foi capaz de reverter a resistência ao trastuzumab. (32)

A análise tecidual de alguns pacientes com cancro da mama metastático revelou que a perda da expressão do PTEN estava associada a menores taxas de resposta ao tratamento com trastuzumab. Estes resultados sugerem que a perda do PTEN conduz a um aumento da

resistência ao trastuzumab e que a utilização de fármacos que inibem o PI3K pode servir como alternativa terapêutica em pacientes com baixa concentração do PTEN (19, 32).

6.2 Ativação de vias alternativas

O IGF-IR (receptor do fator de crescimento-I insulina-like) é uma tirosina cinase transmembranar associada à proliferação celular e à capacidade de metastatização celular (28).

O aumento da expressão do IGF-IR está relacionado com a diminuição da atividade antiproliferativa do trastuzumab. Células mamárias cancerosas que hiper-expressam IGF-IR são resistentes ao trastuzumab como demonstrado por Lu *et al.*, em modelo celular *in vitro* (13).

Nahta *et al.* observou num modelo experimental a presença de heterodímeros IGF-IR/HER-2 em células resistentes ao trastuzumab, levando à fosforilação do HER-2, o que não ocorria em células sensíveis ao trastuzumab (13). A inibição da atividade de tirosina de IGF-IR mostrou reduzir a fosforilação do HER2 em células resistentes a trastuzumab (13).

O ligante IGF tem capacidade de ativar, de maneira mais rápida, as vias de sinalização intracelular do PI3K e MAPK em células resistentes (19).

A redução da expressão do p27kip1 foi associada à incapacidade do trastuzumab bloquear o ciclo celular. O tratamento com inibidores da sinalização do IGF-IR ou indutores do p27kip1 foram capazes de restaurar a sensibilidade ao trastuzumab. Estes dados sugerem que a redução da atividade do p27kip1 está associada à resistência ao trastuzumab, possivelmente mediada pela heterodimerização do IGF-IR com o HER-2. O IGF-IR pode ser visto então como importante alvo terapêutico em pacientes que apresentam resistência ao trastuzumab (19).

6.3 Bloqueio da interação recetor/anticorpo

Um mecanismo potencial de resistência associado a tratamentos com anticorpos é o desenvolvimento de mecanismos que interfiram na ligação do agente terapêutico com o seu alvo proteico. A expressão da glicoproteína associada à membrana MUC4, mucina capaz de mascarar proteínas transmembranares, encontra-se elevada em células resistentes ao trastuzumab, e o seu nível relaciona-se inversamente com a capacidade de ligação do trastuzumab a estas células, como descrito por Nagy *et al.* (13, 19).

A indução da hiper-expressão do MUC4 levou ao bloqueio da ligação do HER-2 com o anticorpo específico. Assim, foi sugerido que MUC4 contribua para a evolução do cancro, devido à sua capacidade para inibir o reconhecimento imunitário de células cancerosas, promover a progressão tumoral e suprimir a apoptose (33).

6.4 Sinalização mediada por outros recetores da família do EGFR

Dos quatro membros da família EGFR, o HER2 é o único sem ligante conhecido. A heterodimerização do HER2 com outros recetores pode, no entanto, ser induzida por ligandos de HER1, HER3 e HER4. Na presença de um excesso destes ligandos, os heterodímeros formados conduzem à ativação da sinalização intracelular via MAPK e PI3K (19).

O TGF α , um ligante do recetor HER1, pode ter papel importante nesta via de resistência. A análise do material tumoral de três pacientes com cancro da mama, antes do tratamento com trastuzumab e após progressão da doença em vigência do tratamento, demonstrou a positividade para TGF α somente após a falência terapêutica. *In vitro*, a presença de hiper-expressão de TGF α foi associada a menor poder de inibição do crescimento celular promovido pelo trastuzumab (19).

6.5 Truncamento do recetor HER2

O recetor HER2 pode ser truncado, como resultado de uma clivagem proteolítica do domínio extracelular de HER2, podendo haver produção de um fragmento truncado, p95 (34).

O fragmento p95 potencia o crescimento de células tumorais, pois mantém a atividade cinase e relaciona-se com pior prognóstico em pacientes com cancro da mama HER2 positivo. Esta forma truncada do HER2 não permite a ligação do trastuzumab, e a sua expressão tem sido associada à resistência do trastuzumab (34).

7. Novos agentes terapêuticos

A resistência ao trastuzumab é um problema clínico importante. É necessária uma compreensão clara da atividade HER2 para melhorar totalmente a sobrevivência dos pacientes com cancro da mama HER2 positivo. Assim, devido às limitações do trastuzumab, estão a

ser procuradas atualmente terapias alternativas e mais específicas que possam ser desenvolvidas para melhorar as taxas de resposta em pacientes com cancro da mama.

7.1 Pertuzumab

Pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo específico o domínio de dimerização extracelular do HER2 (35).

A diferença entre o pertuzumab e o trastuzumab é a região de interação no domínio extracelular HER2. Trastuzumab liga-se ao domínio IV, no entanto o pertuzumab liga-se ao domínio II. Tal como acontece com o trastuzumab, o uso de pertuzumab também ativa o mecanismo ADCC. Assim, é possível que o pertuzumab possa vir a ser usado em casos em que há resistência ao trastuzumab (36).

É esperado que o pertuzumab bloqueie a heterodimerização do HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4 (36).

Desta forma, o pertuzumab inibe a sinalização intracelular iniciada pelo ligando através de duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAKP) e o fosfoinositideo 3-cinase (PI3K). A inibição destas vias de sinalização pode levar ao impedimento do crescimento celular e à apoptose, respetivamente (36, 37).

7.2 Lapatinib

Lapatinib é um inibidor dual do recetor da tirosina cinase do fator de crescimento epidérmico HER1 e HER2. Lapatinib inibe a atividade catalítica da p95HER2, que não permite a ligação do trastuzumab à célula cancerígena. Este fármaco já demonstrou atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro* contra células do cancro da mama que sobre-expressam HER2. Em células cancerígenas que desenvolvem resistência ao trastuzumab, lapatinib mostrou inibir a atividade de HER2 e o crescimento das células resistentes (38).

Lapatinib é ativo como agente único em pacientes com cancro da mama HER2 positivo e como terapia de primeira linha ou após a resistência ao trastuzumab (35).

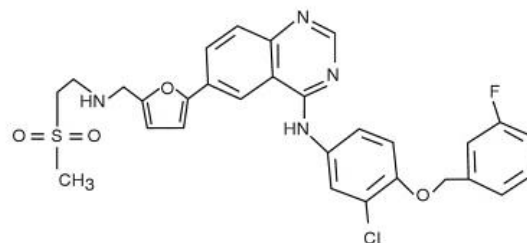


Fig. 1 – Estutura do lapatinib

7.3 Neratinib

Neratinib é um inibidor potente e seletivo de HER1, HER2 e HER4 impedindo a fosforilação destas proteínas pelas respectivas cinases (36).

Foi observada atividade antitumoral com a administração de neratinib em pacientes com cancro da mama que tiveram tratamento prévio com trastuzumab (39).

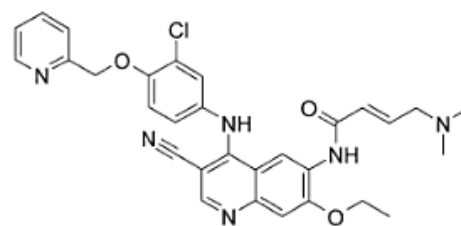


Fig. 2 – Estrutura do neratinib

7.4 Trastuzumab-emtansine (T-DMI)

O trastuzumab-emtansine (T-DMI) é um anticorpo experimental que combina o anticorpo monoclonal trastuzumab com um potente agente citotóxico, DMI (39).

Este anticorpo conjugado foi concebido para fazer a distribuição de um agente citotóxico altamente potente para as células tumorais, criando assim uma janela terapêutica mais favorável para os agentes citotóxicos do que seria atingido pela administração do agente citotóxico livre (40, 41).

A combinação de trastuzumab e DMI parece potenciar o efeito desta nova terapêutica (35).

Assim, esta estratégia terapêutica permite combinar a ação do trastuzumab, que se liga ao HER2, com a internalização do DMI na célula (35, 39). Este, depois de libertado no meio intracelular, vai provocar apoptose nas células através da inibição da montagem dos microtúbulos durante o processo mitótico, o que leva a uma paragem do ciclo celular na fase G2/M (42).

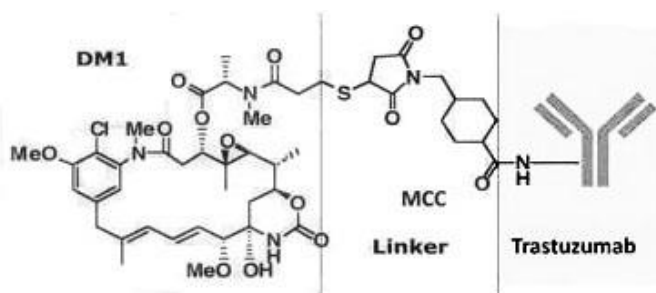


Fig. 3 – Estrutura do T-DMI

Desta forma, o T-DMI mostrou preservar as propriedades antitumorais de trastuzumab, incluindo a inibição da sinalização de HER2. Acredita-se que T-DMI tem múltiplos efeitos antitumorais, para além do seu papel na entrega do fármaco DMI num alvo específico (40).

8. Conclusões

É fundamental a elaboração e adoção de uma estratégia adequada para o tratamento do cancro da mama HER2+. Com a crescente compreensão das bases moleculares deste tipo de cancro e com os avanços genéticos, foram-se desenvolvendo novas opções terapêuticas, de entre as quais as terapias alvo que atuam em sítios específicos nas células tumorais. O trastuzumab foi o primeiro destes novos fármacos a ser aplicado com sucesso no tratamento do cancro da mama HER2+.

Os estudos realizados até agora com o trastuzumab, demonstram que este anticorpo apresenta eficácia e aplicabilidade no tratamento do cancro da mama quer em fase inicial quer metastático. Além disso, através de alguns estudos realizados, verifica-se que o trastuzumab tem demonstrado eficácia quando usado em monoterapia e quando usado em associação com outros fármacos, prolongando de um modo geral a sobrevivência média dos doentes e diminuindo o tempo médio de progressão da doença.

Embora esteja associado um problema de cardiotoxicidade ao trastuzumab, o seu uso continua a justificar-se tendo em conta o prognóstico do cancro da mama metastizado HER2+.

Apesar da sua eficácia, o desenvolvimento de resistências ao trastuzumab é uma realidade ainda sem solução. Os mecanismos de resistência ao trastuzumab não são completamente conhecidos, no entanto estão a ser procuradas atualmente terapias alternativas para a continuação do tratamento do cancro da mama quando é desenvolvida resistência ao trastuzumab. Entre esses novas terapias encontra-se o pertuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, inibidores do recetor tirosina cinase tal como lapatinib e o neratinib, ou a combinação terapêutica do trastuzumab com um agente citotóxico, o emtansine.

Espera-se que continuem a ser investigadas e encontradas novas soluções para o tratamento do cancro da mama HER2+, com opções terapêuticas cada vez mais eficazes e menos agressivas para o doente, com o objetivo último de conseguir a cura total para este tipo de cancro.

9. Bibliografia

1 – **Liga Portuguesa Contra o Cancro.** [Acedido a 01 de março de 2013]. Disponível na Internet em: <http://www.ligacontracancro.pt/>.

2 – BARROS, F.F. [et al.] - **Understanding the HER family in breast cancer: interaction with ligands, dimerization and treatments.** *Histopathology.* 56., 5 (2010) 560-72.

3 – GARNOCK-JONES, K.P.; KEATING G.M.; SCOTT, L.J. – **Trastuzumab: A Review of its Use as Adjuvant Treatment in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer.** *Drugs.* 70., 2 (2010) 215-39.

4 – **Cancro da Mama.** [Acedido a 02 de março de 2013]. Disponível na Internet em: <http://www.cancrodamama.com/index/tipos-e-desenvolvimento>.

5 – SCHMITT, F. [et al.] - **Cancer stem cell markers in breast neoplasias: their relevance and distribution in distinct molecular subtypes.** *Virchows Arch.* 460., 6 (2012) 545-53.

6 – GEYER, F.C. [et al.] - **Genetic characterization of breast cancer and implications for clinical management.** *J Cell Mol Med.* 13., 10 (2009) 4090-103.

7 – **Cancro da Mama HER2+.** [Acedido a 07 de março de 2013]. Disponível na Internet em: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/>.

8 – HICKS, D.G.; KULKARNI, S. - **Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer.** *Arch Pathol Lab Med.* 132., 6 (2008) 1008-15.

9 – SAINI K.S. [et al] - **Beyond trastuzumab: New treatment options for HER2-positive breast cancer.** *Breast.* 20., Suppl 3 (2011) S20-7.

10 – SACHDEV, J.C.; JAHANZEB, M. - **Blockade of the HER Family of Receptors in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.** Clin Breast Cancer. 12., 1 (2012) 19-29.

11 – MUKAI, H. - **Treatment strategy for HER2-positive breast cancer.** Int J Clin Oncol. 15., 4 (2010) 335-40.

12 – ROSS J.S. [et al.] - **The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine.** Oncologist. 14., 4 (2009) 320-68.

13 – MORROW, P.K.; ZAMBRANA, F.; ESTEVA, F.J. - **Recent advances in systemic therapy: Advances in systemic therapy for HER2-positive metastatic breast cancer.** Breast Cancer Res. 11., 4 (2009) 207.

14 - JAHANZEB, M. - **Adjuvant Trastuzumab Therapy for HER2-Positive Breast Cancer.** Clin Breast Cancer. 8., 4 (2008) 324-33.

15 – WOLFF, A.C. [et al.] - **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer.** J Oncol Pract. 3.,1 (2007) 48–50.

16 – HICKS, D.G.; KULKARNI, S. - **HER2+ Breast Cancer - Review of Biologic Relevance and Optimal Use of Diagnostic Tools.** Am J Clin Pathol. 129., 2 (2008) 263-73.

17 – **Resumo das Características do Medicamento – Trastuzumab.** [Acedido a 25 de março de 2013]. Disponível na Internet em: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200008283782/anx_3782_pt.pdf.

18 – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) – Trastuzumab.** [Acedido a 01 de Abril de 2013]. Disponível na Internet em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf.

19 – HUBALEK, M. [et al.] - **Resistance to HER2-targeted therapy: mechanisms of trastuzumab resistance and possible strategies to overcome unresponsiveness to treatment.** Wien Med Wochenschr. 160., 19-20 (2010) 506-12.

20 – CROWDAR, R. J.; LOMBARDI, D. P.; ELLIS, M.J. - **Successful targeting of ErbB2 receptors - is PTEN the key?** Cancer Cell. 6., 2 (2004) 103-4.

21 – NAHTA, R. - **Molecular Mechanisms of Trastuzumab-Based Treatment in HER2-Overexpressing Breast Cancer.** ISRN Oncol. 2012. (2012) 428062.

22 – CHANG, H.R. - **Trastuzumab-Based Neoadjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer.** Cancer. 116., 12 (2010) 2856-67.

23 – GOEL, S. [et al.] - **Rational use of trastuzumab in metastatic and locally advanced breast cancer: Implications of recent research.** Breast. 20., 2 (2011) 101-10.

24 – VOGEL, C.L. [et al.] - **Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer.** J Clin Oncol. 20., 3 (2002) 719-26.

25 – **Resumo das Características do Medicamento - Paclitaxel.** [Acedido a 11 de abril de 2013]. Disponível na Internet em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43187&tipo_doc=rcm.

26 – SLAMON, D.J. [et al.] - **Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses.** N Engl J Med. 344., 11 (2001) 783-92.

27 – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) - Docetaxel.** [Acedido a 16 de abril de 2013]. Disponível na Internet em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002539/WC500128371.pdf.

28 – MARTY, M. [et al.] - **Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group.** J Clin Oncol. 23., 19 (2005) 4265-74.

29 – AMAR, S.; ROY, V.; PEREZ, E.A. - **Treatment of metastatic breast cancer: looking towards the future.** Breast Cancer Res Treat. 114., 3 (2009) 413-22.

30 – LEVEQUE, D.; GIGOU, L.; BERGERAT, P. - **Clinical Pharmacology of Trastuzumab.** Curr Clin Pharmacol. 3.,1 (2008) 51-5.

31 – NAHTA, R.; ESTEVA, F.J.; - **HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance.** Breast Cancer Res. 8., 6 (2006) 215.

32 – NAGATA Y. [et al.] - **PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.** Cancer Cell. 6., 2 (2004) 117-27.

33 – HARRIES, M.; SMITH, I, - **The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin).** Endocr Relat Cancer. 9., 2 (2002) 75-85.

34 – GAJRIA, D.; CHANDARLAPATY, S. - **HER2-amplified breast cancer: Mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies.** Expert Expert Rev Anticancer Ther. 11., 2 (2011) 263-75.

35 – MAYER, I. - **Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Following Initial Progression.** Clin Breast Cancer. 9., Suppl 2 (2009) S50-7.

36 – TSANG, R.Y.; FINN, R.S. - **Beyond trastuzumab: novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer.** Br J Cancer. 106., 1 (2012) 6-13.

37 – **Resumo das Características do Medicamento - Pertuzumab.** [Acedido a 16 de Maio de 2013]. Disponível na Internet em:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf.

38 – WONG, A.L.; LEE, S.C. - **Mechanisms of Resistance to Trastuzumab and Novel Therapeutic Strategies in HER2-Positive Breast Cancer.** Int J Breast Cancer. 2012. (2012) 415170.

39 – DENT, S. [et al.] - **HER2-targeted therapy in breast cancer: A systematic review of neoadjuvant trials.** Cancer Treat Rev. 39., 6 (2013) 622-31.

40 – HURVITZ, S. A.; KAKKAR, R. - **The potential for trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer: latest evidence and ongoing studies.** Ther Adv Med Oncol. 4., 5 (2012) 235–245.

41 - GIRISH, S. [et al.] - **Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DMI): an antibody–drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer.** Cancer Chemother Pharmacol. 69., 5 (2012) 1229-40.

42 - PHILLIPS, G. L. **Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins: From Pre-Clinical Development to Therapeutic Applications,** Springer. 2012. ISBN 978-1-4614-5455-7.