

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

LETÍCIA NUNES DE FREITAS

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO USO
DO EVEROLIMO**

BAURU
2016

LETÍCIA NUNES DE FREITAS

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO USO
DO EVEROLIMO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

BAURU
2016

Freitas, Letícia Nunes de

F8665m

Manifestações bucais associadas ao uso do everolimo /
Letícia Nunes de Freitas. -- 2016.

20f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

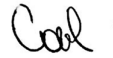
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Odontologia) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru -
SP

1. Efeitos Colaterais e Reações Adversas. 2.
Relacionados a Medicamentos. 3. Everolimo. 4. Úlceras
Orais. 5. Estomatite. I. Cardoso, Camila Lopes. II. Título.

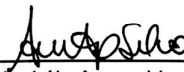
ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ata de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Letícia Nunes de Freitas.

Ao dia cinco de dezembro de dois mil e dezesseis, reuniu-se a banca examinadora do trabalho apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Letícia Nunes de Freitas intitulado: "**Manifestações bucais associadas ao uso do Everolimo**". Compuseram a banca examinadora os professores Dra. Camila Lopes Cardoso, Dra. Andréia Aparecida da Silva e Maria Flávia Milagre Rodrigues. Após a exposição oral, a candidata foi arguida pelos componentes da banca que se reuniram, e decidiram, aprovada, com a nota 10,0 a monografia. Para constar, fica redigida a presente Ata, que aprovada por todos os presentes, segue assinada pelo Orientador e pelos demais membros da banca.



Dra. Camila Lopes Cardoso (Orientadora)



Dra. Andréia Aparecida da Silva (Avaliador 1)



Maria Flávia Milagre Rodrigues (Avaliador 2)

LETÍCIA NUNES DE FREITAS

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS ASSOCIADAS AO USO
DO EVEROLIMO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

Banca examinadora:

Profª. Drª. Camila Lopes Cardoso

Universidade do Sagrado Coração

Profª. Drª. Andréia Aparecida da Silva

Universidade do Sagrado Coração

Mestranda Maria Flávia Milagre Rodrigues

Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 05 de dezembro de 2016.

AGRADECIMENTOS

“Chegou a hora de trocar o pedir, pelo agradecer.”

Quero agradecer primeiramente a Deus, por iluminar e guiar o meu caminho para a Odontologia e por tantas coisas boas que ele proporciona em minha vida.

Mas sonho, precisa ser sonhado junto, por isso essa vitória não é só minha. Nada disso seria possível se eu não trouxesse comigo dois anjos que tenho em minha vida: minha mãe e minha avó, que são o meu porto seguro, minha base, meu ponto de amor e equilíbrio. Eu devo tudo a vocês e só Deus sabe o quanto eu sou grata por ter vocês como família, duas guerreiras pelas quais eu morro de orgulho e admiração, se um dia eu for metade do que vocês são, eu já serei extremamente feliz e realizada. Obrigada por nunca desistirem de mim e dos meus sonhos e por me apoiarem e confiarem sempre, fez total diferença no meu crescimento, viver ao lado de vocês, meus amores, minha vida. Amo mais que tudo no mundo!

Quero agradecer também a minha orientadora e professora, Camila, por toda paciência, aprendizado e orientações, espero poder conhecer mais pessoas como você durante meu trajeto, com esse dom e amor em ensinar. Obrigada!

Agradeço ao meu namorado pelo companheirismo, amor e carinho que tem comigo, obrigada por estar presente em um momento tão importante na minha vida. “O amor acontece quando você está junto para o que der e vier. Amor não é só feito de momentos felizes, ele é muito mais. O verdadeiro amor é ficar ao lado quando não está tranquilo, nem favorável.” Amo você!

Quanto aos meus amigos... Bom, ninguém é feliz sozinho e vocês, tanto os de longa data, quanto os que foram presentes que a faculdade e a vida me deram, o meu muito obrigada! Vocês fizeram com que o caminho até aqui se tornasse mais fácil e divertido, vou levar cada um de vocês e nossa amizade para o resto da vida, amo vocês. “Mas se for pra falar de algo bom, eu sempre vou lembrar de vocês..”

RESUMO

O Everolimo, um tipo de inibidor mTOR, tem sido utilizado no tratamento de vários tipos de câncer e atua como um imunossupressor. Assim como diversas terapias alvo, os inibidores mTOR também tem apresentado efeitos colaterais sistêmicos como complicações hematológicas, fadiga, anorexia, reações gastrointestinais, infecções e reações mucocutâneas. Na cavidade bucal, a presença de úlceras bucais ou mucosites são as manifestações mais frequentes relacionadas aos inibidores m-TOR (im-TOR). Atualmente, existe uma tendência da terapia com os imTOR em oncologia e, critérios de diagnóstico e protocolos de tratamento para essas manifestações bucais ainda não estão bem definidos, sendo assim, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura a respeito das manifestações bucais relacionadas ao inibidor mTOR Everolimo. Os termos utilizados na pesquisa foram: *“Everolimus”, “Everolimo”, “mTOR inhibitor” ou “inibidor mTOR”* associado aos termos: *“úlceras”, “estomatite”, “manifestação bucal”, “oral manifestation”, “ulcer”, “stomatitis”*. As fontes utilizadas para a pesquisa foram as bases de dados: Medline (Pubmed), Bireme, Lilacs, Scielo, nos últimos dez anos. O critério de inclusão da seleção do artigo foi o artigo reportar estudo ou caso clínico de manifestação bucal associada ao uso do medicamento Everolimo. Foram incluídos somente 15 trabalhos. Através deste estudo, pode ser afirmado que as úlceras são manifestações bucais bem estabelecidas na literatura como efeito adverso da terapia imunossupressora com Everolimo. Ainda não existem protocolos de prevenção e tratamento definidos diante dessas lesões, sendo necessários mais estudos para se concluir a respeito.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Everolimo. Úlceras Orais. Estomatite.

ABSTRACT

Everolimo, a type of mTOR inhibitor, has been used in the treatment of various types of cancer and acts as an immunosuppressive drug. As well as several target therapies, mTOR inhibitors have also been shown to have systemic side effects such as hematologic complications, fatigue, anorexia, gastrointestinal reactions, infections and mucocutaneous reactions. In the oral cavity, the presence of oral ulcers or mucositis are the most frequent manifestations related to m-TOR inhibitors (im-TOR). Currently, there is a tendency of therapy with imTORs in oncology, and diagnostic criteria and treatment protocols for these oral manifestations are still not well defined, so the aim of this work was to review the literature regarding oral manifestations related to the imTOR Everolimo. The terms used in the research were: "Everolimus", "Everolimo", "mTOR inhibitor" or "mTOR inhibitor" associated with the terms "ulcer", "stomatitis", "oral manifestation", "oral manifestation", "ulcer" "Stomatitis". The sources used for the research were the databases: Medline (Pubmed), Bireme, Lilacs, Scielo, in the last ten years. The inclusion criterion of the article selection was the article report study or clinical case of oral manifestation associated with the use of the drug Everolimo. Only 15 papers were included. Through this study, it can be affirmed that ulcers are well established oral manifestations in the literature as an adverse effect of immunosuppressive therapy with Everolimo. There are still no defined prevention and treatment protocols for these lesions, and further studies are needed to conclude about them.

Key words: Oral Ulcer. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Everolimus. Stomatitis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	7
2	OBJETIVO.....	9
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	10
4	RESULTADOS.....	11
5	DISCUSSÃO.....	13
6	CONCLUSÃO.....	16
	REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Na última década, medicamentos denominados inibidores de mTOR, como exemplo Everolimo e Sirolimo, começaram a ser administrados como drogas imunossupressoras em pacientes oncológicos principalmente, no intuito de regular a proliferação, sobrevivência e crescimento desordenado das células.¹ O mTOR é uma proteína serina-treonina quinase controladora especificamente do processo de crescimento celular, proliferação, transcrição, biossíntese proteica e biogênese ribossomal.² Quando ele é ativado, ocorre o aumento da proliferação, da angiogênese e do metabolismo celular.³

Atualmente, o Everolimo, um tipo de inibidor mTOR, tem sido utilizado no tratamento de vários tipos de câncer.^{4,5} O Everolimo é um medicamento análogo da rapamicina, produzida pelo microorganismo *Streptomyces hygroscopicus*, que apresenta propriedades imunossupressoras, anti-fúngicas e antitumorais.³

Comercialmente, o Everolimo é encontrado como Afinitor (Afinitor, Novartis, East Hanover, NJ, USA) e Certican (Certican, Novartis, East Hanover, NJ, USA), ambos administrados na forma de comprimido. O Afinitor, é mais utilizado na terapêutica de câncer de mama, tumores neuroendócrinos de origem pancreática e carcinoma das células renais. Já o Certican, é indicado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados.⁵ O mecanismo de ação do Everolimo envolve o bloqueio da atividade da mTOR quinase, o qual é alvo da rapamicina nos mamíferos. Ele é responsável por inibir a divisão das células tumorais, reduzir o fornecimento de sangue, resultando na diminuição da proliferação e crescimento dos tumores, e apoptose das células cancerígenas.^{2,6-11}

Assim como diversas terapias alvo, os inibidores mTOR também tem apresentado efeitos colaterais sistêmicos como complicações hematológicas (diminuição da hemoglobina, linfócitos, neutrófilos e plaquetas), fadiga, anorexia, reações gastrointestinais (como vômitos e diarréias) e infecções como pneumonias.¹²⁻¹⁶ Reações mucocutâneas também têm sido descritas como efeito adverso deste tipo de tratamento. Na cavidade bucal, a presença de úlceras bucais ou estomatites são as manifestações mais frequentes relacionadas aos inibidores m-

TOR (im-TOR).^{1,3,16} Trabalhos apresentam 70% de incidência dessa complicação na cavidade bucal.⁶⁻¹⁰

Atualmente, existe uma tendência da terapia com os imTOR em oncologia e as manifestações bucais são pouco reportadas na literatura. Critérios de diagnóstico e protocolos de tratamento ainda não estão bem definidos, sendo assim, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura a respeito das manifestações bucais relacionadas ao inibidor mTOR Everolimo.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre as manifestações bucais relacionadas ao uso do medicamento inibidor mTOR Everolimo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada através da busca de trabalhos científicos que relatam qualquer manifestação bucal associada ao uso do medicamento Everolimus. Os termos utilizados na pesquisa foram: “*Everolimus*”, “*Everolimo*”, “*mTOR inhibitor*” ou “*inibidor mTOR*” associado aos termos: “*úlceras*”, “*estomatite*”, “*manifestação bucal*”, “*oral manifestation*”, “*ulcer*”, “*stomatitis*”. As fontes utilizadas para a pesquisa foram as bases de dados: Medline (Pubmed), Bireme, Lilacs, Scielo, nos últimos dez anos. Os artigos foram avaliados inicialmente pelo abstract. O critério de inclusão da seleção do artigo foi o artigo reportar estudo ou caso clínico de manifestação bucal associada ao uso do medicamento Everolimo.

Uma tabela foi organizada com as seguintes informações: **autor, ano, número de pacientes, tempo de uso do medicamento, manifestação bucal e tratamento aplicado.**

4 RESULTADOS

Os artigos científicos selecionados, segundo os critérios de inclusão, foram tabelados e as informações consideradas relevantes foram anotadas de acordo com os itens: **autor, ano, número de pacientes, tempo de uso do medicamento, manifestação bucal e tratamento aplicado.**

Após leitura dos abstracts e artigos completos, foram incluídos na revisão de literatura somente 15 trabalhos, apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Dados clínicos dos artigos selecionados.

Autor/ano	Número de casos	Tempo de uso do medicamento	Manifestação bucal	Tratamento
Fouladi M et al, 2007¹⁷	18	NI	Úlcera	NI
Milton D et al, 2007¹⁸	10	NI	Úlcera	NI
Motzer R et al, 2008¹⁹ □	107	1,9 meses	Úlcera	NI
Taberner J et al, 2008²⁰	55	4 semanas	Úlcera	Suspensão do tratamento
Amato R et al, 2009²¹	41	28 dias	Úlcera	NI
Campone M et al, 2009²²	16	28 dias	Úlcera	NI
Soria J et al, 2010²³	85	7 meses	Úlcera	NI
Hainsworth JD et al, 2010²⁴	24	NI	Úlcera	Suspensão do tratamento
Quek R et al, 2011²⁵	21	104 dias	Úlcera	Redução da dose do medicamento

Bullock KE et al, 2011²⁶	48	14 dias	Úlcera	Mudança nas doses do medicamento
Ferté C et al, 2011¹⁶	17	80 dias	Úlcerações bucais	Corticoesteróide tópico, intralesional ou sistêmico
De Oliveira MA et al, 2011¹	79	60 dias	Úlceras em borda lateral de língua grau 3-4	Redução da dose do medicamento
Martins F et al, 2013²⁷	20	28 dias	Úlcera	Redução da dose ou suspensão do medicamento
Ourania N et al, 2013²⁸	7	NI	Úlcera	Esteroides tópicos, intralesional ou sistêmico e suspensão do medicamento
Pasin et al, 2015²⁹	1	2 meses	Úlcera em língua e lábio	Suspensão do medicamento

Fonte: Elaborada pela autora.

5 DISCUSSÃO

O Sirolimus foi o primeiro inibidor mTOR (imTOR) utilizado como um agente imunossupressivo. Atualmente, existem três grupos principais de imTOR, sendo que o Everolimo (Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ), e o Temsirolimus (Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA) são indicados no tratamento de carcinoma de células renais avançado e, o Ridaforolimus (Ariad Pharmaceuticals Inc., Cambridge and Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), vem sendo bastante estudado em sarcomas de tecido mole.

A ocorrência das reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico através de imTOR já está bem estabelecida na literatura. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados são: astenia, anorexia, náuseas, vômitos, reações hematológicas, infecções e lesões mucocutâneas.^{10-16,30}

Ensaio clínico utilizando imTOR tem identificado as úlceras ou estomatites como a complicação mais comum relacionada a toxicidade.³¹ Autores relataram uma frequência de lesões mucocutâneas, em pacientes que receberam terapia com imTOR, de 20 a 70%, incluindo úlceras na cavidade bucal.^{6-9,31} A presença de úlceras bucais pode resultar na redução ou suspensão do medicamento imunossupressivo pela equipe médica, alterando o prognóstico do câncer.

Clinicamente, as úlceras bucais decorrentes do uso de Everolimo são caracterizadas com úlceras semelhantes às aftosas: lesões ulceradas arredondadas ou ovóides, bem circunscritas, circundadas por um halo eritematoso com uma pseudomembrana branco-amarelada recobrimdo o seu leito ulcerado. O tamanho da úlcera varia de pequena (<1cm) à grande (>1cm). A mucosite, complicação bucal comum seguida da quimioterapia e radioterapia em pacientes oncológicos, apresenta um aspecto bem diferente do descrito para às úlceras relacionadas aos imTOR. Classicamente, as mucosites se apresentam como ulcerações confluentes recobertas por pseudomembrana. Diferentemente das mucosites associadas à quimioterapia e radioterapia, as úlceras decorrentes dos imTOR, se assemelham muito à estomatite aftosa recorrente.^{31,32} Além disso, os sítios de acometimento dessas úlceras geralmente prevalecem em mucosa não ceratinizada. Embora as duas complicações tenham uma apresentação clínica diferente, ambas geram muito

desconforto, podendo ocasionar alterações funcionais, disfagia e até disfonia.^{1,31,33,34} A sintomatologia geralmente é muito dolorosa, o que limita a alimentação, higiene bucal e qualidade de vida do paciente.

Apesar das úlceras bucais serem uma das principais reações adversas relacionadas aos imTOR, pouco tem sido relatado sobre curso clínico, eficácia de tratamento e como essa complicação poderia ser prevenida ou atenuada.

O diagnóstico desta manifestação tem sido realizado principalmente, com base na história do uso de imTOR. Entretanto, os pacientes oncológicos, que realizam essa terapêutica, podem apresentar muitos fatores que favorecem o aparecimento de lesões ulceradas na mucosa bucal, como a administração de outros medicamentos concomitantemente, dificultando o estabelecimento do diagnóstico das alterações. Além disso, as infecções oportunistas virais também se manifestam clinicamente através de ulcerações. Pacientes oncológicos que recebem terapia imunossupressiva e/ou quimioterapia, podem manifestar diversas viroses, dentre elas as herpesvíroses. Outros vírus, como Epstein-Barr, também comumente se aproveitam da condição debilitada do paciente e manifestam infecções oportunistas. Todas essas infecções viróticas podem revelar lesões ulceradas em mucosa ceratizada ou não na cavidade bucal, tornando muito difícil o exato diagnóstico da lesão. Quando o paciente está internado num ambiente hospitalar, e apresenta essas lesões, ele geralmente é submetido à exames sorológicos para a identificação da infecção. Quando não há sinais de infecção, a hipótese de ser medicamentosa é confirmada e, então a apresentação clínica auxilia na diferenciação entre a mucosite e a reação ao Everolimo, no caso de ambas as terapias associadas (quimioterapia e imTOR).

Com relação à conduta dessa complicação, a literatura aponta algumas tentativas de prevenção através da aplicação do bicarbonato de sódio, antifúngicos tópicos, e como tratamento, corticosteróides na forma tópica sobre as lesões e sistemicamente.^{1,16} Em alguns casos é necessário reduzir a dose ou suspender a utilização do medicamento, entretanto este último deve ser feito pelo médico responsável.^{1,16}

Estudo prospectivo, reportou uma prevalência de 46.6% de úlceras bucais

numa série de 7 entre 15 mulheres com câncer de mama avançado, que receberam Everolimo em combinação com exemestano.³² Todas as pacientes foram tratadas com solução tópica de dexametasona, enquanto o Everolimo foi suspenso temporariamente em 4 pacientes. As lesões bucais regrediram dentro de 1 a 2 semanas. Duas dentre quatro pacientes, as quais interromperam o Everolimo, desenvolveram estomatite recidivante após o retorno do medicamento, que foi descontinuado novamente e reiniciado após duas semanas.³² Em outros estudos, quando essa terapia é realizada após algum tratamento quimioterápico, houve um aumento no grau de mucosite comparando aqueles pacientes que não fizeram quimioterapia.^{1,12}

Como considerações finais, é interessante o cirurgião-dentista ter o conhecimento que a classe de medicamentos imunossupressivos inibidores m-TOR, como o Everolimo, dependendo da dose e tempo de administração, pode resultar em manifestações bucais sintomáticas como as úlceras. A suspeita de uma reação adversa deve ser considerada no diagnóstico final de úlceras bucais em pacientes que fazem a terapia com Everolimo. O cirurgião-dentista deve entrar em contato com o médico e informar sobre o quadro bucal. Além disso, ele pode controlar a sintomatologia das lesões através de corticosteróides de uso tópico, orientações de higienização para que não infectem secundariamente e, sempre acompanhar o caso até a sua resolução. Vale ressaltar que apenas o médico pode decidir na suspensão ou redução da medicação.

6 CONCLUSÃO

Através deste estudo, pode ser afirmado que as úlceras são manifestações bucais bem estabelecidas na literatura como efeito adverso da terapia imunossupressora com Everolimo. Ainda não existem protocolos de prevenção e tratamento definidos diante dessas lesões, sendo necessário mais estudos para se concluir a respeito.

REFERÊNCIAS

1. De Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, Butrynski J, Treister NS. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. **Oral Oncol**. 2011 Oct;47(10):998-1003.
2. Park SR, Yoo YJ, Ban YH, Yoon YJ. Biosynthesis of rapamycin and its regulation: past achievements and recent progress. **J Antibiot** (Tokyo). 2010 Aug;63(8):434-41.
3. Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, Athanassiadis I, Papadopoulou E, Sonis S. Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. 2013 Aug;116(2):e110-6.
4. Oudard S, Medioni J, Ayllon J, Barrascourt E, Elaidi RT, Balcaceres J, Scotte F. Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. **Expert Rev Anticancer Ther**. 2009 Jun;9(6):705-17.
5. Novartis. Afinitor; (everolimus) [prescribing information]. Available at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/afinitor.pdf>. Accessed April, 2012.
6. Chuang P, Langone AJ. Clobetasol ameliorates aphthous ulceration in renal transplant patients on sirolimus. **Am J Transplant**. 2007 Mar;7(3):714-7.
7. Campistol JM, de Fijter JW, Flechner SM, Langone A, Morelon E, Stockfleth E. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems. **Clin Transplant**. 2010 Mar-Apr;24(2):149-56.
8. Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K, Phelps RG, Saggat S, Cohen SR. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. **Int J Dermatol**. 2010 Jan;49(1):91-4.
9. Vermeulen T, Rodrigus IE, Vrints CJ, Conraads V. Severe stomatitis complicating immune-suppressive switch after cardiac transplantation. **Acta Chir Belg**. 2010 May-Jun;110(3):339-41.
10. Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebwohl D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. **J Hematol Oncol**. 2009 Oct 27;2:45.
11. Sankhala K, Mita A, Kelly K, Mahalingam D, Giles F, Mita M. The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. **Target Oncol**. 2009 Apr;4(2):135-42.
12. Oudard S, Medioni J, Ayllon J, et al. Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. **Expert Rev Anticancer Ther**. 2009;9:705-717.
13. Barnett CM. Everolimus: targeted therapy on the horizon for the treatment of breast cancer. **Pharmacotherapy**. 2012 Apr;32(4):383-96.

14. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. **N Engl J Med**. 2012 Feb 9;366(6):520-9.
15. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. **Future Oncol**. 2012 Jun;8(6):651-7.
16. Ferte C, Paci A, Zizi M, Gonzales DB, Goubar A, Gomez-Roca C, Massard C, Sahmoud T, Andre F, Soria JC. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. **Eur J Cancer**. 2011 Oct;47(15):2249-55.
17. Fouladi M, Laningham F, Wu J, O'Shaughnessy MA, Molina K, Broniscer A, Spunt SL, Luckett I, Stewart CF, Houghton PJ, Gilbertson RJ, Furman WL. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. **J Clin Oncol**. 2007 Oct 20;25(30):4806-12.
18. Milton DT, Riely GJ, Azzoli CG, Gomez JE, Heelan RT, Kris MG, Krug LM, Pao W, Pizzo B, Rizvi NA, Miller VA. Phase 1 trial of everolimus and gefitinib in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. **Cancer**. 2007 Aug 1;110(3):599-605.
19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group.. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. **Lancet**. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
20. Tabernero J, Rojo F, Calvo E, Burris H, Judson I, Hazell K, Martinelli E, Ramon y Cajal S, Jones S, Vidal L, Shand N, Macarulla T, Ramos FJ, Dimitrijevic S, Zoellner U, Tang P, Stumm M, Lane HA, Lebwohl D, Baselga J. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. **J Clin Oncol**. 2008 Apr 1;26(10):1603-10.
21. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. **Cancer**. 2009 Jun 1;115(11):2438-46.
22. Campone M, Levy V, Bourbouloux E, Berton Rigaud D, Bootle D, Dutreix C, Zoellner U, Shand N, Calvo F, Raymond E. Safety and pharmacokinetics of paclitaxel and the oral mTOR inhibitor everolimus in advanced solid tumours. **Br J Cancer**. 2009 Jan 27;100(2):315-21.
23. Soria JC, Shepherd FA, Douillard JY, Wolf J, Giaccone G, Crino L, Cappuzzo F, Sharma S, Gross SH, Dimitrijevic S, Di Scala L, Gardner H, Nogova L, Papadimitrakopoulou V. Efficacy of everolimus (RAD001) in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy alone or with chemotherapy and EGFR inhibitors. **Ann Oncol**. 2009 Oct;20(10):1674-81.

24. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Waterhouse D, Clark BL, Whorf R. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. **J Clin Oncol**. 2010 May 1;28(13):2131-6.
25. Quek R, Wang Q, Morgan JA, Shapiro GI, Butrynski JE, Ramaiya N, Huftalen T, Jederlinic N, Manola J, Wagner AJ, Demetri GD, George S. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. **Clin Cancer Res**. 2011 Feb 15;17(4):871-9.
26. Bullock KE, Petros WP, Younis I, Uronis HE, Morse MA, Blobe GC, Zafar SY, Gockerman JP, Lager JJ, Truax R, Meadows KL, Howard LA, O'Neill MM, Broadwater G, Hurwitz HI, Bendell JC. A phase I study of bevacizumab (B) in combination with everolimus (E) and erlotinib (E) in advanced cancer (BEE). **Cancer Chemother Pharmacol**. 2011 Feb;67(2):465-74.
27. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, Treister N. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. **Oral Oncol**. 2013 Apr;49(4):293-8.
28. Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, Sotiropoulou-Lontou A, Kyprianou K, Kolitsi G, Pissakas G, Skarleas C, Kouloulis V, Papanicolaou V, Legakis NJ, Velegriaki A. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. **J Oral Pathol Med**. 2001 Sep;30(8):471-80.
29. Pasin VP, Pereira AR, Carvalho KA, Paiva JM, Enokihara MM, Porro AM. New drugs, new challenges for dermatologists: mucocutaneous ulcers secondary to everolimus. **An Bras Dermatol**. 2015 May-Jun;90(3 Suppl 1):165-7.
30. Wermke M, Schuster C, Nolte F, Al-Ali HK, Kiewe P, Schönefeldt C, Jakob C, von Bonin M, Hentschel L, Klut IM, Ehninger G, Bornhäuser M, Baretton G, Germing U, Herbst R, Haase D, Hofmann WK, Platzbecker U. Mammalian-target of rapamycin inhibition with temsirolimus in myelodysplastic syndromes (MDS) patients is associated with considerable toxicity: results of the temsirolimus pilot trial by the German MDS Study Group (D-MDS). **Br J Haematol**. 2016 Oct 7.
31. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. **J Am Dent Assoc**. 1996 Aug;127(8):1202-13.
32. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. **Dermatol Ther**. 2010 May-Jun;23(3):281-90.
33. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. **Cancer**. 2010 Jan 1;116(1):210-5.
34. Boers-Does CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. **Oncologist**. 2012;17:135-144. 2, 2011.