

A utilização do trastuzumabe na terapia do câncer de mama

The use of trastuzumab in breast cancer therapy

El uso de trastuzumab en la terapia del cáncer de mama

Gabriela Ramos Aguiar Luz^{1*}, Gabriela Rosário Santos¹, Juliana Lima Gomes Rodrigues².

RESUMO

Objetivo: Abordar por meio de uma revisão narrativa, a utilização do trastuzumabe no tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER-2 positivo. **Revisão bibliográfica:** A busca por tratamentos de câncer mais seletivos levou ao desenvolvimento dos anticorpos monoclonais, considerados capazes de promover um tratamento que atinja apenas células tumorais, gerando como resposta, menos efeitos adversos ao paciente e o aumento da sobrevida do mesmo. O trastuzumabe, considerado um anticorpo monoclonal humanizado produzido pelo transplante da região determinante de complementaridade (CDRs) do camundongo para as regiões variáveis do anticorpo humano, tem demonstrado aplicabilidade na patologia do câncer de mama HER2 positivo, e em concomitância com a quimioterapia adjuvante, demonstra uma melhora na sobrevida dos pacientes, reduzindo significativamente o risco de metástases e baixando a incidência de cardiopatias congestivas sintomáticas severas. Entretanto o seu uso deve ser monitorado diariamente e qualquer quadro de cardiotoxicidade apresentado pelas pacientes deve desencadear a suspensão da terapia imediatamente. **Considerações finais:** Por ser um tratamento considerado como terapia alvo, voltada para o HER-2 positivo, o uso do trastuzumabe apresenta um melhor perfil de segurança, sendo menos agressivo ao paciente em comparação aos tratamentos comumente utilizados.

Palavras-chave: Neoplasias da mama, Anticorpos monoclonais, Trastuzumabe.

ABSTRACT

Objective: Approach through a narrative review the use of trastuzumab in the treatment of patients diagnosed with HER-2 positive breast cancer. **Bibliography review:** The search for more selective cancer treatments led to the development of monoclonal antibodies, considered capable of promoting a treatment that only targets tumor cells, generating in response, fewer adverse effects to the patient and increased survival. Trastuzumab, considered a humanized monoclonal antibody produced by transplantation of the mouse complementarity determining region (CDRs) into the variable regions of the human antibody, has shown applicability in the pathology of HER2 positive breast cancer, and in conjunction with adjuvant chemotherapy, demonstrates an improvement in patient survival, significantly reducing the risk of metastases and lowering the incidence of severe symptomatic congestive heart disease. However, its use must be monitored daily and any situation of cardiotoxicity presented by patients must trigger the discontinuation of therapy immediately. **Final considerations:** As a treatment considered as a target therapy, focused on HER-2 positive, the use of transtuzumab has a better safety profile, being less aggressive to the patient compared to commonly used treatments.

Key words: Breast neoplasms, Monoclonal antibodies, Trastuzumab.

RESUMEN

Objetivo: Enfoque a través de una revisión narrativa el uso de trastuzumab en el tratamiento de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER-2 positivo. **Revisión bibliográfica:** La búsqueda de tratamientos

¹ Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador – BA. *E-mail: gabrielapatte29@gmail.com

² Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador – BA.

contra el cáncer más selectivos condujo al desarrollo de anticuerpos monoclonales, considerados capaces de promover un tratamiento que solo se dirige a las células tumorales, generando en respuesta menos efectos adversos para el paciente y una mayor supervivencia. El trastuzumab, considerado un anticuerpo monoclonal humanizado producido por el trasplante de la región determinante de la complementariedad (CDR) del ratón en las regiones variables del anticuerpo humano, ha demostrado su aplicabilidad en la patología del cáncer de mama HER2 positivo y, junto con la quimioterapia adyuvante, demuestra una mejora en la supervivencia del paciente, reduciendo significativamente el riesgo de metástasis y disminuyendo la incidencia de cardiopatía congestiva sintomática grave. Sin embargo, su uso debe ser monitoreado diariamente y cualquier situación de cardiotoxicidad que presenten los pacientes debe desencadenar la suspensión de la terapia de inmediato. **Consideraciones finales:** Como tratamiento considerado como terapia diana, enfocado a HER-2 positivo, el uso de trastuzumab tiene un mejor perfil de seguridad, siendo menos agresivo para el paciente en comparación con los tratamientos habituales.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, Anticuerpos monoclonales, Trastuzumab.

INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado como um grupo de doenças causadas pela proliferação celular desordenada e excessiva, sendo capaz de prosseguir mesmo que o estímulo inicial tenha sido cessado, resultando em um tumor (MALZYNER A e CAPONERO R, 2013). O seu crescimento pode ser provocado por fatores genéticos, sedentarismo, alimentação não saudável, utilização de hormônios, condições imunológicas, entre outros (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), 2018).

O câncer de mama é caracterizado pela divisão desordenada das células mamárias, que conseqüentemente pode gerar o surgimento de um tumor maligno, sendo este, capaz de se instalar nos ductos e lóbulos mamários, podendo levar o paciente a óbito caso não haja tratamento (BARBOSA AMM, et al., 2017). Comumente, o diagnóstico do câncer de mama pode apresentar variações, podendo ser classificado de acordo com a dimensão tumoral, o nível de distinção histológica, o quadro de comprometimento axilar e a invasão linfovascular (SERRA KP, et al., 2014).

Em pacientes diagnosticadas com câncer de mama invasivo deve ser realizado o teste para detectar a presença do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2). A proteína HER-2 após se unir a um ligante é ativada por meio da homo ou heterodimerização, resultando em uma cascata de eventos que ativam seu domínio tirosina quinase desencadeando um rápido crescimento celular, diferenciação, sobrevivência e migração associada ao câncer de mama HER-2 positivo (AYRES LR, 2015).

O gene HER-2 é responsável por cifrar o receptor de tirosina quinase, cuja sua tarefa é baseada em mediar as funções de sinalização consideradas como críticas em células epiteliais mamárias saudáveis ou com a presença de malignidade. A presença de uma alteração, possui a capacidade de gerar uma expansão ou uma superexpressão de HER2, sendo estes, correlacionados a um quadro clínico mais agressivo para o paciente, pois, se faz presente os tumores de alto grau, além de aumentar a taxa de metástase sistêmica precoce e causar o declínio das taxas de sobrevivência livre da doença (SLAMON D, et al., 2011).

No Brasil, assim como em todo o mundo, o câncer de mama se apresenta como a segunda classe de câncer de maior ocorrência e o mais comum em pessoas do sexo feminino. Os números de mortalidade pela doença, considerados a partir de 1980, mostram uma elevação nas cinco regiões do Brasil (AZEVEDO SG, et al., 2017). Em 2012, o Instituto Nacional do Câncer estimou 52.680 casos novos de câncer da mama no Brasil, com uma faixa estimada de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Na região Sudeste, esse é o tipo mais incidente com 69 casos em cada 100 mil mulheres, seguido das regiões Sul com 65 casos em cada 100 mil mulheres, Centro Oeste com 48 casos em cada 100 mil mulheres e Nordeste com 32 casos em cada 100 mil mulheres (NUNES BAP, et al., 2012).

A terapia para o tratamento desta patologia pode ser realizada de forma farmacológica e não farmacológica, a depender do quadro clínico do paciente, sendo os tratamentos comumente utilizados:

quimioterapia, radioterapia, manipulação hormonal e cirurgia. Porém, estes tratamentos podem afetar diretamente a qualidade de vida da paciente, e por isso há a necessidade de uma avaliação completa deste público-alvo (FERREIRA RGR e FRANCO LFR, 2017).

A busca por tratamentos mais seletivos levou ao desenvolvimento dos anticorpos monoclonais, considerados capazes de promover um tratamento que atinja apenas células tumorais, gerando como resposta, menos efeitos adversos ao paciente e o aumento da sobrevida do mesmo. O fármaco trastuzumabe possui a função de agir diretamente nos receptores do marcador tumoral, neste caso o domínio extracelular HER2, desencadeando uma melhora terapêutica sem danos maiores ao paciente (BRUNETO RV, et al., 2019).

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja capacidade de resposta é direcionada seletivamente ao antígeno específico de interesse. Com base no seu mecanismo de ação, a terapia realizada através de anticorpos monoclonais possui uma capacidade superior na preservação das células saudáveis quando comparados às terapias citotóxicas convencionais. Com isso, os anticorpos monoclonais vêm sendo apresentados como a tecnologia inovadora para o tratamento de algumas classes de câncer e promissora em relação a sua capacidade de atacar e matar seletivamente células tumorais (VIDAL TJ, et al., 2018).

O trastuzumabe é reconhecido como padrão no que se refere ao tratamento do câncer de mama, classificado como um anticorpo monoclonal recombinante contra o receptor HER-2, sua administração é realizada através de infusões venosas e geralmente concomitantemente a quimioterapia dos pacientes. Tal tratamento pode resultar em quadros de toxicidade reversível, em alguns casos, onde há a diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Sendo o mesmo, indicado para o tratamento de pacientes que possuam anormalidades no oncogene HER-2 ou uma elevação da proteína HER-2 no tumor, sendo essas condições diretamente relacionadas ao prognóstico da doença, juntamente com o menor tempo da sobrevida geral do paciente livre de doença (BOEKHOUT AH, et al., 2011).

O presente trabalho tem como objetivo revisar a utilização do trastuzumabe no tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER-2 positivo, a fim de apresentar uma opção de tratamento com menos efeitos adversos e melhora na qualidade de sobrevida.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Com a evolução das tecnologias empregadas nos tratamentos para esta patologia, surgem novas alternativas, dentre as quais uma terapia focada apenas nas células adoecidas, onde os efeitos adversos ao paciente são expressamente diminuídos em relação às terapias convencionais. Esta é conhecida como tratamento por anticorpos monoclonais, atuando no auxílio à adesão do tratamento. Estes anticorpos possuem a capacidade de se acoplar e aniquilar o corpúsculo expresso pela célula cancerosa que é necessário para sobrevivência da mesma (GARCÍA-ARANDA M e REDONDO M, 2019).

O trastuzumabe é considerado um anticorpo monoclonal humanizado, produzido pelo transplante da região determinante de complementaridade (CDRs) do camundongo para as regiões variáveis do anticorpo humano. As regiões hipervariáveis passam a ser compostas pelo anticorpo murino e o restante da estrutura, pelo anticorpo humano. Como resultado, há o aumento da especificidade e uma melhora na atividade biológica de interesse (CORDEIRO MLS, et al., 2014).

Os receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) são receptores tirosina quinase transmembranares, que em condições normais, regulam o crescimento, a sobrevida e a proliferação celular. Cada receptor HER-2 possui um sítio extracelular, um segmento transmembranar lipofílico e um sítio tirosina-quinase intracelular, sendo este último capaz de ativação perante a indução de um ligante, por meio da homodimerização ou heterodimerização. Este processo incentiva sinais voltados ao processo de proliferação e imortalização celular. Quando o HER-2 é superexpresso, aumenta-se a quantidade de proteínas extras que estejam funcionando como receptores do fator de crescimento, este processo estimula a multiplicação celular acelerada e desorganizada e inibe a morte celular, resultando no quadro cancerígeno (SILVA AER, 2016).

Sendo registrado como Herceptin® SC, o trastuzumabe possui apresentação farmacêutica em pó liofilizado 440mg, para infusão intravenosa, onde, a utilização associada a quimioterápicos ou monoterapia atinge o objetivo de desacelerar o progresso do câncer de mama metastático HER-2-positivo. A sua indicação pode ser feita em monoterapia, para pacientes que já tenham realizado pelo menos um regime com tratamentos quimioterápicos ou, associado com docetaxel e paclitaxel em pacientes que não tenham realizado tratamento quimioterápico para a doença metastática (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA (CONITEC), 2017).

Quando administrado conjuntamente à quimioterapia, o trastuzumabe mostrou ser capaz de desacelerar a progressão tumoral, induzindo a sua regressão, resultando no aumento do tempo de sobrevida geral das pacientes. Quando administrado como terapia inicial para o câncer de mama metastático, promove uma regressão tumoral nas pacientes em cerca de 30 a 50% e gera o aumento de 10% na sobrevida livre da doença nessas pacientes após cinco anos de uso (NIETO C, et al., 2020).

A utilização da monoterapia com o trastuzumabe é considerada a segunda ou terceira via de tratamento nas mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER-2. Nestas pacientes, a taxa de resposta tumoral global é de 15% e uma sobrevida média de 13 meses. Já em casos em que ocorre a associação do trastuzumabe ao fármaco Paclitaxel como tratamento de primeira via para estas pacientes, há um prolongamento do tempo médio de sobrevida das mesmas possibilitando a progressão da doença se comparado com o Paclitaxel usado em forma isolada. Este aumento no tempo mediano para progressão da doença é de 3,9 meses, além disso, essa associação tem a capacidade de aumentar a resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano (PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2019).

Com base na literatura é possível destacar cinco ensaios clínicos, nos quais o uso do trastuzumabe foi avaliado na quimioterapia adjuvante para o câncer de mama HER2 positivo: um estudo europeu realizado pela *Finland Herceptin* denominado FinHER, dois estudos americanos o primeiro sendo realizado pela National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project denominado NSAPB-31 e o segundo pela *North Central Cancer Treatment Group* denominado N9831 e dois estudos multinacionais o primeiro realizado pela *Herceptin Adjuvant* denominado HERA e o segundo pelo *Breast Cancer International Research Group* denominado BCIRG-006. Para a realização destes estudos foram elegíveis pacientes do sexo feminino com câncer de mama invasivo e envolvimento linfonodal, ou com quadro linfonodo-negativo e de alto-risco para recidiva (MARTINS SJ e YAMAMOTO CA, 2008).

No ensaio FinHER, realizado com uma soma de 1.010 pacientes com carcinoma de mama em fase inicial, foi realizada a comparação do uso do Docetaxel somado a vinorelbina, administrado com ou sem trastuzumabe, como tratamento adjuvante para o quadro destas pacientes. Neste estudo, o trastuzumabe foi administrado simultaneamente com a quimioterapia potencialmente sinérgica, por apenas nove semanas para testar a hipótese de que tal esquema limitaria a cardiotoxicidade e manteria a eficácia. Concluiu-se que o grupo de mulheres que receberam o trastuzumabe tiveram menos recorrências distantes do câncer em comparação às demais que não receberam o anticorpo. Além disso, a sobrevida destas pacientes apresentou melhora significativa após o tratamento (LOI S, et al., 2014).

O ensaio NSAPB-31, iniciado no ano 2000, realizou a comparação entre quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida seguidos de paclitaxel, denominado como braço 1, com a mesma quimioterapia somada a 52 semanas de trastuzumabe iniciado simultaneamente com a terapia do paclitaxel, denominada como braço 2. Já o ensaio N9831, iniciado no mesmo ano, comparou três protocolos: quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida continuados por paclitaxel semanal por 12 semanas, braço A, quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida continuados por 52 semanas de trastuzumabe após a conclusão da terapia com paclitaxel, braço B, e quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida continuados por 52 semanas de trastuzumabe iniciado no primeiro dia de terapia com paclitaxel, braço C (ROMOND EH, et al., 2005; PEREZ EA, et al., 2014).

Com o resultado destes estudos, foi constatada a diminuição de ressurgimento do câncer em 45% no N-9831 e em 55% no NSABP B-31. A comparação de resultados de sobrevida entre os braços, apresentou vantagens a favor do trastuzumabe em ambos os estudos, com 87% e 85% das pacientes com sobrevida livre

de doença ao terceiro e quarto ano da randomização no B-31 e 87% e 86% no N-9831, respectivamente (ROMOND EH, et al., 2005; PEREZ EA, et al., 2014).

Para a realização do ensaio HERA foram incluídas 5.102 mulheres, entre o período de dezembro de 2001 e maio de 2005. Após tratamento realizado através do regime padrão de quimioterapia somada ou não a cirurgia e radioterapia, as pacientes foram divididas em três braços com protocolos de tratamento distintos: braço A: trastuzumabe 8 mg/kg (primeira dose) 6 mg/kg a cada 3 semanas por 2 anos; braço B: trastuzumabe 8 mg/kg (primeira dose) 6 mg/kg a cada 3 semanas por 12 meses. Após os 12 meses de realização destes protocolos, foram obtidas as seguintes conclusões, a administração do trastuzumabe após a quimioterapia adjuvante prolonga a sobrevida livre de doença dessas pacientes e o tempo para o surgimento da primeira recidiva (BOTELHO CH, 2018; CAMERON D, et al., 2017).

Por fim, o estudo BCIRG-006 teve como objetivo principal, determinar se o uso do trastuzumabe em pacientes com câncer de mama grave, resultava em uma melhora significativa do quadro. O estudo comparou o tratamento adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida por quatro ciclos, simbolizados como A+C, seguidos pelo docetaxel, simbolizado por T, por quatro ciclos resultando em A+C → T, com dois regimes onde trastuzumabe seria introduzido, A+C seguido por T somado ao trastuzumabe, simbolizado por H, por 1 ano (A+C → T+H) ou docetaxel com carboplatina por seis ciclos com trastuzumabe por 1 ano (T+C+H) para pacientes com câncer de mama HER2-positivo com linfonodo positivo ou de alto risco (AU HJ, et al., 2013).

Através dos resultados obtidos foi visto que o uso do trastuzumabe somado a quimioterapia melhorou a eficácia quando comparado a A+C → T sozinho. Em relação ao tempo médio livre de doença, em um acompanhamento de 65 meses a taxa de pacientes com esse tempo médio correspondente em 5 anos foi de 75% para A+C → T e 84% e 81% para A+C → T+H e T+C+H, respectivamente (AU HJ, et al., 2013).

O fármaco trastuzumabe costuma ser bem tolerado pelas pacientes, porém pode desencadear cardiotoxicidade como efeito colateral (AYRES LR, 2015). Na maioria das pacientes, este efeito dura pouco e termina quando a utilização do medicamento é cessada. Por conta desse quadro, se faz necessária a verificação da função cardíaca durante todo o período de tratamento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

Há um aumento dos possíveis eventos cardíacos em pacientes que receberam o trastuzumabe síncrono a um derivado de uma antraciclina e ciclofosfamida, se comparados ao protocolo de administração do trastuzumabe mais paclitaxel ou do tratamento de forma isolada com o trastuzumabe. Além destas condições, a idade maior que 60 anos, nesta população se faz necessário um acompanhamento cardíaco maior e contínuo, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo também contribuem para o aumento da taxa de risco de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe (SERRANO C, et al., 2012).

Em um estudo realizado pelo El Fondo Nacional de Recursos entre os anos de 2006 e 2009, foram avaliadas um total de 169 pacientes, as quais foram agrupadas de acordo a idade e presença de hipertensão arterial. No quesito idade, foi possível observar que as pacientes a partir de 50 anos são mais propensas a apresentar quadros de cardiotoxicidade, em comparação às pacientes mais jovens. No estudo da hipertensão arterial, das 169 pacientes analisadas 25 tinham hipertensão e apenas 9 apresentaram o efeito cardiotoxíco. Já nas 144 pacientes que não possuíam hipertensão, 25 demonstraram efeito de cardiotoxicidade e 119 não demonstraram. Assim, observa-se que quando se trata de cardiotoxicidade, as pacientes em idade avançada são mais vulneráveis a esse efeito, porém, o efeito cardiotoxíco do trastuzumabe não está correlacionado a hipertensão arterial (ALBORNOZ H, et al., 2011).

Ainda que o trastuzumabe consiga ser eficaz no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, uma parte considerável dos pacientes possuem uma resistência primária a droga, ou seja, não responderão ao tratamento com esta droga, por outro lado, é possível que uma parte dos pacientes que respondem com regularmente perderão o beneficiamento clínico por conta do desenvolvimento de uma resistência secundária (NAHTA R, 2012). Menos de 35% das pacientes obtém resposta inicial ao trastuzumabe, estas são consideradas pacientes substancialmente inerentes ao tratamento, em contrapartida, cerca de 70% das pacientes que responderam de forma inicial ao tratamento vivenciaram uma progressividade no que se refere à doença metastática dentro de um ano, sinalizando que a resistência secundária ao trastuzumabe regularmente se desenvolve (VU T e CLARET FX, 2012).

Os mecanismos de resistência ao trastuzumabe podem ser dados de diversas formas, como podemos ver nos exemplos A, B e C, A- Amplificação de ciclina E: No processo de relevância clínica, a superexpressão da ciclina E pôde ser detectada em diversas pacientes com câncer de mama HER2, isso gerou como resultado uma diminuição na taxa de benefício clínico além da diminuição da sobrevida livre de progressão após a terapia com o trastuzumabe. Esta alta expressão da ciclina E é classificada como um marcador de mau resultado clínico no câncer de mama, assim, o papel desta na resistência ao trastuzumabe propõe que o tratamento com inibidores de CDK, seja uma interpretação possível para os pacientes que os tumores demonstrem amplificação da ciclina E (FISZMAN GL e JASNIS MA, 2011).

B- Sinalização aumentada de receptores da família HER: Mesmo que o trastuzumabe reduza a sinalização mediada por HER2, ele não é capaz de reduzir a sinalização dos outros receptores HER, onde, por exemplo, o HER1/HER1 ainda podem expressar células que iniciem a sinalização de MAPK e PI3K mesmo que haja a presença do trastuzumabe; C- A contribuição da atividade Rac1: A Rac1 participa do controle do crescimento e morfologia celular, podendo possivelmente está interligada com o desenvolvimento do câncer de mama; D- Coexpressão de c-Met, este receptor pode ser expresso juntamente com HER2, participando de linhas que contribuem para que haja a resistência ao trastuzumabe por meio de uma ativação sustentada de Akt (FISZMAN GL e JASNIS MA, 2011).

De acordo com a análise dos dados obtidos através dos ensaios clínicos mostrados, bem como outras informações disponíveis na literatura, é possível demonstrar a aplicabilidade do trastuzumabe na patologia do câncer de mama HER2 positivo, entretanto o seu uso deve ser monitorado diariamente e qualquer quadro de cardiotoxicidade apresentada pelas pacientes devem desencadear a suspensão da terapia imediatamente (LUZ GRA, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trastuzumabe é um biofármaco revolucionário para a patologia do câncer de mama, devido a sua capacidade de desencadear um aumento das respostas biológicas, e com isso aumentar a chance de cura dos pacientes sem que seus efeitos prejudiquem a qualidade da sobrevida dos mesmos, durante o seu uso no tratamento, valendo também ressaltar, a diminuição dos efeitos colaterais que geram danos a autoestima dos pacientes. Por ser um tratamento considerado como terapia alvo, voltada para o HER-2 positivo, apresenta um melhor perfil de segurança, sendo menos agressivo ao paciente em comparação aos tratamentos comumente utilizados. Porém, durante seu tratamento se faz necessária uma atenção especial voltada aos seus efeitos cardiotóxicos e os seus efeitos colaterais e em caso de necessidade, o seu uso deve ser suspenso.

REFERÊNCIAS

1. ALBORNOZ H, et al. Evaluación del tratamiento adyuvante con trastuzumab en el cáncer de mama operable. Fondo Nacional de Recursos (FNR), 2011.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. Targeted drug therapy for breast cancer. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html>. Acessado em: 11 de outubro de 2021.
3. AU HJ, et al. Qualidade de vida relacionada à saúde com regimes adjuvantes à base de docetaxel e trastuzumab em pacientes com câncer de mama precoce com linfonodo positivo e de alto risco negativo para her2: resultados do estudo bcirg 006. Revista O Oncologista, 2013; 18(7): 812-818.
4. AYRES LR. Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama her2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade Federal de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015; 148 p.
5. AZEVEDO SG, et al. Detecção precoce do câncer de mama no brasil: dados da pesquisa nacional de saúde, 2013. Revista de Saúde Pública, 2017; 51(1:14s): 1-9.
6. BARBOSA AMM, et al. Câncer de mama, um levantamento epidemiológico dos anos 2008 a 2013. Revista Científica do ITPAC, 2017; 10(2): 53-61.
7. BOEKHOUT AH, et al. Trastuzumab. The Oncologist, 2011; 16: 800–810.
8. BOTELHO CH. Modelagem computacional para alicação econômica para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, 2018; 10:11606.

9. BRUNETO RV, et al. Anticorpos monoclonais no tratamento oncológico: uma revisão de literatura para o atendimento ao paciente e manejo das reações infusoriais. *Archives of Health Sciences*, 2019; 26(3): 173-178.
10. CAMERON D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Revista Lancet*, 2017; 389(10075): 1195-1205.
11. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA (CONITEC). Trastuzumabe para o tratamento de câncer de mama her-2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/consultas/relatorios/2017/relatorio_trastuzumabe_ca_mamametastatico_cp14_2017.pdf Acessado em: 9 de outubro de 2021.
12. CORDEIRO MLS, et al. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Saúde e Ciência*, 2014; 3(3): 252-262.
13. FISZMAN GL, JASNIS MA. Molecular Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancer. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijbc/2011/352182/>. Acessado em: 21 de novembro de 2021.
14. GARCÍA-ARANDA M, REDONDO M. Immunotherapy: a challenge of breast cancer treatment. *Revista Cancers*, 2019; 11(12): 1822.
15. GUTIÉRREZ LCG, et al. Pronóstico de câncer de mama en mujeres con sobreexpresión del gen her 2/neu en tratamiento con trastuzumab en monoterapia vs combinado con paclitaxel. Metaanálisis de ensayos clínicos y análisis de supervivencia. Monografía (Graduação em Medicina) – Facultad de Medicina. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales, Bogotá, 2016; 65 p.
16. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estatísticas de câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acessado em: 1 de setembro de 2021.
17. LOI S, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Revista Annals of Oncology*, 2014; 25(8): 1444-50.
18. MARTINS SC, YAMAMOTO CA. Aspectos clínico-econômicos da quimioterapia adjuvante no câncer de mama her2 positivo. *Revista Associação Médica Brasileira*, 2008; 54 (6): 494-499.
19. MALZYNER A, CAPONERO R. Câncer e prevenção. São Paulo: Summus Editorial, 2013; 120 p.
20. NAHTA R. Pharmacological Strategies to Overcome HER2 Cross-Talk and Trastuzumab Resistance. *Current Medicinal Chemistry* 2012; 19(7).
21. NIETO C, et al. Trastuzumab: More than a guide in HER2-positive câncer nanomedicine. *Revista Nanomaterials (Basel)*, 2020; 10(9): 1674.
22. NUNES BAP, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com câncer de mama em campos dos goytacazes (rj), brasil. *Revista Brasileira de Mastologia*, 2012; 22(4): 117-123.
23. PEREZ EA, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Revista Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32(33): 3744-52.
24. PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS. Herceptin ® SC: solução injetável, 2019. Disponível em: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/h/herceptin/a/Bula-HerceptinSC-Paciente.pdf>. Acessado em: 5 de outubro de 2021.
25. ROMOND EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable her2 positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 1673-1684.
26. SERRA KP, et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal a. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2014; 36(12): 575-80.
27. SERRANO C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Annals of Oncology*, 2012; 23: 897-902.
28. SILVA ERA. Cardiotoxicidade associada ao tratamento adjuvante com trastuzumabe em pacientes com carcinoma de mama, 2016. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/296885594.pdf>. Acessado em: 19 de novembro de 2021.
29. SLAMON D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 1273-83.
30. VIDAL TJ, et al. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cadernos de Saúde Pública*, 2018; 34(12): e00010918.
31. VU T, CLARET FX. Trastuzumab: update mechanisms of action and resistance in breast câncer. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00062/full>. Acessado em: 21 de novembro de 2021.