

JULIANE PEREIRA VAZ

*Hospital Pérola Byington, Centro de
Referência da Saúde da Mulher, São Paulo,
SP, Brasil.*

AGNES HELENA NOGUEIRA DA SILVA

*Hospital Pérola Byington, Centro de
Referência da Saúde da Mulher, São Paulo,
SP, Brasil.*

PEDRO LUIZ BARBOSA NAVARRO

*Hospital Pérola Byington, Centro de
Referência da Saúde da Mulher, São Paulo,
SP, Brasil.*

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em fevereiro de 2020.
Aprovado em agosto de 2020.*

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS E DA SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM SÃO PAULO, BRASIL

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a segunda causa de morte por câncer em mulheres, e 25% dos cânceres de mama expressam o receptor 2 para o fator de crescimento epidérmico (HER2), que confere um comportamento agressivo e prognóstico reservado. **Objetivo:** Avaliar o tempo de sobrevivência e os efeitos adversos em pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratados com trastuzumabe, trastuzumabe+quimioterapia ou quimioterapia em Hospital de Referência em São Paulo, Brasil. **Metodologia:** Estudo descritivo prospectivo de 41 pacientes com câncer de mama HER2 positivo em tratamento com trastuzumabe, trastuzumabe+quimioterapia ou quimioterapia durante o período de junho de 2014 a junho de 2015. Foi avaliada a idade média dos pacientes, tempo de sobrevivência e efeitos adversos que surgiram durante o período de estudo. **Resultados:** As pacientes que participaram do estudo apresentaram uma idade média de 50 anos, sendo verificada uma diminuição no tempo de sobrevivência das pacientes tratadas com trastuzumabe ou trastuzumabe+quimioterapia em relação ao tratamento quimioterápico ($p < 0,0001$). Pacientes tratadas com trastuzumabe relataram cansaço e pele ressecada; com trastuzumabe+quimioterapia, cansaço e dor no corpo; e tratadas com quimioterapia, cansaço, náusea, diarreia e vômitos. **Conclusão:** O tratamento quimioterápico promoveu o surgimento de um maior número de efeitos adversos e um maior tempo de sobrevivência das pacientes com câncer de mama HER2 positivo.

Palavras-Chave: trastuzumabe; anticorpo monoclonal; câncer de mama; her2; quimioterapia.

EVALUATION OF ADVERSE EFFECTS AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH HER2 POSITIVE BREAST CANCER TREATED IN HOSPITAL OF REFERENCE IN SÃO PAULO, BRAZIL

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the second cause of cancer leading death in women, and 25% of breast cancers express the receptor 2 for epidermal growth factor (HER2), which gives an aggressive behavior and poor prognosis. **Objective:** Evaluate the survival time and adverse effects in patients with HER2 breast cancer treated with trastuzumab, trastuzumab and chemotherapy or chemotherapy. **Methods:** A prospective descriptive study of 41 patients with HER2 positive breast cancer treatment with trastuzumab, trastuzumab+chemotherapy or chemotherapy alone, during the period of June 2014 to July 2015. It evaluated the mean age of patients, survival time and adverse effects reported by the patients during study period. **Results:** The patients who participated in the study had an average age of 50 years, decrease in the survival time was observed in patients treated with trastuzumab or trastuzumab+chemotherapy compared to chemotherapy ($p < 0.0001$). Patients treated with trastuzumab reported fatigue and dry skin; with trastuzumab+chemotherapy, fatigue and body pain; with chemotherapy, fatigue, nausea, vomiting and diarrhea. **Conclusion:** Chemotherapeutic treatment promoted a greater number of adverse effects and increased of survival time in patients with HER2 positive breast cancer.

Keywords: trastuzumab; monoclonal antibody; breast cancer; her2; chemotherapy.

INTRODUÇÃO

No Brasil o câncer de mama corresponde a 22% dos casos de câncer em mulheres por ano e traz altas taxas de mortalidade decorrentes do diagnóstico tardio (ORSOLINI et al., 2016). Cerca de 19% das mulheres com câncer de mama com idade ≤ 49 anos e 15% com idade ≥ 50 anos apresentam positividade para o fator de crescimento epidérmico 2 (HER2) (CRONIN et al., 2010).

Esta proteína é o produto de um oncogene que codifica uma proteína tumoral transmembrana de 185 Kda, estruturalmente relacionado ao fator de crescimento epidérmico (MARTINS, YAMAMOTO, 2008). A presença do HER2 está associada a uma neoplasia que apresenta comportamento agressivo, alta probabilidade de recorrência após o tratamento e prognóstico reservado (SLAMON, et al., 1987).

Existem diferentes opções de tratamentos para a neoplasia mamária como cirurgia, radioterapia, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante e hormonioterapia adjuvante (HENNEQUIN et al., 2016; POLVERINI et al., 2016; SENKUS, LACKO, 2016; VERSCHOOR et al., 2016). A quimioterapia é muito utilizada no combate do câncer; entretanto pode causar alto índice de toxicidade, impactando na qualidade de vida do paciente (ELIAS et al., 2015).

Outra opção de tratamento consiste na utilização de anticorpos monoclonais, projetada para bloquear o crescimento e disseminação das células tumorais. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor HER2, promovendo aumento da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), inibição da clivagem de HER2, parada do ciclo celular das células tumorais na fase G1 e inibição da angiogênese (SANCHES, SILVA, 2010).

O trastuzumabe pode ser administrado em monoterapia ou associado a quimioterapia para o tratamento do câncer de mama em fase inicial e tardia. Quando é administrado antes ou após o tratamento do câncer de mama HER2 positivo em estágio inicial, normalmente é administrado durante um ano. Já nos casos de câncer de mama avançado, o tratamento é realizado mediante a melhora clínica do paciente (PERNAS, BARROSO-SOUSA, TOLANEY, 2018).

Este anticorpo monoclonal possui baixa toxicidade devido seu mecanismo de ação seletivo, contudo, são apresentados alguns efeitos adversos que podem ocorrer durante a infusão, como efeitos gastrointestinais, fadiga e cardiotoxicidade que pode levar a interrupção do tratamento (CHIEN, 2006).

Este trabalho teve como objetivo avaliar o tempo de sobrevida e os efeitos adversos em pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratados em Hospital de Referência em São Paulo, Brasil.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo onde foram incluídos 41 pacientes do sexo feminino com câncer de mama HER2 positivo provenientes do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Público Estadual Pérola Byington, Brasil. Os pacientes foram acompanhados durante o período de junho de 2014 a junho de 2015, e selecionados de acordo com a positividade para HER2 por exame imuno-histoquímico de material obtido a partir de biópsia cirúrgica, e hibridização fluorescente in situ (FISH). Após o estadiamento tumoral, as pacientes foram selecionadas para tratamento com trastuzumabe (n=11), trastuzumabe+quimioterapia (n=15) e somente quimioterapia (n=15) conforme diretrizes internacionais para tratamento de câncer de mama (JITAWATANARAT et al., 2014). O Projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Público Estadual Pérola Byington com inscrição na Plataforma Brasil (CAAE 46348915.5.0000.0069).

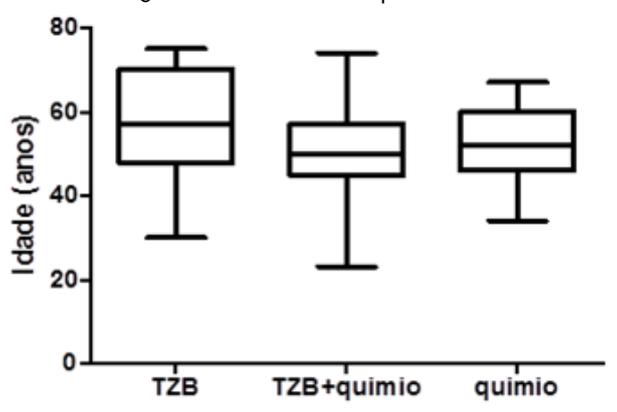
ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média±desvio padrão e foram comparadas pelo teste t de Student, pareado e não pareado, após a identificação da distribuição normal de cada média contínua. Para a comparação do tempo de sobrevida dos pacientes pelos diferentes tratamentos foi utilizado o teste 1way ANOVA seguido do teste de Bartlett's. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Para a análise estatística foi utilizado o programa GraphPad Prism 5.0.

RESULTADOS

Foram acompanhadas neste estudo 41 pacientes com câncer de mama HER2 positivo, onde 11 pacientes foram tratadas com trastuzumabe (idade média de $55,64 \pm 14,78$ anos, idade mínima=30 anos, idade máxima=75 anos), 15 pacientes foram tratadas com trastuzumabe+quimioterapia (idade média de $50 \pm 11,62$ anos, idade mínima=23 anos, idade máxima=74 anos) e 15 pacientes tratadas com quimioterapia (idade média de $52 \pm 9,285$ anos, idade mínima=34 anos, idade máxima=67 anos) (Figura 1).

Figura 1. Idade dos pacientes.



TZB=trastuzumabe; TZB+quimio=trastuzumabe+quimioterapia; quimio=quimioterapia.

No grupo tratado com trastuzumabe, 54,54% (6/11) das pacientes sofreu mastectomia prévia, onde 5 pacientes sofreram mastectomia total unilateral e 1 paciente sofreu mastectomia total bilateral. No grupo pacientes que foram tratados com trastuzumabe+quimioterapia, 86,66% (13/15) passaram por mastectomia prévia, onde 8 pacientes sofreram mastectomia total, 3 pacientes sofreram mastectomia total bilateral e 2 pacientes sofreram mastectomia parcial. No grupo de pacientes que foi tratado apenas com quimioterapia, 86,66% (13/15) passaram por mastectomia prévia; onde 10 pacientes sofreram mastectomia total, 1 paciente sofreu mastectomia total bilateral e 1 paciente sofreu mastectomia parcial.

Das 15 pacientes tratadas com trastuzumabe+quimioterapia, 4 foram tratadas com trastuzumabe+docetaxel, 2 com trastuzumabe+capecitabina, 2 com trastuzumabe+tamoxifeno, e no restante das pacientes foi realizada a combinação de trastuzumabe com outros quimioterápico (Tabela 1).

Tabela 1. Protocolos de tratamento utilizados nos pacientes com câncer de mama HER2.

Protocolo	Número de pacientes
Trastuzumabe+Docetaxel	4
Trastuzumabe+Capecitabina	2
Trastuzumabe+Tamoxifeno	2
Trastuzumabe+Inibidor da aromatase não esteróide	1
Trastuzumabe+Ácido zoledrônico	1
Trastuzumabe+Xeloda+Lapatinibe	1
Trastuzumabe+Zometa+Tamoxifeno	1
Trastuzumabe+Docetaxel+Doxorrubicina	1
Trastuzumabe+Docetaxel+Ácido zoledrônico	1
Trastuzumabe+Doxorrubicina+Ciclofosfamida	1

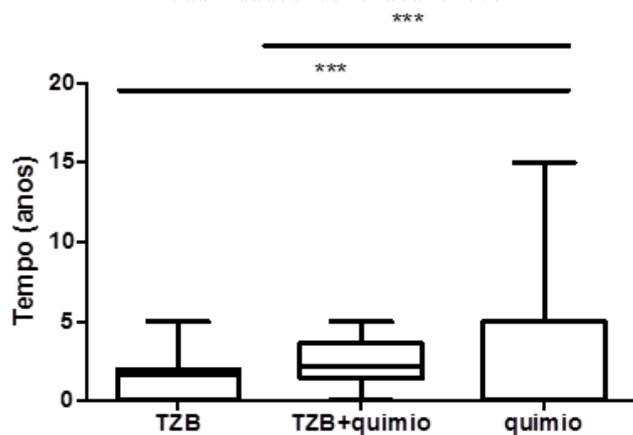
Quando ao grupo de pacientes tratadas somente com quimioterapia, 4 foram tratadas com ácido zoledrônico, 4 com docetaxel, 2 com fluoracil+adriamicina+ciclofosfamida, e o restante das pacientes com outros quimioterápicos isolados ou em combinação (Tabela 2).

Tabela 2. Protocolos de quimioterapia utilizados nos pacientes com câncer de mama HER2.

Protocolo	Número de pacientes
Ácido zoledrônico	4
Docetaxel	4
Fluoracil+Adriamicina+Ciclofosfamida	2
Paclitaxel	1
Tamoxifeno	1
Cisplatina+ Ácido zoledrônico	1
Ciclofosfamida+ Docetaxel	1
Paclitaxel+Ácido zoledrônico	1

O tempo médio de sobrevida das pacientes após o diagnóstico e início de tratamento com a quimioterapia ($4,960 \pm 1,281$ anos) foi superior quando comparado com o tratamento com trastuzumabe ($1,391 \pm 0,4118$ anos) e com trastuzumabe+quimioterapia ($1,595 \pm 0,4118$ anos) apresentando diferença estatística significativa ($***p < 0,0001$, Bartlett's test for equal variance) (Figura 2).

Figura 2. Comparação do tempo de sobrevida das pacientes com câncer de mama HER2 nas diferentes modalidades de tratamento.



Diferença estatística significativa ($***p < 0,0001$), conforme o Bartlett's test for equal variance.

Pacientes tratadas com trastuzumabe relataram principalmente cansaço (45,45%) e pele ressecada (27,27%). Nas pacientes tratadas com trastuzumabe+quimioterapia houve predomínio de cansaço (26,66%) e dor no corpo (26,66%). Nas pacientes tratadas com quimioterapia os sintomas mais comuns foram cansaço (33,33%), náusea e diarreia (33,33%) seguido de vômitos (26,66%) (Tabela 3).

Tabela 3. Principais efeitos adversos observados nas pacientes com câncer de mama HER2 durante o período de tratamento.

Sintomas	Trastuzumabe	Trastuzumabe+quimioterapia	Quimioterapia
Cansaço	5/11 (45,45%)	4/15 (26,26%)	5/15 (33,33%)
Dor nas pernas	2/11 (18,18%)	2/15 (13,33%)	2/15 (13,33%)
Dor no corpo	-	4/15 (26,26%)	1/15 (6,66%)
Enjoo	-	2/15 (13,33%)	4/15 (26,26%)
Vômito	1/11 (9,09%)	1/15 (6,66%)	4/15 (26,26%)
Náusea	-	-	5/15 (33,33%)
Diarreia	-	-	5/15 (33,33%)
Pele ressecada	3/11 (27,27%)	-	-
Falta de ar	-	2/15 (13,33%)	1/15 (6,66%)

DISCUSSÃO

Neste estudo utilizando 41 mulheres com câncer de mama HER2 positivo a idade média das pacientes tratadas com trastuzumabe foi de 55,64±14,78 anos, 50± 11,62 anos para trastuzumabe+quimioterapia, e 52± 9,285 anos para pacientes tratadas com quimioterapia. No grupo tratado com trastuzumabe, 54,54% das pacientes sofreu mastectomia prévia, ao passo que no grupo tratado com trastuzumabe+quimioterapia, e quimioterapia esta porcentagem foi de 86,66%. O tempo médio de sobrevida das pacientes após o diagnóstico e início de tratamento no grupo tratado somente com quimioterapia foi superior quando comparado com os grupos tratados com trastuzumabe e trastuzumabe+quimioterapia. Pacientes tratadas com trastuzumabe relataram cansaço e pele ressecada, ao passo que pacientes tratadas com trastuzumabe+quimioterapia descreveram cansaço e dor no corpo, e pacientes tratadas somente com quimioterapia os sintomas mais relatados foram cansaço, náusea, diarreia e vômitos.

O câncer de mama possui padrão bimodal de ocorrência, com maior incidência entre os 50 e 70 anos, onde tumores com padrão histológico medular e inflamatório surgem em mulheres mais jovens, ao passo que tumores lobulares, papilares e mucinosos tem incidência mais tardia (ANDERSON et al., 2006). A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada a partir do material histopatológico através de análise genética e por imunohistoquímica. Os cinco subtipos moleculares de câncer de mama são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, HER2 e basal-símile, e para a definição do tratamento do câncer de mama é avaliado o status dos receptores hormonais de estrógeno (RE), progesterona (RP) e do status HER2 (SERRA et al., 2014).

A superexpressão do HER2 deve ser avaliada por técnica de biologia molecular (FISH) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 em casos positivos para HER2 avaliados por imunohistoquímica com intensidade superior a 2 ou 3 cruces (ANDRÉ, TOMÁS, FONSECA, 2005).

Quando o status do HER2 é categorizado como positivo na imunohistoquímica e por biologia molecular (FISH), está indicada a terapia direcionada ao receptor HER2, uma vez que a presença deste confere um comportamento agressivo ao câncer, com grande capacidade de proliferação celular, invasão, metástase e angiogênese (HORTOBAGYI, 2005). Isto possibilita um maior risco de recidiva da doença e menor tempo de sobrevida dos pacientes (KROCKENBERGER et al., 2016).

O grupo de estudo deste trabalho foi constituído exclusivamente por mulheres com câncer de mama HER2 positivo, com idade média de 50 anos, o que encontra de acordo

com o descrito pela literatura nacional (LEAL et al., 2002; ROSA, RADUNZ, 2012) e internacional (JEMAL et al., 2011; BRANDT et al., 2015).

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a porção extracelular do receptor HER2 (SANCHES, SILVA, 2010) sendo indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável), reduzindo o risco de recidiva, promovendo o aumento de sobrevida livre da doença e redução da taxa de mortalidade (PICCART-GEBHART et al., 2005). O trastuzumabe pode ser utilizado como monoterapia em pacientes que receberam um ou mais tratamentos quimioterápicos para doença metastática; ou combinado com paclitaxel ou docetaxel em pacientes que não receberam quimioterapia para o tratamento de doença metastática (TIWARI et al., 2016).

Em nosso estudo, no grupo tratado com trastuzumabe, 54,54% das pacientes sofreu mastectomia prévia, ao passo que nos grupos tratados com trastuzumabe+quimioterapia ou somente quimioterapia, 86,66% passaram por mastectomia prévia. A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama, sendo os procedimentos cirúrgicos mais comuns a mastectomia e a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar (RUBIO et al., 2019).

Das 15 pacientes tratadas com trastuzumabe+quimioterapia, 26,66% foram tratadas com trastuzumabe+docetaxel, 13,33% com trastuzumabe+capecitabina, trastuzumabe+tamoxifeno. Quando ao grupo de pacientes tratadas somente com quimioterapia, 4 foram tratadas com ácido zoledrônico, 4 com docetaxel, 2 com fluoracil+adriamicina+ciclofosfamida. A utilização da quimioterapia é responsável pela redução da taxa de mortalidade por câncer de mama em diferentes partes do mundo (MILLAR, MILLWARD, 2007; MUNOZ, XU, PLEVRITIS, 2018). Na quimioterapia devem ser levados em consideração as características gerais dos pacientes e do tumor. Em mulheres com presença confirmada de receptores hormonais (estrógeno, progesterona), o tamoxifeno é indicado em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, e os inibidores de aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano) são indicados para mulheres na pós-menopausa (REINBOLT et al., 2015).

A combinação ciclofosfamida + metrotexato + 5-fluorouracila, ou doxorrubicina + ciclofosfamida levam a redução da recorrência da doença e da taxa de mortalidade. Em casos de contra-indicação do uso de antracíclicos, a quimioterapia com docetaxel + ciclofosfamida é indicada. Na quimioterapia de terceira geração são indicados 5-fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel ou paclitaxel ou doxorrubicina + ciclofosfamida + taxano, e o esquema docetaxel + doxorrubicina + ciclofosfamida. Contudo, os dois últimos esquemas envolvem o uso de antibioticoterapia profilática e profilaxia primária com o fator estimulador de colônia de macrófagos/granulócitos (MAURI et al., 2008; TESTA, MANO, 2011; CARDOSO et al., 2014).

No caso do carcinoma de mama que superexpressa o HER2, é indicado o trastuzumabe, e no caso do trastuzumabe, todos os estudos de quimioterapia adjuvante envolvem a combinação de quimioterapia baseada ou não em antraciclinas combinada ou não com taxanos (BUZDAR et al., 2005; HORTOBAGYI, 2005; GASPARINI et al., 2007; TIWARI et al., 2016).

Quando a quimioterapia é administrada previamente a cirurgia, o trastuzumabe apresenta uma maior taxa de resposta quando comparada a quimioterapia exclusiva (BUZDAR et al., 2005), ou quando combinado a quimioterapia com paclitaxel (GASPARINI et al., 2007), ou antraciclina e ciclofosfamida (SLAMON et al., 2001).

Em nosso estudo, foi verificado que o tempo médio de sobrevida das pacientes após o diagnóstico e início do tratamento quimioterápico foi superior quando comparado com o tratamento com trastuzumabe e trastuzumabe+quimioterapia, apresentando diferença estatística significativa. No estudo de MARTY e colaboradores que avaliou a sobrevida livre de progressão da doença, ao término do seguimento não foi verificada diferença estatística significativa na comparação da monoterapia com trastuzumabe com a

quimioterapia utilizando o docetaxel (MARTY et al., 2005), e outros trabalhos indicaram que o uso do trastuzumabe como monoterapia no tratamento inicial do câncer de mama HER2 positivo ou em combinação com outros quimioterápicos não confere nenhum benefício em termos de sobrevida (AAPRO, 2001; WILCKEN et al., 2014).

O tratamento quimioterápico do câncer de mama metastático com antraciclina e paclitaxel ou docetaxel em relação ao paclitaxel ou docetaxel em monoterapia quando comparado ao taxano não levou ao aumento na sobrevida dos pacientes (PICCART-GEBHART et al., 2008), mas apresentou uma resposta semelhante aos obtidos em dois ensaios clínicos (SLAMON et al., 2001; MARTY et al., 2005). Aproximadamente 18% dos pacientes com câncer de mama permanecem livres de doença por mais de cinco anos após o tratamento com doxorubicina, e 10% podem permanecer livres de doença por períodos superiores a 20 anos após aplicação de esquemas quimioterápicos baseados em agentes alquilantes (PUSZTAI et al., 1999).

Os principais efeitos adversos verificados neste estudo nas pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratadas com trastuzumabe foram cansaço e pele ressecada. Em pacientes tratadas com trastuzumabe+quimioterapia, foi observado um aumento da incidência de cansaço e dor no corpo; e nas pacientes tratadas com quimioterapia foram descritos cansaço, náusea, vômitos e diarreia. Os efeitos adversos frequentemente relatados pelo uso do trastuzumabe incluem cardiotoxicidade, sendo a frequência de distúrbios cutâneos e cansaço de apenas 4% (DIAS et al., 2016).

Para a associação trastuzumabe + docetaxel ou paclitaxel os sintomas mais comuns são febre, neutropenia, neuropatia e diarreia (WOODWARD et al., 2016). Na utilização de docetaxel + ciclofosfamida no tratamento do câncer de mama são comuns o surgimento de náuseas e vômitos (LLOMBART-CUSSAC et al., 2016). Efeitos adversos associados a quimioterapia como náuseas, vômitos e diarreia são comuns pelo uso de bifosfonados como o ácido zoledrônico (MATHEW, BRUFSKY, 2014), ciclofosfamida (MEATTINI et al., 2015), fluoracil (MATSUSAKA, LENZ, 2015), adriamicina (MASUDA et al., 2015), docetaxel (LLOMBART-CUSSAC, 2016) e paclitaxel (ZHANG et al., 2016). Contudo, isto não impede a utilização destes quimioterápicos, uma vez que isoladamente ou associados, aumentam a sobrevida dos pacientes com câncer de mama (PUSZTAI et al., 1999).

CONCLUSÃO

Foi verificado que o tratamento quimioterápico sem trastuzumabe promoveu o surgimento de um maior número de efeitos adversos, porém associado com o aumento no tempo de sobrevida das pacientes com câncer de mama HER2 positivo.

REFERÊNCIAS

- AAPRO, M.S. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. *Oncologist*. v.6, n.4, p.376-385, 2001.
- ANDERSON, W.F.; et al., Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. v.16, n.10, p.1899-18905, 2006.
- ANDRÉ, S.; TOMÁS, A.R.; FONSECA, R. Carcinoma de mama: determinação da amplificação do HER2 por hibridação in situ de fluorescência (FISH). *Acta Med Port*. v.18, p.417-422, 2005.
- BRANDT, J.; et al., Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol*. v. 13, p. 33, 2015.



- BUZDAR, A.U.; et al., Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* v.23, n.16, p.3676-3685, 2005.
- CARDOSO, F.; et al., ESO-ESMO 2nd International Consensus Guideline for advanced breast cancer (ABC2). *The breast.* v.23, p.489-502, 2014.
- CHIEN, K.R. Herceptin and the heart-a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med.* v.354, n.8, p.789-790, 2006.
- CRONIN, K.A.; et al., Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Cancer Invest.* v.28, n.9, p.963-968, 2010.
- DIAS, A.; et al., Human epidermal growth factor antagonists and cardiotoxicity-A short review of the problem and preventative measures. *Crit Rev Oncol Hematol.* v.104, p.42-51, 2016.
- ELIAS, T.C., et al., Influência de variáveis clínicas na capacidade funcional de mulheres em tratamento quimioterápico, *Esc Anna Nery.* v.19, n.4, p.571-577, 2015.
- GASPARINI, G.; et al., Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* v.101, n.3, p.355-365, 2007.
- HENNEQUIN, C.; et al., Radiotherapy of breast cancer. *Cancer Radiother.* v.20, Suppl:S139-146, 2016.
- HORTOBAGYI, G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* v.353, n.16, p.1734-1736, 2005.
- JEMAL, A.; et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* v.61, p.69-90, 2011.
- JITAWATANARAT, P.; et al., Safety and tolerability of docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab compared to standard trastuzumab-based chemotherapy regimens for early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Breast Cancer.* v.17, n.4, p.356-362, 2014.
- KROCKENBERGER, M.; et al., Good Prognosis! Breast Cancer Update 2016. *MMW Fortschr Med.* v.158, n.11, p.58-62, 2016.
- LEAL, C.; et al., Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol.* v.12, n.2, p.15-22, 2002.
- LLOMBART-CUSSAC, A.; et al., Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with docetaxel and cyclophosphamide in early breast cancer patients and aprepitant efficacy as salvage therapy. Results from the Spanish Breast Cancer Group/2009-02 study. *Eur J Cancer.* v.58, p.122-129, 2016.
- MARTINS, S.J.; YAMAMOTO, C.A. Clinical and economic issues in adjuvant chemotherapy for HER-2 positive breast cancer, *Rev Assoc Med Bras.* v.54, n.6, p.494-499, 2008.
- 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.* v.23, p.4265-4274, 2005.
- MASUDA, N.; et al., Dose response of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving six cycles of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide therapy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* v.23, n.10, p.2891-2898, 2015.

- MATHEW, A.; BRUFSKY, A.M. The use of adjuvant bisphosphonates in the treatment of early-stage breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* v.12, n.11, p.749-756, 2014.
- MATSUSAKA, S.; LENZ, H.J. Pharmacogenomics of fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* v.11, n.5, p.811-821, 2015.
- MAURI, D.; et al., Multiple-treatment meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Nat Cancer Inst.* v.100, p.1780-1781, 2008.
- MEATTINI I.; et al., Aprepitant as prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in anthracyclines and cyclophosphamide-based regimen for adjuvant breast cancer. *Med Oncol.* v.32, n.3, p.80, 2015.
- MILLAR, J.A.; MILLWARD, M.J. Cost effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a lifetime model. *Pharmacoeconomics.* v.25, n.5, p.429-442, 2007.
- MUNOZ, D.F.; XU, C.; PLEVRITIS, S.K. A molecular subtype-specific stochastic simulation model of US breast cancer incidence, survival, and mortality trends from 1975 to 2010. *Med Decis Making.* v.38, Suppl.1, p.89S-98S, 2018.
- ORSOLINI, L.A.; et al., Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso. *Rev Bras Mastol.* v.26, n.1, p.31-36, 2016.
- PERNAS, S.; BARROSO-SOUSA, R.; TOLANEY, S.M. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer.* v.124, n.23, p.4455-4466, 2018.
- PICCART-GEBHART, M.J.; et al., Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* v.353, n.16, p.1661-1672, 2005.
- POLVERINI, A.C.; et al., Time to treatment: measuring quality breast cancer care. *Ann Surg Oncol.* v.23, n.10, p.3392-3402, 2016.
- PUSZTAI, L.; et al., Relapse after complete response to anthracyclines-based combination chemotherapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* v.55, n.1, p.1-8, 1999.
- REINBOLT, R.E.; et al., Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs.* v.31, n.2, p.146-155, 2015.
- ROSA, L.M.; RADUNZ, V. Taxa de sobrevivência na mulher com câncer de mama: estudo de revisão. *Texto Contexto Enferm.* v.21, n.4, p.980-989, 2012.
- RUBIO, I.T.; et al., Variability in breast cancer surgery training across Europe: An ESSO-EUSOMA international surgery. *Eur J Surg Oncol.* v.45, n.4, p.567-572, 2019.
- SANCHES, S.M.; SILVA, J.M.A. Interação entre especialidades: Miocardiopatia dilatada e neoplasia de mama HER2 positiva. *Arq Bras Cardiol* v.94, n.1, p.e11-e15, 2010.
- SERRA, K.P. et al., Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v.36, n.12, p.575-580, 2014.
- SLAMON, D.J.; et al., Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* v.235, p.177-182, 1987.
- SLAMON, D.J.; et al., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* v.344, n.11, p.783-792, 2001.
- TESTA, L.; MANO, M.S. Chemotherapy for breast cancer. *Rev Bras Mastologia.* v.20, n.4, p.190-198, 2011.



TIWARI, S.R.; et al., Retrospective study of the efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab (TCH-P) in nonmetastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* v.158, n.1, p.189-193, 2016.

VERSCHOOR, A.M. et al., Adjuvant systemic therapy in early breast cancer: impact of guideline changes and clinicopathological factors associated with nonadherence at a nation-wide level. *Breast Cancer Res Treat.* v.159, n.2, p.357-365, 2016.

WILCKEN, N.; et al., Systemic treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: a systemic review. *Asia Pac J Clin Oncol.* v.10, Suppl S4, p.1-14, 2014.

WOODWARD. N.; et al., Management of patients treated with pertuzumab in the Australian clinical practice setting. *Asia Pac J Clin Oncol.* v. 12 Suppl 2, p. 5-15, 2016.

ZHANG, P.; et al., Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. *Oncotarget.* v.13, n.37, p.60647-60656, 2016.