



Pertuzumabe e trastuzumabe: os efeitos adversos da terapia alvo do câncer de mama HER2 positivo em mulheres

Izadora Lima da Cruz¹, Letícia Furtado Alves², Gabriel Vitor Ribeiro da Silva³, Cleverson Rodrigues Fernandes⁴.

¹Graduanda da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, campus Formosa-GO. Aluna de Iniciação Científica – PIBIC. E-mail: izadoralcruz@academico.unirv.edu.br

²Graduanda da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, campus Formosa-GO.

³Graduando da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, campus Formosa-GO.

⁴Orientador, Professor Doutor, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, campus Formosa-GO. Email: cleversonfernandes@unirv.edu.br

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

Editores de Seção:

Profa. Dra. Ana Paula Fontana

Prof. Dr. Hidélberto Matos Silva

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob

Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza

Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

Resumo: O câncer de mama metastático, positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), é uma neoplasia maligna da mama que possui um comportamento agressivo com altas taxas de recorrência. No entanto, a tecnologia e o desenvolvimento da terapia alvo com anticorpos monoclonais, trastuzumabe e pertuzumabe, alterou esse cenário, diminuindo consideravelmente as taxas de recaída e prolongando a sobrevida desses pacientes. Essa revisão de literatura sistemática, tem como objetivo compreender os efeitos adversos dos anticorpos monoclonais, pertuzumabe e trastuzumabe, causados no tratamento do câncer de mama HER-2-positivo. Sendo assim, foi realizado uma pesquisa nas bases de dados: PubMed, Embase, Cinahl e Web of Science, por meio de descritores Mesh/Decs e operadores booleanos. Foram selecionados 229 artigos e depois fragmentados em duas etapas: triagem e leitura do texto completo, onde somente 7 publicações se enquadraram nos objetivos do estudo. Os estudos indicam uma variedade de efeitos adversos, incluindo anemia, náuseas, vômitos, neuropatia periférica e distúrbios gastrointestinais. É crucial que os profissionais de saúde estejam cientes desses potenciais efeitos adversos e trabalhem em estreita colaboração com os pacientes para gerenciá-los adequadamente. O tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo é eficaz na redução do risco de recorrência e melhora da sobrevida, mas também está associado a uma variedade de efeitos adversos.

Palavras-Chave: Efeitos Adversos de longa duração. Neoplasias da mama. Pertuzumab. Receptor ErbB-2. Trastuzumab.



Pertuzumab and trastuzumab: the adverse effects of targeted therapy for HER2-positive breast cancer in women

Abstract: *Metastatic breast cancer, positive for the human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), is a malignant neoplasm of the breast that has an aggressive behavior with high recurrence rates. However, the technology and development of target therapy with monoclonal antibodies, trastuzumab and pertuzumab, has changed this scenario, considerably reducing relapse rates and prolonging the survival of these patients. This systematic literature review aims to understand the adverse effects of monoclonal antibodies, pertuzumab and trastuzumab, caused in the treatment of HER-2-positive breast cancer. A search was therefore carried out in the following databases: PubMed, Embase, Cinahl and Web of Science, using Mesh/Decs descriptors and Boolean operators. A total of 229 articles were selected and then fragmented into two stages: screening and reading the full text, where only 7 publications met the objectives of the study. The studies indicate a variety of adverse effects, including anemia, nausea, vomiting, peripheral neuropathy and gastrointestinal disorders. It is crucial that healthcare professionals are aware of these potential adverse effects and work closely with patients to manage them appropriately. Treatment with pertuzumab and trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer is effective in reducing the risk of recurrence and improving survival, but is also associated with a variety of adverse effects.*

Keywords: *Breast cancer. Long-term adverse effects. Pertuzumab. ErbB-2 receptor. Trastuzumab.*

Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea associada a fatores genéticos e ambientais que acomete essencialmente mulheres, sendo o tipo de câncer mais incidente nessa população no Brasil e no mundo. Nesse viés, o câncer de mama metastático, positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), responsável por 20-25% de todos os carcinomas de mama é descrito como incurável devido a seu prognóstico ruim associado a sobrevida em 5 anos de 20% a 30%. Essa neoplasia maligna da mama possui um comportamento agressivo com altas taxas de recorrência (Li, 2022).

Entretanto, a tecnologia e o desenvolvimento da terapia alvo com anticorpos monoclonais, trastuzumabe e pertuzumabe, alterou esse cenário, diminuindo consideravelmente as taxas de recaída e prolongando a sobrevida de pacientes com essa doença metastática uma vez que o foco do tratamento nesta fase é o controle da doença e a manutenção da qualidade de vida do paciente. O trastuzumabe e pertuzumabe são drogas monoclonais anti-HER-2 que atuam em dois domínios diferentes de HER-2 e inibem sinergicamente a evolução do câncer de mama HER-2-positivo (Celik, 2022).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde, em 2017, o serviço de saúde pública brasileiro, Sistema Único de Saúde (SUS), introduziu como tratamento para câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado (estádio III) em primeira linha, o trastuzumabe. Esse evento marcou o progresso no tratamento do câncer mamário de subtipo HER2+, após esforços de diversos profissionais da saúde para inclusão desse importante medicamento no SUS, e como consequência desse atraso por muitos anos, milhares de mulheres deixaram de se beneficiar com essa medicação (Dormann, 2020; Nader-marta, 2022).

Portanto, este estudo tem como objetivo compreender os efeitos adversos dos anticorpos monoclonais, pertuzumabe e trastuzumabe, causados no tratamento do câncer de mama HER-2-positivo com base na literatura atualmente disponível sobre o tema, já que as informações sobre esse assunto ainda são muito escassas. Dessa forma, é necessário obter mais dados com o intuito de fornecer aos pacientes um acesso maior aos tratamentos mais adequados para manter sob controle esse câncer.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática protocolada na Open Science Journal (OSF) (https://osf.io/uh638/?view_only=2ae562a8201c4fd5a0543cede7ab49e1), realizada conforme as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). A pergunta foi elaborada usando a estratégia PICO: "Nos pacientes com câncer de mama HER-2-positivo, qual é o impacto dos efeitos adversos associados ao uso do bloqueio duplo com trastuzumabe e pertuzumabe?". Os descritores Mesh/Decs incluíram "neoplasias da mama", "receptor erbb-2", "trastuzumab", "pertuzumab" e "efeitos adversos de longa duração". As referências foram buscadas nas bases de dados: PubMed, Embase, Cinahl e Web of Science, usando operadores booleanos "OR" e "AND". Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2023 em português e inglês. Um total de 7 artigos foi selecionado após a triagem de 229 estudos. Os critérios de exclusão foram definidos com base na relevância e no período de estudo. Os artigos selecionados foram padronizados quanto às características dos estudos, da população, dos métodos de coleta de dados e dos efeitos adversos.

Resultados e Discussão

Foram identificados 229 artigos. Após análise dos títulos, 55 foram selecionados para análise de resumos, dos quais 32 foram excluídos. Na segunda fase, 5 foram excluídos por duplicidade e 11 por não atenderem aos critérios. A revisão resultou em 7 artigos incluídos, detalhados na Tabela 1 e na Figura 1.

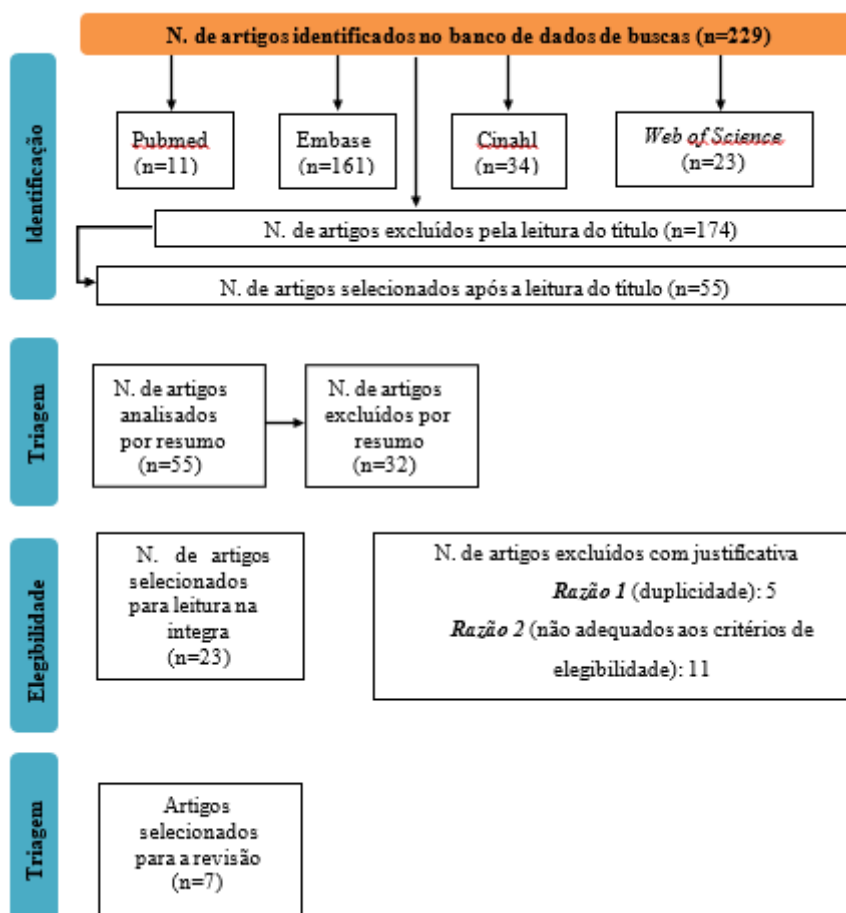


Figura 1 - Fluxograma de pesquisa bibliográfica

Fonte: Elaborado pelos autores seguindo as orientações do PRISMA de Page *et al.* (2023)



Tabela 1 – Estudos sobre efeitos adversos da terapia alvo do câncer de mama HER2 positivo

Autor/Ano	Metodologia	Amostra	Efeitos Adversos
Ayres et al./2015	Coorte retrospectivo	79 pacientes	A incidência de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe desenvolveu-se em 26 (32,9%) pacientes
Moey et al./2018	Coorte retrospectivo	128 pacientes	11% apresentaram redução da Fração de Ejeção (FE), resultando na interrupção do tratamento com trastuzumabe.
Lavasani et. al./2023	Ensaio Clínico	45 pacientes	Efeitos adversos (EAs) de grau (G) 3 (≥ 2 pacientes) incluíram 7/45 (16%) dos pacientes com hipertensão; 4/45 (9%) com anemia; e 2/45 (4%) com diarreia, enzimas hepáticas elevadas, fadiga ou erupção cutânea. Os EAs do G4 incluíram 1/45 (2%) dispneia. Os EAs de interesse incluíram um (2%) distúrbio cardíaco do G3 e 26 (58%) do G1 e oito (18%) do G2 neuropatia periférica induzida por quimioterapia. Não foi relatada neutropenia febril.
Zhou M et al./2022	Coorte multicêntrico retrospectivo	188 pacientes	A anemia foi o evento adverso mais comum (63,4%) e o evento adverso de grau 3-4 mais comum foi náusea e vômito (8,5%). Os EAs comuns incluíram anemia, náuseas e vômitos, perda de cabelo, fadiga, neutropenia, transaminite, diarreia, trombocitopenia, alteração na função cardíaca, erupção cutânea, neutropenia febril e alergia a medicamentos, entre os quais a anemia foi o EA mais comum.
González-Santiago et al./2020	Retrospectivo multicêntrico	243 pacientes	Toxicidades de grau 3 e 4 foram relatadas em 33 (18,2%) e 12 (6,6%) pacientes, respectivamente. Nenhuma toxicidade levando à morte foi relatada
Hall et al./2019	Coorte retrospectivo	78 pacientes	Em relação a toxicidade: a fração de ejeção não diminuiu além de 10% da linha de base em nenhum paciente. Ocorreu diarreia em 74% dos casos e toxicidade CTCAE grau 3-4 ocorrendo em >2% dos pacientes: diarreia, fadiga e infecção.
Lima Cavalcanti et al./2017	Retrospectivo, quantitativo e descritivo	24 pacientes	3 pacientes (12,5%) apresentaram cardiotoxicidade; 1 paciente apresentou (4,6%) tromboembolismo pulmonar; 1 paciente apresentou (4,6%) disúria; 1 paciente apresentou (4,6%) constipação; 1 paciente apresentou (4,6%); 1 paciente apresentou (4,6%) dor abdominal; 1 paciente apresentou (4,6%) náusea; 1 paciente apresentou (4,6%) odinofagia

Fonte: Autores seguindo o padrão das Diretrizes Metodológicas (2021)

Os resultados desses estudos fornecem uma visão abrangente dos efeitos adversos associados ao tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer. A cardiotoxicidade é uma preocupação significativa, com uma taxa de incidência variando entre 12,5% e 32,9%. Isso ressalta a importância de monitorar de perto a função cardíaca dos pacientes durante o tratamento com trastuzumabe e considerar estratégias para mitigar a cardiotoxicidade, garantindo que os benefícios do tratamento superem os riscos (Pagnotta *et al.*, 2022)

Além disso, os estudos indicam uma variedade de outros efeitos adversos, incluindo anemia, náuseas, vômitos, neuropatia periférica e distúrbios gastrointestinais. É crucial que os profissionais de saúde estejam cientes desses potenciais efeitos adversos e trabalhem em estreita colaboração com os pacientes para gerenciá-los adequadamente. A identificação precoce e o tratamento dos efeitos adversos podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento (Foldi *et al.*, 2018).

É notável que nenhum dos estudos relatou toxicidades que resultaram em morte, o que é encorajador. No entanto, a presença de toxicidades de Grau 3 e 4 em alguns pacientes destaca a necessidade de uma vigilância constante e de uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe para cada paciente individualmente. Em última análise, esses estudos ressaltam a complexidade do tratamento do câncer e a importância de uma



abordagem personalizada para otimizar os resultados clínicos e minimizar os efeitos adversos (Kyriazoglou *et al.*, 2022).

Conclusão

Em conclusão, os estudos analisados revelam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo é eficaz na redução do risco de recorrência e melhora da sobrevida, mas também está associado a uma variedade de efeitos adversos. Entre esses efeitos, a cardiotoxicidade é uma preocupação destacada, exigindo monitoramento rigoroso da função cardíaca durante o tratamento. Além disso, outros efeitos adversos, como anemia, distúrbios gastrointestinais e neuropatia periférica, também são observados e devem ser gerenciados adequadamente para otimizar a qualidade de vida dos pacientes. Em última análise, a decisão de utilizar pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo deve ser individualizada, equilibrando os benefícios clínicos com os riscos potenciais, com a prioridade de oferecer um tratamento eficaz e seguro.

Agradecimentos

Sou imensamente grata à Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica UniRV-PIBIC pelo apoio fundamental que têm proporcionado à minha jornada acadêmica.

Referências Bibliográficas

- AYRES, L. R. *et al.* "Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital." **International journal of clinical pharmacy** vol. 37,2 (2015): 365-72. doi:10.1007/s11096-015-0070-y.
- CELIK, A. *et al.* First-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Dual Blockade Including Biosimilar Trastuzumab (SB3): Population-Based Real-World Data From the DBCG. **Breast Cancer (Auckl)**. 2022 Mar 24;16:11782234221086992.
- DORMANN, C. "Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Current Treatment Standards and Future Perspectives." **Breast care (Basel, Switzerland)** vol. 15,6 (2020): 570-578. doi:10.1159/000512328
- FOLDI, J. *et al.* "Single-arm, neoadjuvant, phase II trial of pertuzumab and trastuzumab administered concomitantly with weekly paclitaxel followed by 5-fluoruracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) for stage I-III HER2-positive breast cancer." **Breast cancer research and treatment** vol. 169,2 (2018): 333-340. doi:10.1007/s10549-017-4653-2.
- GONZÁLEZ-SANTIAGO, S. *et al.* "Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study)." **Breast cancer research and treatment** vol. 184,2 (2020): 469-479. doi:10.1007/s10549-020-05866-1.
- HALL, B. J. *et al.* Real-world evidence regarding the efficacy and toxicity of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab in the management of HER2-positive early-breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**.vol. 37 (2019). Doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e1210.
- KYRIAZOGLU, A. *et al.* "Immunotherapy in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review." **Breast care (Basel, Switzerland)** vol. 17,1 (2022): 63-70. doi:10.1159/000514860.
- LAVASANI, S. M. *et al.* "Phase 2 prospective open label study of neoadjuvant nab-paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive primary breast cancer." **Cancer** vol. 129,5 (2023): 740-749. doi:10.1002/cncr.34589.

LI, F. *et al.* Association of HER-2/CEP17 Ratio and HER-2 Copy Number With pCR Rate in HER-2-Positive Breast Cancer After Dual-Target Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. **Front Oncol.** 2022 Mar 4;12:819818.

LIMA CAVALCANTI, I. D.; CABRAL, A. G. S.; SANTOS, R. J. D. Reações adversas ao uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo. **Ars Pharmaceutica** . 58 (4), 171-174, 2017.

MOEY, Melissa; LILES, Darla K.; CARABELLO, Blase. Retrospective Analysis of Cardiac Medications in the Prevention of Cardiotoxicity in Trastuzumab-Treated HER2 Positive Breast Cancer Patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 11S, p. A694-A694, 2018.

NADER-MARTA, G. *et al.* How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. **ESMO open** vol. 7,1 (2022): 100343. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100343

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, 46, e 112, 2023.

PAGNOTTA N., Rea E., Ferrante F. *et al.* 5PSQ-092 Treatment of metastatic HER2+ breast cancer: use of trastuzumab biosimilars in combination with pertuzumab. **European Journal of Hospital Pharmacy**, 29:A149, 2022.

ZHOU, M. *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab in combination with chemotherapy regimen in Chinese patients with HER2-positive early breast cancer: a real-world retrospective multi-center cohort study. **Ann Transl Med.** 2022;10(24):1387. doi:10.21037/atm-22-6054