

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**

**BEATRIZ FUGOLIN BIOLCATI**

**TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER2-POSITIVO:  
APLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

**CAMPINAS**

**2025**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
BEATRIZ FUGOLIN BIOLCATI**

**TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER2-POSITIVO:  
APLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Biológicas da Escola de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, como exigência para obtenção do grau de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Ventura Lovato

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Beatriz Rossetti Santos.

**CAMPINAS**

**2025**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
BEATRIZ FUGOLIN BIOLCATI**

**TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER2-POSITIVO:  
APLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em 04 de novembro de 2025  
pela comissão examinadora:



---

Prof. Dr. Diogo Ventura Lovato  
Orientador e presidente da comissão  
examinadora.  
Pontifícia Universidade Católica de  
Campinas.

---

Profa. Dra. Ana Beatriz Rossetti Santos  
Pontifícia Universidade Católica de  
Campinas.

---

Profa. Dra. Giovanna Rosa Degasperi  
Universidade Estadual de Campinas

---

**CAMPINAS  
2025**

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe, Luciana Fugolin, por me criar e ensinar com tanto amor, por me amparar e compreender, e por estar sempre ao meu lado, especialmente nos períodos mais difíceis.

Aos meus melhores amigos, Alyx Freitas e Gabriel Prudêncio, pelo apoio incondicional e por serem, cada um à sua maneira, grandes fontes de inspiração.

Ao meu namorado, Paulo Eduardo Lecci, por me acolher nos momentos mais desafiadores, pela paciência, pelo companheirismo e pelos tantos momentos bons que tornaram esta caminhada mais leve.

Aos meus sogros, Ítalo Pinto e Marília Lecci, pela forma carinhosa com que me receberam na família, pelas risadas, pelos incentivos e pela agradável companhia.

Ao meu orientador, Diogo Ventura Lovato, pelo direcionamento e sabedoria.

À minha coorientadora, Ana Beatriz Rossetti Santos, pelas contribuições valiosas, pelo incentivo constante e, sobretudo, por me inspirar na escolha do tema que deu origem a este trabalho.

A todos os professores que, ao longo da minha trajetória, compartilharam seus conhecimentos e contribuíram para a minha formação.

E, por fim, à Borislav Slavov e Christopher Larkin, por criarem as trilhas sonoras que acompanharam a escrita deste TCC.

## RESUMO

O câncer de mama HER2-positivo caracteriza-se pela amplificação do gene ERBB2 e consequente superexpressão do receptor HER2, fenômeno associado a maior agressividade tumoral, maior risco de recidiva e pior prognóstico clínico em comparação a outros subtipos de câncer de mama. Este Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo revisar, de forma crítica e integrada, a aplicação terapêutica do anticorpo monoclonal humanizado trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, articulando fundamentos de biologia molecular, biotecnologia e prática clínica. Para isso, o estudo aprofunda a biologia do receptor HER2 e seus mecanismos de ativação de vias de sinalização oncogênicas, descreve o desenvolvimento biotecnológico do trastuzumabe a partir da engenharia genética de anticorpos monoclonais e detalha seus mecanismos de ação, incluindo bloqueio da dimerização de HER2, inibição de vias intracelulares proliferativas e indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Metodologicamente, foi realizada uma revisão bibliográfica sistematizada em bases como BVS, PubMed e Google Scholar, contemplando artigos publicados entre 2000 e 2025, documentos técnico-científicos e diretrizes clínicas, com foco em eficácia, segurança, mecanismos de resistência e perspectivas terapêuticas relacionadas ao uso do trastuzumabe em diferentes contextos (neoadjuvante, adjuvante e metastático). O trabalho discute, ainda, limitações importantes da terapia, como resistência tumoral primária e adquirida, cardiotoxicidade e desafios de incorporação no Sistema Único de Saúde, além de abordar estratégias emergentes para otimização da resposta terapêutica, incluindo combinações com outros agentes anti-HER2, anticorpos conjugados a drogas e imunoterapias, reforçando o papel do trastuzumabe como marco na medicina personalizada e como modelo de terapia-alvo no câncer de mama HER2-positivo.

Palavras-chave: câncer de mama, HER2 positivo, trastuzumabe, anticorpos monoclonais, terapia alvo, resistência, imunoterapia.

## **ABSTRACT**

HER2-positive breast cancer is characterized by ERBB2 gene amplification and consequent HER2 receptor overexpression, a phenomenon associated with greater tumor aggressiveness, higher risk of recurrence, and worse clinical prognosis compared with other breast cancer subtypes. This undergraduate thesis aims to critically and integratively review the therapeutic application of the humanized monoclonal antibody trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer, articulating the foundations of molecular biology, biotechnology, and clinical practice. To this end, the study deepens the understanding of HER2 receptor biology and its mechanisms of activation of oncogenic signaling pathways, describes the biotechnological development of trastuzumab through genetic engineering of monoclonal antibodies, and details its mechanisms of action, including blockade of HER2 dimerization, inhibition of proliferative intracellular signaling, and induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity. Methodologically, a systematized literature review was conducted in databases such as BVS, PubMed, and Google Scholar, covering articles published between 2000 and 2025, technical-scientific documents, and clinical guidelines, with a focus on efficacy, safety, resistance mechanisms, and therapeutic perspectives related to the use of trastuzumab in different settings (neoadjuvant, adjuvant, and metastatic). The thesis also discusses important limitations of this therapy, such as primary and acquired tumor resistance, cardiotoxicity, and challenges to its incorporation into the Brazilian Unified Health System, as well as emerging strategies to optimize therapeutic response, including combinations with other anti-HER2 agents, antibody–drug conjugates, and immunotherapies, reinforcing the role of trastuzumab as a milestone in personalized medicine and as a model of targeted therapy in HER2-positive breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, HER2 positive, trastuzumab, monoclonal antibodies, targeted therapy, resistance, immunotherapy.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama. Adaptado de Miranda (2020) .....	17
--	----

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

HER: *Human Epidermal Growth Factor Receptor*

HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

mAb: *Monoclonal Antibody*

Fc: Fragmento Cristalizável

Ig: Imunoglobulinas

Fab: Fragmento de Ligação do Antígeno

## SUMÁRIO

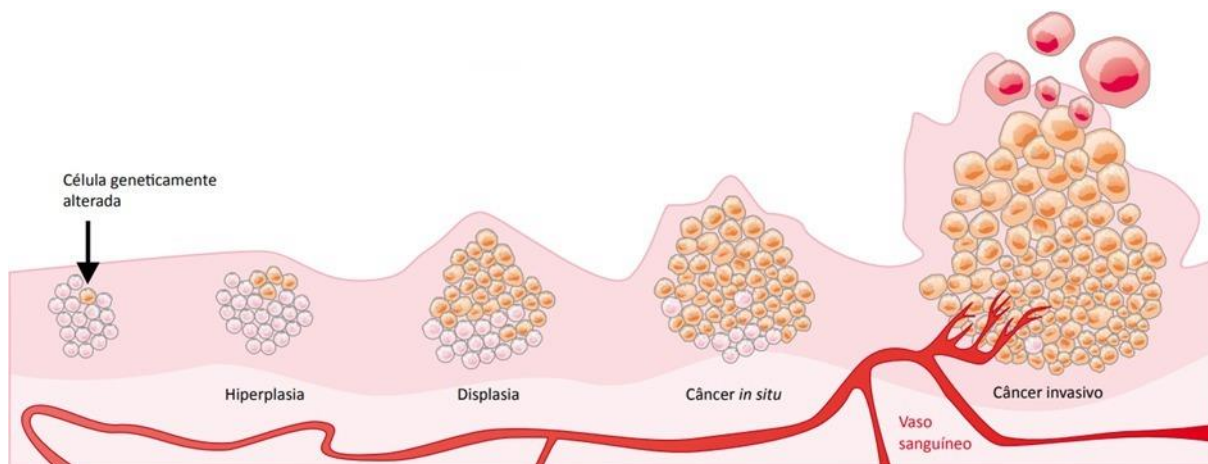
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
2.1 Objetivos Específicos.....	20
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
<b>4. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>23</b>
4.1 O câncer de mama HER2-positivo.....	23
4.2 Anticorpos monoclonais e engenharia genética.....	26
4.3 Mecanismo de ação e eficácia do trastuzumabe no câncer de mama HER2-positivo.....	29
4.4 Perspectivas, desafios e avanços terapêuticos relacionados ao trastuzumabe...	32
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônica multicausal que pode se manifestar em diversas regiões anatômicas, apresentando múltiplos tipos morfológicos, inclusive em uma mesma região anatômica. Sua principal característica é a divisão celular desregulada, que culmina na formação de tumores, o que o diferencia de processos fisiológicos como a hiperplasia, metaplasia e displasia, que envolvem a proliferação celular controlada e ordenada. Estima-se que entre 5% e 10% das neoplasias malignas derivem da herança genética relacionada à predisposição ao câncer, enquanto a maior parte surge devido ao acúmulo de danos ao material genético ao longo da vida, provocados por agentes físicos, químicos ou biológicos (*AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007*).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022), as células neoplásicas apresentam divisão acelerada e proliferam formando tumores, que podem crescer localmente ou disseminar-se para regiões distantes do corpo por meio de metástases, processo definido pela ausência de continuidade anatômica e independência do tumor primário. Tal invasão e destruição de tecidos vizinhos caracterizam o comportamento maligno da doença (Figura 1).

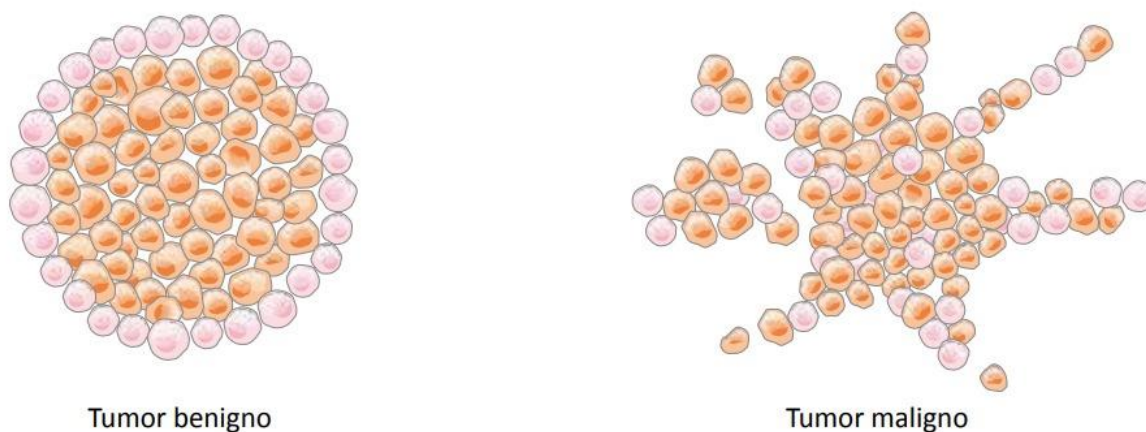


**Figura 1.** Tipos de crescimento celular. Ilustração de Mariana F. Teles, (INCA, 2011).

O estudo das neoplasias apresenta, em sua fase inicial, uma complexidade significativa, uma vez que a definição convencional desses processos tumorais se baseia predominantemente em características morfológicas e anatômicas. O comportamento biológico dos tumores é classificado em três categorias principais: benignos, limítrofes (ou *borderline*), termo utilizado para designar neoplasias com características entre benignas e malignas e os tumores malignos, cada um

apresentando especificidades quanto à proliferação celular e à interação com os tecidos circundantes.

Os tumores benignos distinguem-se pela divisão celular lenta e relativamente controlada, o que favorece a formação de uma pseudocápsula fibrosa, uma barreira natural que separa o tumor do tecido saudável adjacente, facilitando sua identificação e remoção cirúrgica, de forma que o tratamento é geralmente mais simples e eficaz. Contrariamente, os tumores malignos caracterizam-se pelo crescimento rápido, desordenado e infiltrativo, que compromete os tecidos ao redor, sem formação de barreira ou pseudocápsula, o que reflete seu grau de agressividade e dificulta o manejo clínico (Figura 2) (INCA, 2022).



**Figura 2.** Diferenças entre tipos de tumores. Ilustração de Mariana F. Teles (INCA, 2011).

O câncer representa um dos maiores desafios da saúde pública mundial, com aumento de aproximadamente 20% na incidência global na última década, tendo projeções alarmantes indicativas de mais de 25 milhões de novos casos anuais até 2030. Esse crescimento expressivo de incidência acarreta a necessidade urgente de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento. Ferramentas como a estimativa e vigilância epidemiológica são essenciais para orientar políticas públicas, otimizar a alocação de recursos e criar programas de controle eficientes. Nesse cenário, o câncer de mama entre as mulheres e o câncer de próstata entre os homens são os tumores mais prevalentes, correspondendo juntos a cerca de 15% dos casos novos (SANTOS *et al.*, 2023).

O câncer de mama é atualmente a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, ficando atrás apenas dos cânceres de pele do tipo não melanoma. Conforme a IARC (*International Agency for Research on Cancer*), durante a pandemia

da Covid-19, o câncer de mama permaneceu como o tipo mais frequentemente identificado, totalizando cerca de 2,2 milhões de casos e sendo responsável por aproximadamente 684 mil óbitos em âmbito mundial (SHUNG; FERLAY; SIEGEL *et al.*, 2021).

No contexto brasileiro, o INCA (2022) estima cerca de 74 mil novos casos anuais para o triênio 2023-2025, enquanto globalmente, no ano de 2022, foram registrados aproximadamente 2,3 milhões de diagnósticos e 670 mil mortes atribuídas à doença (OMS, 2024). Essa neoplasia pode acometer mulheres a partir da puberdade em todos os contextos socioeconômicos e geográficos, embora sua frequência aumente com a idade, sendo mais comum a partir dos 50 anos. Entretanto, observa-se um crescimento preocupante na incidência entre mulheres jovens, que usualmente apresentam tumores com características biológicas mais agressivas, associadas a maior mortalidade, o que pode ser parcialmente explicado pela detecção tardia em razão da ausência de rastreamento sistemático nessa faixa etária (GAO *et al.*, 2022). Apesar de raro, o câncer de mama masculino corresponde a cerca de 1% dos casos, onde, mesmo com uma baixa incidência, o diagnóstico tardio comum nessa população contribui para um percentual elevado de mortalidade, evidenciando a necessidade de maior conscientização sobre o câncer de mama masculino (INCA, 2019).

No contexto das alterações mamárias, os nódulos são alterações palpáveis e visíveis caracterizadas como espessamentos ou massas no tecido mamário. Eles, na maioria das vezes, são benignos e não possuem potencial de invadir tecidos nem gerar metástases, o que, embora gere menor preocupação imediata, demanda acompanhamento médico criterioso, pois alguns tipos de nódulos benignos elevam o risco de desenvolvimento posterior do câncer de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2025). Assim, compreender as diferenças na biologia e estrutura dessas lesões é crucial para o correto diagnóstico, prognóstico e estabelecimento de condutas terapêuticas individualizadas.

Este cenário geral do câncer de mama destaca a relevância da existência de políticas públicas estruturadas e ações efetivas de detecção precoce de câncer de mama, tratamento e acompanhamento, além da necessidade de investigação aprofundada sobre os determinantes regionais, especialmente nas regiões Sul e Sudeste, onde a incidência entre as mulheres é a mais elevada.

O câncer de mama é resultado de uma complexa interação de múltiplos eventos biológicos que se iniciam em níveis moleculares, progredindo para alterações genéticas, cromossômicas, celulares e finalmente sistêmicas. Nem todas as etapas de progressão da doença são plenamente conhecidas ou facilmente identificáveis por meio dos recursos diagnósticos disponíveis, refletindo em uma variabilidade na velocidade e intensidade com que as neoplasias evoluem.

Ademais, o câncer de mama é uma doença multifatorial cujo desenvolvimento está associado a diversos fatores de risco que englobam características como idade, sexo, história genética familiar e fatores hormonais, onde cerca de metade dos casos da neoplasia ocorre em mulheres sem fatores de risco identificáveis além do sexo (feminino) e da idade (acima de 40 anos) (OMS, 2024). Dentre a gama de fatores, destacam-se os fatores endócrinos, como a menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, gestação tardia, uso de contraceptivos hormonais e terapia de reposição hormonal após a menopausa, que aumentam a exposição ao estrogênio. Por outro lado, também compõem esse grupo, hábitos e fatores ambientais como obesidade, sedentarismo, consumo de álcool, exposição a radiações ionizantes e agentes químicos (UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL, 2020; INCA, 2024; FRAZÃO *et al.*, 2024; GARCIA-SANCHA *et al.*, 2025). Embora o tabagismo tenha sido estudado exaustivamente, a associação com câncer de mama permanece fraca e sugestiva, carecendo de evidência conclusiva (DROPE *et al.*, 2018; JEMAL *et al.*, 2019).

Além disso, agentes ambientais como agrotóxicos, benzenos, dioxinas, compostos orgânicos voláteis e campos eletromagnéticos de baixa frequência foram associados ao aumento do risco, agindo como disruptores endócrinos e agentes mutagênicos, especialmente em profissões que envolvem trabalho noturno ou contato com solventes, como cabeleireiros, comissários de bordo e profissionais da saúde. O trabalho noturno interfere na produção de melatonina, um importante modulador hormonal, configurando um fator relevante para o risco do câncer (FENGA, 2016; ENGEL *et al.*, 2018; INCA, 2024; BARROS *et al.*, 2025). A redução da melatonina, especialmente por conta de luz artificial durante o trabalho noturno, pode levar a um aumento da atividade estrogênica, já que a melatonina normalmente exerce efeito inibitório sobre a produção de estrogênio. O excesso de estrogênio está relacionado ao risco aumentado de câncer de mama por promover proliferação de células

mamárias e induzir mutações genéticas. Além disso, a melatonina desempenha papel na regulação do sistema imune e possui efeito antiproliferativo direto sobre células tumorais de mama. (MOTHAVER *et al.*, 2025).

A complexidade do câncer de mama se reflete no fato de que muitos dos casos diagnosticados ocorrem em mulheres sem fatores de risco identificáveis, o que evidencia a existência de mecanismos ainda pouco compreendidos na patogênese da doença. Essa ausência de fatores claramente associados ressalta a importância de aprofundar a investigação sobre os processos biológicos envolvidos, bem como a necessidade de estratégias de vigilância que não dependam exclusivamente da presença de fatores de risco clássicos (INCA, 2022).

As limitações de algumas abordagens para detecção precoce do câncer de mama reforçam a necessidade constante de pesquisa para aprimorar métodos preventivos e diagnósticos. Nesse contexto, ainda no âmbito da prevenção e diagnóstico, a densidade mamária prejudica a detecção precoce, pois maior conteúdo glandular dificulta a visualização de lesões em exames de imagem, favorecendo diagnósticos tardios e maus prognósticos (INCA, 2022). Técnicas diagnósticas mais precisas e personalizadas garantem um acompanhamento mais efetivo e precoce dessas pacientes. Além dos fatores ambientais e comportamentais, a predisposição genética possui papel importante, com mutações em genes como BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, BARD1, ATM, RAD51C/D e TP53 relacionadas em 5 a 10% dos casos, especialmente em pacientes com histórico familiar (ADAMI *et al.*, 2008; BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM, 2021).

O câncer de mama apresenta heterogeneidade biológica, sendo classificado em subtipos moleculares que influenciam o prognóstico e a resposta terapêutica. Estes perfis são definidos pela análise imuno-histoquímica e genética, considerando a expressão de receptores hormonais (ER, PR), e a amplificação ou superexpressão do receptor HER2. O ano de 2017 marcou três décadas desde a identificação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) como participante da patogênese do câncer de mama. Entre os subtipos tumorais, destaca-se o HER2-positivo (Tabela 1), que representa cerca de 20% dos casos e se caracteriza pela superexpressão desse receptor. Tal condição está associada a um comportamento mais agressivo do tumor, maior risco de recidiva e pior prognóstico em termos de sobrevida (SILVA *et al.*, 2025). Além dos subtipos

<b>Subtipo molecular</b>	<b>Padrão de Imuno marcação</b>
<b>Luminal A</b>	RE e/ou RP positivos e HER2 negativos
<b>Luminal B</b>	RE e/ou RP positivo (s) e HER2 positivo
<b>Superexpressão de HER2</b>	RE e PR negativos e HER2 positivo
<b>Basal símile (basaloide)</b>	RE, RP, e HER2 negativos, CK 5/6 positivo e/ou EGFR positivo
<b>Normal símile (penta-negativo não basaloide)</b>	ER, RP HER2, CK 5/6 e EGFR negativos

**Tabela 1.** Classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama. Tabela adaptada de Miranda (2020).

Os subtipos moleculares do câncer de mama são classificados principalmente em luminais A e B, basais, HER2-positivo e normal. Os luminais A e B são caracterizados pela expressão de receptores hormonais e das citoqueratinas luminais 8 e 18. O subtipo basal, também conhecido como câncer de mama triplo-negativo (TNBC), geralmente não apresenta expressão dos receptores de estrogênio (ER), de progesterona nem do HER2. Já o subtipo HER2-positivo exibe superexpressão da proteína HER2. Os receptores da família HER desempenham papel fundamental no desenvolvimento de vários tipos de câncer humano, especialmente o câncer de mama. A superativação desses receptores ocorre principalmente devido à amplificação do gene HER, mas também pode resultar do truncamento do seu domínio extracelular, mutações no domínio da quinase ou pela coexpressão de seus ligantes. Essa superativação promove a progressão tumoral, estimulando a proliferação celular e outros processos oncogênicos.

O gene ERBB2 (HER2), receptor de tirosina quinase que controla a proteína na superfície da célula, em quantidades normais, é responsável pela duplicação e crescimento das células epiteliais. Quando mutado, aumenta a produção da proteína HER2, ou seja, sofre amplificação (aumento do número de cópias gênicas) ou a proteína apresenta superexpressão (níveis anormalmente elevados), ocorre um crescimento celular desregulado, que favorece a formação de tumores, caracterizando o câncer de mama HER2-positivo. Portanto, um marcador importante é o oncogene c-erbB-2 que determina a produção da proteína HER. Um oncogene é o gene mutado que pode causar câncer. O câncer de mama HER2 positivo está relacionado à maior

agressividade, pior prognóstico e, conseqüentemente, maior número de óbitos (CASTRO, OLIVEIRA & UETA, 2019).

O receptor HER2 tem sido um alvo central na terapia do câncer de mama HER2-positivo, com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanizados, como o trastuzumabe, que se ligam especificamente ao domínio extracelular dessa proteína, bloqueando sua sinalização proliferativa e induzindo respostas imunes antitumorais. Esse tipo de imunoterapia passiva, baseada na administração de anticorpos ou moléculas imunológicas prontas produzidas externamente, auxilia o sistema imunológico do paciente no combate ao câncer, diferindo da imunoterapia ativa, que estimula o organismo a produzir sua própria resposta imune. Os anticorpos monoclonais reconhecem alvos específicos nas células tumorais, apresentando como principal vantagem a indução de uma resposta imediata, embora sem gerar memória imunológica duradoura, uma vez que não ativam de forma significativa as células de memória do sistema imune. Tais terapias, frequentemente combinadas à quimioterapia, têm demonstrado reduzir as taxas de recidiva e melhorar a sobrevida das pacientes, representando um avanço paradigmático no tratamento oncológico (CASTRO *et al.*, 2019; ALVES e TREVISAN, 2021; FARIA *et al.*, 2023; VESSONI *et al.*, 2024).

A falta de memória imunológica constitui uma limitação das terapias passivas com anticorpos monoclonais, cujos efeitos permanecem apenas enquanto o fármaco circula no organismo. No entanto, pesquisadores têm desenvolvido estratégias para superar ou contornar esse obstáculo, principalmente através da combinação de terapias passivas e ativas, possibilitando a indução de memória imunológica e respostas mais duradouras. Portanto, a limitação pode ser minimizada, dependendo das estratégias clínicas aplicadas (FARIA *et al.*, 2023; GUIMARÃES *et al.*, 2023; VESSONI *et al.*, 2024; CHIACCHIO, 2024).

A literatura científica sugere que a junção de imunoterapia passiva com abordagens ativas (como vacinas tumorais, CAR-T cells ou inibidores de checkpoints) pode estimular o sistema imunológico do paciente, favorecendo a indução de imunidade de memória e respostas prolongadas. Entre as abordagens ativas, inibidores de checkpoints (anti-PD-1, anti-CTLA-4) bloqueiam mecanismos que normalmente "desligam" a resposta imune, permitindo que linfócitos T permaneçam ativos por mais tempo e possam gerar memória imunológica, especialmente quando

utilizados em conjunto com outras formas de imunoterapia. Terapias celulares adaptativas utilizam células imunes do próprio paciente (CAR T-cells), modificadas para atacar o tumor, podendo induzir memória imunológica se houver ativação prolongada do sistema imune. (Faria *et al.*, 2023; Guimarães *et al.*, 2023; Vessoni *e. al.*, 2024; Chiacchio, 2024).

Pesquisas atuais mostram que a quimioterapia em combinação com anticorpos monoclonais direcionados a HER2, como o trastuzumabe, levou a uma melhora nos resultados clínicos de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, demonstrando melhora a sobrevida global mediana para até 57 meses (Slamon *et al.*, 2001; Swain, *et al.*, 2015; Costa, Soliman & Czerniecki, 2017). Essa melhora foi amplamente creditada ao direcionamento dos anticorpos monoclonais direto ao alvo, HER2, promovendo regulação negativa das vias intracelulares oncogênicas desencadeadas pela ativação de HER2 por meio de homo e heterodimerização na membrana da célula cancerosa (Gagliato *et al.*, 2016).

Esta pesquisa justifica-se pela necessidade premente de sintetizar e analisar criticamente as mais recentes descobertas no arsenal terapêutico contra o câncer de mama HER2-positivo, com base em sua eficácia e mecanismos de ação. Um entendimento profundo desses avanços é fundamental não apenas para a comunidade de pesquisa, que busca identificar novos alvos e combinações, mas também para capacitar profissionais de saúde na linha de frente do cuidado. Ao traduzir descobertas laboratoriais em implicações clínicas, este trabalho visa facilitar a ponte entre a ciência básica e a aplicação clínica, contribuindo com um tratamento mais personalizado e eficaz, que melhore os desfechos clínicos e o bem-estar das pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a aplicação terapêutica do anticorpo monoclonal Trastuzumabe no tratamento do câncer de mama, com foco em sua eficácia e mecanismos de ação.

### **2.1 Objetivos específicos**

i. Investigar a evolução histórica e tecnológica da engenharia genética na produção de anticorpos monoclonais, com enfoque na criação do Trastuzumabe, destacando os avanços científicos que possibilitaram o desenvolvimento de terapias com aplicação no tratamento oncológico, especialmente nos carcinomas mamários.

ii. Caracterizar o perfil molecular do câncer de mama HER2-positivo, ressaltando a superexpressão do receptor HER2, suas implicações patológicas e a correlação com a resposta terapêutica ao Trastuzumabe.

iii. Analisar, a partir da literatura científica atual, o mecanismo de ação do Trastuzumabe, abordando como o fármaco interfere na sinalização do receptor HER2, sua relevância no controle da progressão tumoral e os benefícios e limitações associados ao seu uso clínico.

iv. Discutir as perspectivas para futuras pesquisas que visem otimizar a eficácia do Trastuzumabe e de outras terapias direcionadas, incluindo estratégias para aumento da eficácia do tratamento, redução dos efeitos adversos e promoção de melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

### 3. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sistematizada acerca da aplicação clínica do anticorpo monoclonal Trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo. A pesquisa iniciou-se com a busca e análise de documentos técnicos e científicos que abordam a definição clínica e os aspectos genéticos envolvidos no desenvolvimento das neoplasias mamárias, fundamentando-se em fontes confiáveis, tais como publicações do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Foram investigadas as abordagens terapêuticas específicas relacionadas ao Trastuzumabe, enfocando sua origem biotecnológica, mecanismo molecular de ação e aplicabilidade terapêutica. O levantamento bibliográfico abrangeu artigos científicos publicados entre os anos 2000 e 2025, sem restrição quanto ao idioma, porém com prioridade para publicações em português e inglês.

As bases de dados consultadas incluíram *Google Scholar*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *PubMed*. A busca foi realizada por meio da combinação dos descritores "câncer de mama", "hibridomas", "engenharia genética", "trastuzumabe", "HER2" e "neoplasia", aplicados nos idiomas português e inglês. A seleção dos artigos considerou a relevância científica e atualidade.

## **4. DESENVOLVIMENTO**

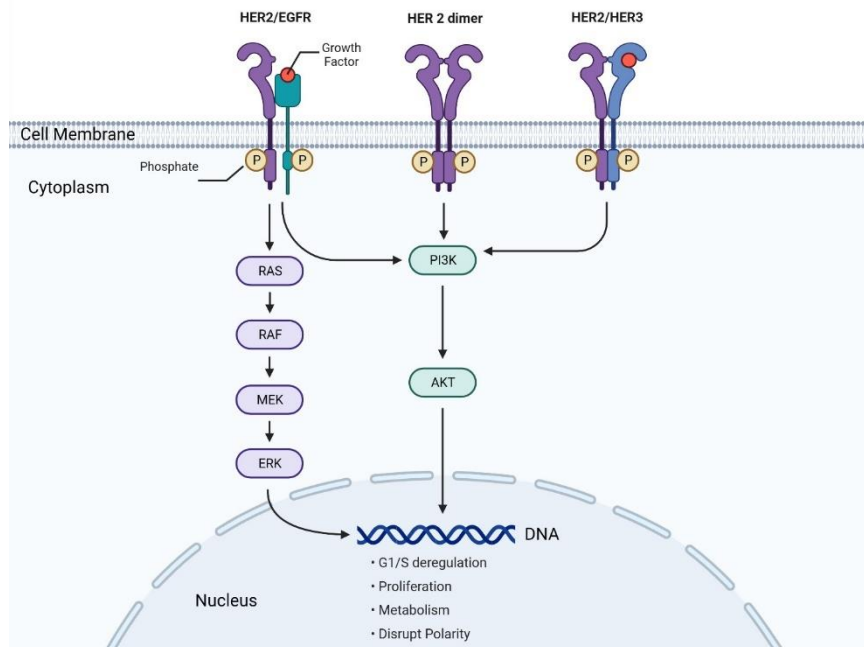
### **4.1 O câncer de mama HER2-positivo**

A maioria dos cânceres de mama depende de duas principais vias para crescer e sobreviver: a via do receptor de estrogênio (ER) e a via do receptor HER2. O gene HER2 (Human Epidermal growth factor receptor 2) está situado no braço longo do cromossomo 17 (17q12) e codifica uma proteína transmembranar pertencente à família dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Em condições normais, o gene HER2 é expresso em níveis controlados, contribuindo para a regulação do crescimento e da diferenciação celular. Entretanto, em determinados casos de câncer de mama, ocorre a amplificação do segmento cromossômico onde o gene está localizado, resultando em múltiplas cópias do gene HER2. Essa amplificação gênica é o principal mecanismo responsável pela superexpressão do receptor HER2 na membrana das células tumorais (FANG, 2023; MISTRI, CONSTANTINO & REGAN, 2012).

Nos tumores classificados como HER2-positivos, o número de cópias do gene pode atingir até cerca de 50, o que corresponde a um aumento de quase 100 vezes em relação às células normais. Conseqüentemente, há uma superprodução da proteína HER2, com a expressão de aproximadamente 2 milhões de receptores na superfície de uma única célula tumoral. Essa superexpressão leva à ativação exacerbada de vias de sinalização intracelular associadas à proliferação, sobrevivência e diferenciação celular, favorecendo o crescimento tumoral e a progressão da doença (FANG, 2023).

A atividade biológica do HER2 está intimamente relacionada à sua capacidade de formar dímeros, que podem ser homodímeros (HER2-HER2) ou heterodímeros com outros membros da família EGFR, como HER3, HER4 e EGFR. Essas interações influenciam a agressividade tumoral: a dimerização entre HER2 e EGFR ativa vias de sinalização ligadas à proliferação e invasão celular; dímeros HER2-HER2 afetam a polaridade celular; e dímeros HER2-HER3 promovem a sobrevivência e o metabolismo das células tumorais. Essas características estão associadas ao fenótipo agressivo da doença (YARDEN & PINES, 2012; LOIBL & GIANNI, 2017). Diferentemente dos outros receptores da família, o HER2 é considerado um correceptor “universal”, pois mesmo sem a presença de um ligante específico, pode se dimerizar com qualquer membro do grupo, desencadeando múltiplas vias de

sinalização intracelular, destacando-se as vias MAPK, envolvida na proliferação e diferenciação celular, e PI3K/Akt, relacionada à sobrevivência celular e resistência à apoptose (MOASSER, 2007; SPECTOR & BLACKWELL, 2009).



**Figura 3.** Via HER2. Adaptado de *HER2 Signaling Pathway* (2020).

A amplificação do gene HER2 resulta em um aumento expressivo na quantidade de receptores HER2 na superfície celular, promovendo a formação excessiva de complexos diméricos, tanto homo quanto heterodímeros, que ativam diversas vias de sinalização intracelular envolvidas na regulação do crescimento, diferenciação e sobrevivência celular (YARDEN, 2001). Esse processo culmina em uma ativação anômala de mecanismos que favorecem o crescimento descontrolado das células e, conseqüentemente, o desenvolvimento de tumores malignos.

Entre os principais complexos formados, os heterodímeros HER2-EGFR desempenham papel central na ativação de cascatas de sinalização que impulsionam a proliferação celular. O aumento na formação desses dímeros interfere no controle dos pontos de checagem do ciclo celular, especialmente nas fases G1 (crescimento celular) e S (síntese de DNA), o que resulta em replicação e divisão celular desreguladas.

Por outro lado, a formação de homodímeros HER2 está associada à ativação de vias que comprometem a polaridade celular, ou seja, a organização espacial e funcional das células epiteliais, condição essencial para a integridade tecidual. A perda dessa polaridade e da adesão entre as células constitui um evento marcante na

transformação maligna de tecidos epiteliais, sendo frequentemente observada em neoplasias invasivas e diretamente relacionada à capacidade metastática das células tumorais (Moasser, 2007; Wodarz & Näthke, 2007).

Além disso, os heterodímeros HER2-HER3 exercem um papel crucial na ativação da via PI3K/Akt, uma das principais rotas de sinalização envolvidas na regulação do metabolismo e da proliferação celular. O aumento desses complexos promove a ativação persistente dessa via, levando à proliferação celular exacerbada e à resistência a sinais apoptóticos, o que contribui para a progressão e agressividade tumoral (Moasser, 2007).

Em 1987, Slamon e colaboradores descobriram que o gene HER2 é amplificado em cerca de 30% dos tumores de câncer de mama, e essa amplificação está significativamente associada a um mau prognóstico para os pacientes. Essa descoberta despertou grande interesse na comunidade científica, pois, apesar da superexpressão da proteína HER2 estar relacionada a um desfecho desfavorável, ela passou a ser vista como um alvo terapêutico promissor para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo (CASTRO, OLIVEIRA & UETA, 2018). Em tecidos mamários normais, a expressão da HER2 é baixa, contudo, em cerca de 20% dos casos de câncer de mama, ocorre amplificação gênica que leva à superexpressão da proteína. Essa superexpressão contribui diretamente para a progressão tumoral, desregulando processos intracelulares essenciais e favorecendo a proliferação exacerbada, resistência à apoptose, crescimento tumoral acelerado e maior potencial metastático (SLAMON *et al.*, 2011; LOIBL & GIANNI, 2017).

Do ponto de vista clínico, o câncer HER2-positivo requer diagnóstico preciso devido ao seu pior prognóstico quando não tratado. No entanto, o surgimento das terapias direcionadas específicas, especialmente o anticorpo monoclonal trastuzumabe, assim como o desenvolvimento contínuo de novas drogas anti-HER2, transformaram o manejo clínico da doença, levando a melhorias significativas na sobrevida global e nas taxas de resposta terapêutica (SWAIN *et al.*, 2015; MODI *et al.*, 2022). O perfil molecular do tumor, obtido pela análise imunohistoquímica dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e progesterona (PR), junto à amplificação de HER2, é fundamental para a classificação dos subtipos tumorais. Essa classificação orienta tanto a escolha terapêutica quanto a avaliação prognóstica, uma vez que o status HER2 positivo, presente em uma parcela expressiva dos casos,

indica um prognóstico desfavorável, porém simultaneamente define a indicação para o uso de terapias alvo específicas (WOLFF *et al.*, 2018; LOIBL & GIANNI, 2017).

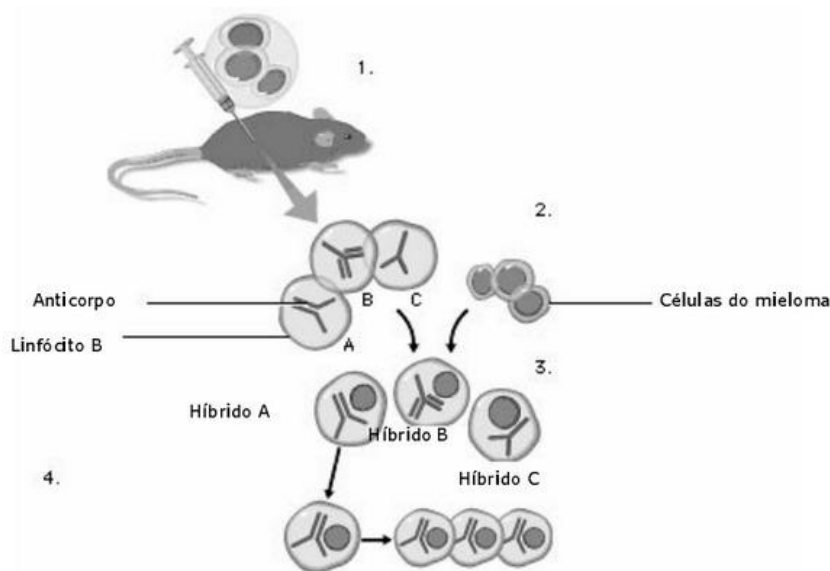
Nos últimos 25 anos, observou-se um avanço expressivo no desenvolvimento de terapias-alvo para o tratamento do câncer de mama, as quais atuam especificamente na inibição das vias moleculares responsáveis pelo crescimento, proliferação e sobrevivência das células tumorais (Figura 2). Esse progresso foi particularmente marcante nos casos de câncer de mama HER2-positivo (HER2+), nos quais a superexpressão do receptor HER2 favorece um comportamento tumoral mais agressivo. A introdução de fármacos projetados para reconhecer e bloquear esses receptores superexpressos revolucionou o manejo clínico dessa neoplasia, tornando as terapias anti-HER2 um pilar essencial no tratamento de primeira linha para esses pacientes (FANG, 2023).

Além disso, a associação entre terapias direcionadas ao HER2 e agentes quimioterápicos tradicionais demonstrou proporcionar benefícios clínicos substanciais, como maior taxa de resposta tumoral e aumento da sobrevida global e livre de progressão. Apesar desses resultados promissores, é fundamental destacar que tais medicamentos não estão isentos de limitações, sendo a cardiotoxicidade um dos efeitos adversos mais relevantes e frequentemente relatados. Atualmente, os agentes terapêuticos anti-HER2 podem ser agrupados em três principais categorias, de acordo com seu mecanismo de ação. Anticorpos monoclonais, que se ligam ao domínio extracelular do receptor HER2, conjugados anticorpo-droga, que combinam a especificidade dos anticorpos com o efeito citotóxico de agentes quimioterápicos e inibidores de tirosina quinase, que bloqueiam a atividade enzimática intracelular associada à sinalização proliferativa mediada pelo HER2 (JACOBS *et al.*, 2022). Dentre as diferentes categorias, os anticorpos monoclonais destacam-se como um importante mecanismo estudado na engenharia genética há várias décadas. Esses agentes apresentam especificidades para antígenos de interesse, atuando de forma direcionada sobre o alvo e preservando tecidos saudáveis.

#### **4.2 Anticorpos monoclonais e a engenharia genética**

O marco inicial na produção de anticorpos monoclonais ocorreu em 1975, com a técnica dos hibridomas desenvolvida por Köhler e Milstein (Figura 4). Essa técnica consiste na fusão de linfócitos B produtores de anticorpos com células de mieloma,

gerando linhas celulares imortais capazes de produzir em cultura anticorpos idênticos específicos para um antígeno (SHEPARD *et al.*, 2017). Os primeiros mAbs eram de origem murina (camundongos), apresentando limitações clínicas como imunogenicidade elevada, meia-vida curta e baixa afinidade aos receptores Fc humanos, o que limitava sua eficácia e segurança (BELLET *et al.*, 2008).



**Figura 4.** Técnica de hibridização celular somática: **1:** células tumorais são injetadas no camundongo para estimular a produção de linfócitos B, que produzem diferentes tipos de anticorpos anti-tumor. **2:** Células do mieloma são coletadas. **3:** Linfócitos B são fundidos com as células do mieloma para produzir células híbridas produtoras de anticorpos imortalizadas. **4:** Híbridos que produzem o anticorpo necessário são selecionados e clonados para produzir quantidades ilimitadas de anticorpo monoclonal. Adaptado de Santos *et al.* (2006).

Com o progresso da engenharia genética, as técnicas de quimerização possibilitaram a substituição parcial do material murino por sequências humanas, processo conhecido como humanização parcial (MORRISON *et al.*, 1984). Em sequência, tecnologias mais sofisticadas permitiram a geração de anticorpos monoclonais totalmente humanos, obtidos por meio de estratégias como fermentação microbiana ou de modelos transgênicos, como os camundongos *XenoMouse*. Esses animais são geneticamente modificados para incorporar genes humanos relacionados à produção de imunoglobulinas, o que resulta em anticorpos com maior compatibilidade clínica e reduzida imunogenicidade (BELLET *et al.*, 2008).

Mais recentemente, novas abordagens têm sido aplicadas para a produção de mAbs específicos em espécies animais, com enfoques terapêuticos em medicina veterinária. Por exemplo, o bedinvetmab é produzido pela técnica de “*single B cell*”,

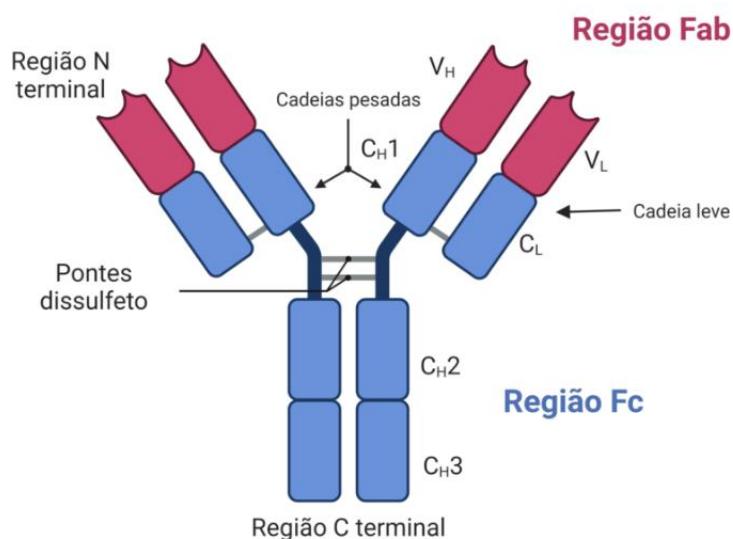
na qual um linfócito B isolado de cão após imunização é cultivado em células de ovário de hamster chinês (CHO) para produção do anticorpo (EMA, 2021a). De modo similar, o frunevetmab, destinado a felinos, é produzido via “PETização”, processo que transfere a região determinante complementar (CDR) de um anticorpo a células CHO para posterior expressão (EMA, 2021b).

Os anticorpos monoclonais (mAb) correspondem a imunoglobulinas desenvolvidas em laboratório a partir de células cultivadas com a finalidade de produzir um único tipo de anticorpo altamente específico. Funcionando da seguinte maneira, um mesmo clone de célula imune é exposto a uma determinada proteína-alvo (antígeno), resultando na produção de anticorpos idênticos, todos voltados para reconhecer a mesma região desse antígeno, chamada de epítipo (NELSON *et al.*, 2000). Dessa forma, cada anticorpo monoclonal interage apenas com um epítipo específico, atuando no reconhecimento, neutralização ou bloqueio de moléculas que apresentem essa estrutura.

A produção desses anticorpos ocorre, inicialmente, por meio de hibridomas, células obtidas em laboratório que combinam a capacidade de um plasmócito (célula produtora de anticorpos) com a imortalidade de uma célula tumoral. Esse processo gera linhagens celulares capazes de produzir continuamente imunoglobulinas com a mesma sequência de aminoácidos. Posteriormente, técnicas de DNA recombinante são aplicadas para otimizar essa produção em larga escala, utilizando sistemas de expressão em células de mamíferos, sendo as mais comuns as linhagens derivadas do ovário de hamster chinês (CHO) (MCDONNELL, 2015; POSNER *et al.*, 2019).

Os anticorpos são formados por quatro cadeias polipeptídicas, que se organizam numa estrutura em “Y”. Existem duas cadeias leves, constituídas por um domínio constante (CL) e um domínio variável (VL). As duas cadeias pesadas têm um domínio variável N-terminal (VH) e três ou quatro domínios constantes (CH), estes últimos são localizados nas extremidades dos dois braços e constituem o sítio de reconhecimento do antígeno, denominado região do fragmento de ligação do antígeno (Fab). O Fab apresenta elevada especificidade com a antígeno alvo, quer sejam citocinas, proteínas ou imunoglobulinas. A parte constante representada pela base do Y que é comum a cada tipo de anticorpos e contém a região do fragmento cristalizável (Fc), cujas funções incluem a ativação do complemento, o catabolismo dos anticorpos, a passagem placentária das Imunoglobulinas (Ig) G e a ligação aos recetores do Fc

facilitando a fagocitose ou a lise celular pelas células imunitárias (MURPHY K. & JANEWAY'S, 2015).



**Figura 5.** Estrutura de anticorpo (ABBAS, 2019).

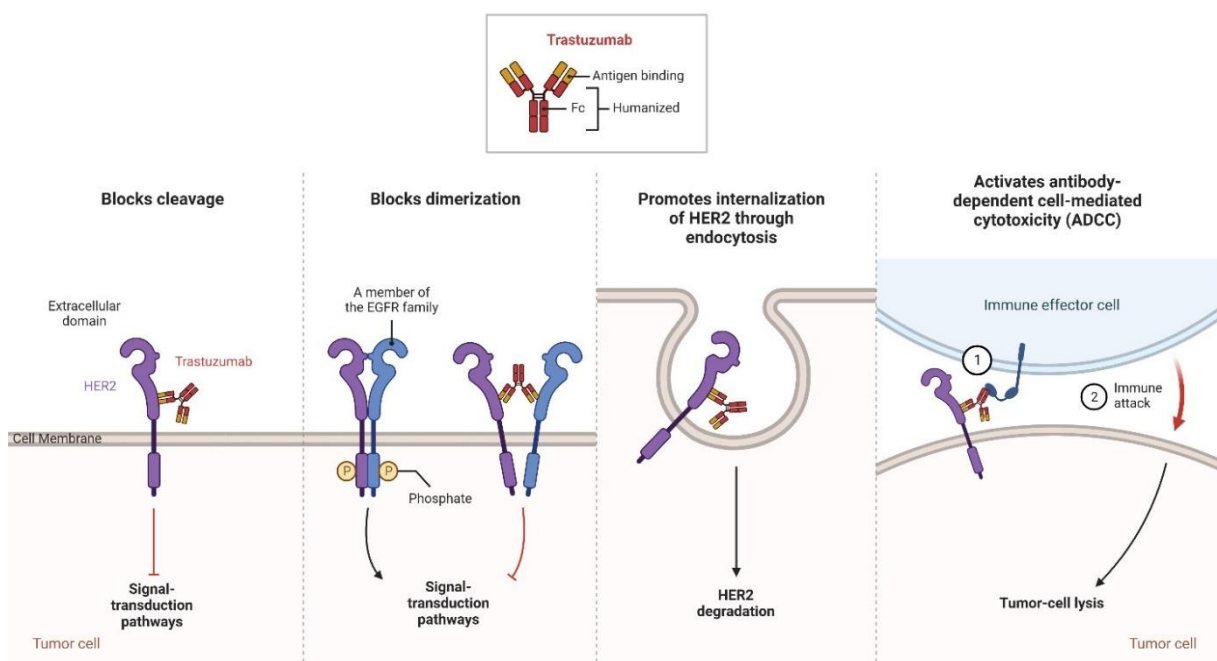
Após anos de testes clínicos, o anticorpo monoclonal trastuzumabe, foi desenvolvido pela Genentech Corporation usando tecnologias recombinantes. Seu objetivo é ligar-se seletivamente à região extracelular de HER2 no câncer de mama HER2+ (ROSS *et al.*, 2003). Desde a sua introdução em 1998, o trastuzumabe emergiu como uma escolha terapêutica significativa para pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER2+ e é o primeiro agente direcionado anti-HER2 aprovado com resultados promissores (LEI *et al.*, 2011).

#### **4.2 Mecanismo de ação e eficácia do trastuzumabe no câncer de mama HER2-positivo**

A terapia-alvo com trastuzumabe representa um marco no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, ao direcionar-se especificamente ao receptor HER2 superexpresso nas células tumorais. Diferentemente da quimioterapia, que age de forma sistêmica e afeta células saudáveis, o trastuzumabe inibe seletivamente as vias de sinalização proliferativa, reduzindo o risco de recidiva e melhorando o prognóstico. Sua alta especificidade está associada a menor toxicidade, o que contribui para a preservação da qualidade de vida durante o tratamento (FIUZA *et al.*, 2016; ADÃO *et al.*, 2013).

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal do tipo IgG1, criado especificamente para atuar sobre o domínio extracelular da proteína HER2. Foi desenvolvido originalmente a partir de um anticorpo murino (chamado 4D5) com elevada capacidade de reconhecer o antígeno HER2. Para reduzir a imunogenicidade em humanos, os sítios de complementaridade (CDRs, provenientes do anticorpo murino anti-p185HER2) foram enxertados em estruturas/arca-bouços (*frameworks*) de cadeias leves e pesadas da imunoglobulina humana IgG1. Sendo assim, a maior parte da molécula é de origem humana, exceto regiões específicas de ligação ao antígeno, mantidas do anticorpo murino. A região murina enxertada (CDRs) provê especificidade e alta afinidade para o epítipo no domínio IV da HER2. Essa ligação inibe processos oncogênicos mediados pela ativação do HER2, promove internalização e degradação do receptor e recruta células efetoras do sistema imune. A porção Fc humana permite que o trastuzumabe ative funções imunes, como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), facilitando a eliminação de células tumorais pelo sistema imune do paciente (NATHA & ESTEVA, 2006; RICHARDD *et al.* 2016).

O trastuzumabe se liga especificamente ao domínio extracelular do HER2 para evitar a clivagem do domínio extracelular e bloquear a ativação do receptor (Figura 6). Essa inibição interfere na dimerização do HER2 para impedir que o receptor estimule as vias de sinalização a jusante que impulsionam a proliferação celular. Além disso, o trastuzumabe promove a internalização do HER2, resultando na remoção dos receptores HER2 da superfície celular (BOEKHOUT *et al.*, 2011).



**Figura 7.** Mecanismos de ação do Trastuzumabe. Adaptado de HER2 *Signaling Pathway* (2020).

Além de bloquear a ativação do receptor HER2, o trastuzumabe também estimula a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), um processo no qual o sistema imunológico reconhece e destrói as células tumorais que apresentam superexpressão desse receptor (BOEKHOUT *et al.*, 2011). O mecanismo de ADCC ocorre quando anticorpos do tipo IgG, especialmente da subclasse IgG1 em humanos, se ligam à superfície das células cancerígenas, marcando-as para eliminação.

As células efetoras do sistema imune, como as células natural killer (NK), monócitos/macrófagos, células T NK e células T  $\gamma\delta$ , reconhecem essas células marcadas por meio do receptor Fc $\gamma$ RIIIa (também conhecido como CD16a) presente em sua superfície (OCHOA *et al.*, 2017). Esse reconhecimento ocorre porque essas células efetoras identificam a porção Fc dos anticorpos ligados, iniciando a destruição da célula-alvo. Por ser um anticorpo monoclonal da classe IgG1 que se conecta especificamente ao receptor HER2, o trastuzumabe promove a ativação dessas células efetoras imunes, o que resulta na morte célula a célula e, conseqüentemente, na destruição das células tumorais HER2-positivas (MANDÓ *et al.*, 2021).

Esse tipo de citotoxicidade mediada pelo sistema imune é um componente essencial da ação terapêutica do trastuzumabe, pois reforça os mecanismos naturais de defesa do organismo contra o câncer, favorecendo a regressão tumoral e melhores desfechos clínicos (ZHAO *et al.*, 2021). Dessa forma, ao direcionar-se ao receptor HER2, o trastuzumabe oferece uma estratégia específica e eficaz para inibir o crescimento de tumores impulsionados por HER2, poupando células saudáveis.

A combinação entre anticorpos monoclonais e as funções citotóxicas das células imunes representa um avanço relevante na oncologia, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais personalizadas e direcionadas, capazes de aumentar a eficácia e a segurança do tratamento anticâncer (MANDÓ *et al.*, 2021).

Desde sua aprovação pelo FDA em 1998 como o primeiro anticorpo monoclonal humanizado para uso clínico, o trastuzumabe demonstrou eficácia consolidada em múltiplos estudos, com aumento da sobrevida livre de doença, redução de recidivas e melhora da sobrevida global, tanto em estágios iniciais quanto metastáticos (SLAMON *et al.*, 2001; PEREZ *et al.*, 2011; SWAIN *et al.*, 2015; MODI *et al.*, 2022). Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) corroboram esses achados. Um estudo de coorte no Brasil mostrou melhora expressiva na sobrevida entre pacientes tratadas com

trastuzumabe em associação à quimioterapia, especialmente em tumores de alto grau (BATISTA *et al.*, 2023; CONITEC, 2017). Esses resultados consolidam sua posição como um método terapêutico promissor, independentemente do estágio da doença.

### **4.3 Perspectivas, desafios e avanços terapêuticos relacionados ao trastuzumabe**

As terapias baseadas em trastuzumabe revolucionaram o tratamento do câncer de mama HER2-positivo, reduzindo significativamente o risco de recidiva e melhorando a sobrevida dos pacientes. Estudos recentes demonstram que combinações terapêuticas envolvendo trastuzumabe e novos anticorpos conjugados a drogas (ADCs), como o trastuzumabe deruxtecan (T-DXd), apresentam eficácia superior ao padrão anterior, especialmente em pacientes de alto risco após terapia neoadjuvante. Ensaio clínico contemporâneo indicam que o T-DXd reduz em 53% o risco de recorrência ou morte em comparação com o trastuzumabe emtansine (T-DM1), configurando uma possível nova referência no tratamento adjuvante desta população (ESMO, 2025).

Por outro lado, o tratamento com trastuzumabe enfrenta desafios substantivos, principalmente relacionados à resistência aos medicamentos e toxicidades associadas. Diversos mecanismos de resistência têm sido identificados, incluindo heterogeneidade tumoral na expressão do HER2, mutações no sítio de ligação do fármaco e ativação de vias de escape tumorais. Tais fatores limitam a eficácia e exigem o desenvolvimento de estratégias que combinem trastuzumabe com outras terapias dirigidas, como inibidores de tirosina quinase, anticorpos biparatópicos e imunoterapias, para superar as barreiras de resistência (LI *et al.*, 2025; WANG *et al.*, 2025; WONG *et al.*, 2012)

Além dos desafios terapêuticos, a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe permanece como uma preocupação clínica importante. A toxicidade cardíaca pode levar à suspensão do tratamento e comprometer os resultados oncológicos. Métodos preventivos e intervenções precoces, baseadas em revisões sistemáticas recentes, têm indicado que a avaliação contínua da função cardíaca e o uso de agentes cardioprotetores são essenciais para minimizar esses efeitos colaterais, garantindo a segurança e a efetividade da terapia (WANG *et al.* 2024).

Nas perspectivas futuras, novas abordagens visam a personalização terapêutica, apoiada pelo uso de biomarcadores preditivos que orientem a escolha do tratamento anti-HER2 mais eficiente para cada paciente, além do desenvolvimento de terapias que atuem em subgrupos com baixas expressões de HER2 ou resistência múltipla. A integração desses avanços, combinada à melhor compreensão da biologia tumoral e das interações do microambiente, promete aprimorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes portadores de tumores HER2-positivos (QIN, 2025; WONG & LEE, 2012).

Esses avanços terapêuticos, combinados com a gestão dos desafios inerentes, representam um importante passo para a expansão das opções de tratamento para pacientes com câncer HER2-positivo, demonstrando um contínuo progresso em direção a tratamentos mais eficazes, menos tóxicos e personalizados que potencialmente transformarão o padrão de cuidado oncológico nos próximos anos.

## 5. CONCLUSÃO

Portanto, o estudo evidencia que o trastuzumabe representa um marco histórico e um avanço terapêutico significativo no combate ao câncer de mama HER2-positivo, atuando como uma terapia alvo inovadora que interfere diretamente nos processos moleculares subjacentes à malignidade. A superexpressão do receptor HER2, um biomarcador de agressividade tumoral e pior prognóstico, tornou-se um alvo terapêutico claro e efetivo, cuja inibição pelo trastuzumabe promove redução da proliferação celular, indução do apoptose e recrutamento do sistema imune para eliminação das células neoplásicas.

Graças aos avanços da engenharia genética, o trastuzumabe humanizado apresenta elevada especificidade, reduzida imunogenicidade e capacidade de modular múltiplos mecanismos intracelulares e imunes, o que se traduz em benefícios clínicos robustos comprovados por estudos randomizados e dados epidemiológicos. Entretanto, identifica-se que a resistência ao tratamento ainda limita a eficácia para uma parcela dos pacientes, motivando o contínuo desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas combinadas, como anticorpos conjugados e inibidores de tirosina quinase, que ampliam o arsenal contra o HER2.

Além dos aspectos terapêuticos, o trabalho destaca as implicações econômicas e sociais do uso do trastuzumabe, apontando sua relevância e custo-efetividade no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro, onde foi incorporado como tratamento padrão, democratizando o acesso e impactando positivamente os desfechos clínicos. Perspectivas futuras centram-se no potencial das terapias combinadas, na busca por biomarcadores preditivos da resposta e na integração entre imunoterapia passiva e ativa para proporcionar respostas imunológicas persistentes.

Em suma, o trastuzumabe revolucionou o tratamento do câncer de mama HER2-positivo, consolidando-se como um pilar da oncologia moderna e um modelo paradigmático na medicina de precisão. O aprofundamento do conhecimento sobre seu mecanismo de ação, resistências e sinergias terapêuticas será essencial para otimizar protocolos clínicos, minimizar efeitos adversos e garantir melhores taxas de sobrevida e qualidade de vida às pacientes acometidas por essa neoplasia agressiva.

## BIBLIOGRAFIA

ADAMI, H.; DAY, N.; TRICHOPOULOS, D.; WILLWT, W. C. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *European Journal of Cancer*, 2001.

ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (ed.). *Textbook of cancer epidemiology*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.

ADÃO, R.; DE KEULENAER, G.; LEITE-MOREIRA, A.; *et al.* Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 32, n. 5, p. 395–409, 2013.

Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255113000334>. Acesso em: 22 out. 2025.

AGOSTINETTO, E.; CURIGLIANO, G.; PICCART, M. Emerging treatments in HER2-positive advanced breast cancer: Keep raising the bar. *Cell Reports Medicine*, v. 5, n.

6, p. 101575, 2024. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379124002672>. Acesso em: 22 out. 2025.

ALBANELL, J.; BASELGA, J. Molecular mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Letters*, v. 234, n. 2, p. 89–98, 1999.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Targeted therapy for breast cancer. 2025. Disponível

em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html>. Acesso em: 20 mar. 2025.

ANOTHASINTAWEE, T. *et al.* Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, v. 25, n. 5, p. 368–387, 2013.

BARROS, L. N.; *et al.* Occupational exposures and breast cancer risk. *Environmental Research*, v. 237, p. 116289, 2025.

BATISTA, J. D. L. et al. Efetividade do Trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama HER-2+ no SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/CW7V6S9wzYfr5BGxdJgmZSN/>. Acesso em: 19 out. 2025.

BELLET, D.; PECKING, A.; DANGLES-MARIE, V. Xenomouse: a feat for obtaining human antibodies in mice. *Medecine Sciences (MS)*, v. 24, n. 11, p. 903–905, 2008.

BIORENDER TEAM. HER2 Signaling Pathway. Disponível em: <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f031cd32f0bad00abf9608a>. Acesso em: 22 out. 2025.

BOEKHOUT, A. H.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M. Trastuzumab. *The Oncologist*, v. 16, n. 6, p. 800–810, 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article/16/6/800/6401042>. Acesso em: 22 out. 2025.

BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 5, p. 428–439, 2021.

CAMERON, D. et al. 11 years follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERA trial. *The Lancet*, v. 389, n. 10075, p. 1195–1205, 25 mar. 2017.

CAPELAN, M. et al. Mechanisms of action of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, n. 17, p. 2297–2305, 2013.

CARVALHO, M. A. R. de; MOTTA, J. da S.; RIBAS, C. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Revista da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia*, v. 29, n. 2, p. 104–110, 2006. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v29n2a04.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2025.

CASTRO, M. A.; OLIVEIRA, C.; UETA, J. R. Terapia alvo no câncer de mama HER2-positivo. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 65, n. 1, p. 51–62, 2019.

CHIA, S. et al. Inhibition of HER2 signaling and clinical benefit in breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 21, n. 3, p. 115–134, 2024.

CONITEC. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo metastático. Relatório n. 287. 2017. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio\\_trastuzumabe\\_ca-mama\\_metastatico\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_trastuzumabe_ca-mama_metastatico_final.pdf). Acesso em: 19 out. 2025.

CORDEIRO, M. L. S.; SILVA, N. L. F.; VAZ, M. R. F.; NÓBREGA, F. F. de F. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Saúde Ciência Online*, v. 3, n. 3, 2014. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/329>. Acesso em: 29 mar. 2025.

COSTA, R. L.; SOLIMAN, H.; CZERNIECKI, B. J. HER2 targeted therapy in breast cancer: a paradigm shift in care. *Cancer Control*, v. 24, n. 2, p. 182–191, 2017.

DE MELO GAGLIATO, D.; JARDIM, D. L.; MARCHESI, M. S.; HORTOBAGYI, G. N. Mecanismos de resistência e sensibilidade às terapias anti-HER2 no câncer de mama HER2. *Oncotarget*, 2016.

DROPE, J.; et al. *The Tobacco Atlas*. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies, 2018.

EMA. ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT LIBRELA. 2021a. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/librela-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/librela-epar-product-information_fr.pdf). Acesso em: 20 ago. 2025.

EMA. ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT SOLENSIA. 2021b. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/solensia-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/solensia-epar-product-information_fr.pdf).

ENGEL, C. L.; RASANAYAGAM, M. S.; GRAY, J. M.; RIZZO, J. Work and female breast cancer: the state of the evidence, 2002–2017. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*, v. 28, n. 1, p. 55–78, 2018.

FANG, M. Drug Treatments for HER2 Positive Breast Cancer. *Critical Debates in Humanities, Science and Global Justice*, v. 1, n. 1, 2023. Disponível em: <https://criticaldebateshsgj.scholasticahq.com/article/89660-drug-treatments-for-her2-positive-breast-cancer>. Acesso em: 22 out. 2025.

FANG, L.; BAREKATI, Z.; ZHANG, B.; et al. Targeted therapy in breast cancer: what's new? *Swiss Medical Weekly*, v. 141, n. 2526, p. w13231, 2011. Disponível em: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1312>. Acesso em: 22 out. 2025.

FARIA, R. A.; et al. Imunoterapia passiva e ativa no câncer de mama HER2-positivo: avanços e perspectivas. *OncolmunoBrasil*, v. 22, n. 2, p. 105–128, 2023.

FENGA, C. Occupational exposure and risk of breast cancer: Review. *Biomedical Reports*, v. 4, p. 282–292, 2016.

FIUZA, M.; RIBEIRO, L.; MAGALHÃES, A.; et al. Organização e implementação de uma consulta de cardio-oncologia. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 35, n. 9, p. 485–494, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255116301020>. Acesso em: 22 out. 2025.

GALO, Y.; SAMREEN, N.; HELLER, S. L. Non-BRCA early-onset breast cancer in young women. *Radiographics*, v. 42, n. 1, p. 5–22, 2022.

GARCIA-SANCHA, N.; ARRANZ, C.; MAESTRE, C. Atualizações no manejo do câncer de mama HER2-positivo. *Revista Saúde e Ciência*, v. 10, n. 2, p. 45–58, 2025. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n6p283-291>. Acesso em: 20 abr. 2025.

GOLDCHIRSCH, A.; WOOD, W. C.; GELBER, R. D.; COATES, A. S.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H. J. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Annals of Oncology*, v. 24, n. 7, p. 181–193, 2013.

GUIMARÃES, L.; et al. Estratégias combinadas de imunoterapia no câncer de mama HER2-positivo. *Immunology and Therapy*, v. 7, n. 1, p. 91–103, 2023.

HAMMOND, M. E. et al. Recomendações de diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica/Colégio de Patologistas Americanos para testes imunohistoquímicas de receptores de estrogênio e progesterona em câncer de mama. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, 2010.

HARRIS, L. J.; SKALETSKY, E.; MCPHERSON, A. Crystallographic structure of an intact IgG1 monoclonal antibody. *Journal of Molecular Biology*, 1998.

INCA. Estimativa 2023: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer-numeros/estimativa>. Acesso em: 12 mar. 2025.

INCA. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SAISUS. 30. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2022b. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual\\_oncologia\\_30a\\_edicao\\_agosto\\_2022.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual_oncologia_30a_edicao_agosto_2022.pdf). Acesso em: 14 set. 2025.

INCA. Fatores de risco para o câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/fatores-de-risco>. Acesso em: 12 mar. 2025.

JACOBS, A. T.; MARTINEZ CASTANEDA-CRUZ, D.; ROSE, M. M.; et al. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochemical Pharmacology*, v. 204, p. 115209, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295222003033>. Acesso em: 22 out. 2025.

JEMAL, A.; TORRE, L.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. (Eds.). Risks of tobacco. *The Cancer Atlas*. Third Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2019.

KUBY, J.; CAMERON, J.; TODD, C.; MITCHELL, J. *Kuby Immunologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, 2002.

LIU, X.; FANG, Y.; LI, Y.; et al. Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 2022.

Disponível

em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.894861/full>. Acesso em: 22 out. 2025.

LI, X.; ZHANG, X.; YIN, S.; et al. Challenges and prospects in HER2-positive breast cancer-targeted therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 207, p. 104624, 2025. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842825000125>. Acesso em: 22 out. 2025.

LOIBL, S.; GIANNI, L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, v. 389, n. 10087, p. 2415–2429, 2017.

MANDÓ, P. RIVERO, S. G. RIZZO, M. M. et al. Targeting ADCC: A different approach to HER2 breast cancer in the immunotherapy era. *The Breast*, v. 60, p. 15–25, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977621004379>. Acesso em: 22 out. 2025.

MCKEAGE, K.; LYSENG-WILLIAMSON, K. A. Trastuzumab: a pharmacoeconomic review of its use in early breast cancer. *Adis Drug Evaluation*, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620462/>. Acesso em: 19 out. 2025.

MCGAHAN, C.; et al. Recombinant humanized monoclonal antibody trastuzumab inhibits growth of HER2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Research*, v. 58, n. 20, p. 4634–4642, 1998.

MENKE, H. *Rotinas em mastologia*. Porto Alegre: Artmed, 2000.

MOTEHAVER, A. N.; SHEIDA, F.; JAVADINIA, S. A.; et al. Melatonin and Breast Cancer: A Review Article. *Chonnam Medical Journal*, v. 61, n. 2, p. 63–74, 2025.

MODI, S.; et al. Evolving therapeutic landscape of trastuzumab-based antibody-drug conjugates for HER2-positive breast cancer. *Cancer*, v. 128, n. 3, p. 771–785, 2022.

MURPHY, K.; JANEWAY, C. A. *Immunobiology*. 8. ed. Garland Science, 2015.

NATHA, A.; ESTEVA, F. J. Mechanism of action of trastuzumab and understanding resistance. *Clinical Cancer Research*, v. 12, n. 22, p. 229–240, 2006.

NELSON, P. N.; REYNOLDS, G. M.; WALDRON, E. E.; WARD, E.; GIANNOPOULOS, K.; MURRAY, P. G. Monoclonal antibodies. *Molecular Pathology (MP)*, v. 53, n. 3, p. 111–117, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1136/MP.53.3.111>. Acesso em: 16 set. 2025.

OMS. Breast Cancer Fact Sheet. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 30 abr. 2025.

OCHOA, M. C.; MINUTE, L.; RODRIGUEZ, I. *et al.* Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. *Immunology & Cell Biology*, v. 95, n. 4, p. 347–355, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/icb.2017.6>. Acesso em: 22 out. 2025.

PEREZ, E. A.; ROMOND, E. H.; SLEBOS, R. J. C.; *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: 2011 update. *Cancer*, v. 117, n. 24, p. 5462–5471, 2011.

POSNER, M. R.; HERSHMAN, D.; KOSTLER, W. J.; *et al.* Recombinant antibody technology for cancer therapy. *Cancer Immunology Immunotherapy*, v. 68, n. 12, p. 1979–1992, 2019.

PRADO, B. B. F. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20180721114350idhttpcienciaecultura.bvs.brpdficiv66n1a11v66n1.pdf>.

QIN, Q. Advances in research and current challenges in the treatment of advanced HER2-low breast cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 13, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2025.1451471/full>. Acesso em: 22 out. 2025.

RICHARD, S.; PIEHL, F.; ALBANELL, J. Human anti-HER2 monoclonal antibody mechanisms. *Breast Cancer Research*, v. 18, p. 81–88, 2016.

ROQUE, A. C. A.; LOWE, C. R.; TAIPA, M. A. Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules Production and Purification. *Biotechnology Progress*, 2004.

ROSS, J. S.; SCHENKEIN, D. P.; PIETRUSKO, R.; ROLFE, M.; LINETTE, G. P.; STEC, J.; et al. Targeted therapies for cancer. *American Journal of Clinical Pathology*, 2004.

ROSS, J. S.; FLETCHER, J. A.; LINETTE, G. P.; et al. The HER-2/ neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *The Oncologist*, v. 8, n. 4, p. 307–325, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article/8/4/307/6387185>. Acesso em: 22 out. 2025.

SHEPARD, H. M.; PHILLIPS, G. L.; THANOS, C. D.; FELDMANN, M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine (London)*, v. 17, n. 3, p. 220–232, 2017.

SILVA, F. A.; SANTOS, J. R. Revisão sobre os anticorpos monoclonais e suas aplicações terapêuticas. *Revista Saúde e Ciência*, v. 10, n. 2, p. 45–58, 2025. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/329>. Acesso em: 29 mar. 2025.

SILVA, M. M.; SILVA, V. H. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arquivos Médicos do ABC*, Santo André, v. 30, n. 1, p. 11–18, 2005.

SILVA, M. M. et al. Atualizações no manejo do câncer de mama HER2-positivo. *Saúde e Ciência*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n6p283-291>. Acesso em: 20 abr. 2025.

SIGMA-ALDRICH. Biologics, biosimilars characterization and analysis. Sigma-Aldrich, 2025. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/applications/pharmaceutical-and-biopharmaceutical-manufacturing/pharmaceutical-analysis-quality-control/biologics-biosimilars-characterization>. Acesso em: 20 mar. 2025.

SLAMON, D. J.; CLARK, G. M.; WONG, S. G.; LEVIN, W. J.; ULLRICH, A.; MCQUIRE, W. L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, v. 235, n. 4785, p. 177–182, 1989.

SLAMON, D. J.; EIRMAN, W.; ROBERT, N.; et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 365, p. 1273–1283, 2011.

SLAMON, D. J.; et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of medicine*, v. 344, n. 11, p. 783–792, 2001.

SPECTOR, N. L.; BLACKWELL, K. L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy in HER2-positive breast cancer. *The Lancet Oncology*, v. 10, n. 3, p. 249–256, 2009.

SWAIN, S. M.; KIM, S. B.; CORTÉS, J.; et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 8, p. 724–734, 2015.

TARANTINO, P.; et al. HER2-low breast cancer: biology and therapeutic implications. *Cancer Cell*, v. 38, p. 393–394, 2020.

TRASTUZUMAB FOR EARLY-STAGE, HER2-POSITIVE BREAST CANCER: A META-ANALYSIS OF 13 864 WOMEN IN SEVEN RANDOMISED TRIALS. *The Lancet Oncology*, v. 22, n. 8, p. 1139–1150, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324484/>. Acesso em: 22 out. 2025.

TSANG, R. Y.; FINN, R. S. Beyond trastuzumab: novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*, v. 106, n. 1, p. 6–13, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251862/>. Acesso em: 22 out. 2025.

UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. *World Cancer Report*. Geneva: UICC, 2020.

VOGEL, C. L.; FRANCO, S. X. Clinical experience with trastuzumab (herceptin). *Breast Journal*, 2003.

VERONESI, U.; et al. The HER2 family and breast cancer. *Cancer*, v. 99, n. 4, p. 733–740, 2005.

VENKATARAMAN, J. MOKBEL, K. Key breast cancer highlights from the 2025 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. *Translational Breast Cancer Research*, v. 6, p. 26, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12314680/>. Acesso em: 22 out. 2025.

WANG, B.; HE, X.; DUTTA, S.; et al. New progress and challenges of targeted therapies for breast cancer. *Annals of Palliative Medicine*, v. 14, n. 4, p. 34552–34352, 2025. Disponível em: <https://apm.amegroups.org/article/view/141117>. Acesso em: 22 out. 2025.

WANG, Z.-H.; ZHENG, Z.-Q.; JIA, S.-C.; et al. Trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer: Mechanisms, emerging biomarkers and targeting agents. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.1006429/full>. Acesso em: 22 out. 2025.

WOLFF, A. C.; HAMMOND, M. E.; SCHNITT, S. J.; ALLISON, K. H.; HARBECK, N.; BELLINGHERI, D.; et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 2018.

WONG, A. L. A.; LEE, S.-C. Mechanisms of Resistance to Trastuzumab and Novel Therapeutic Strategies in HER2-Positive Breast Cancer. *International Journal of Breast Cancer*, v. 2012, p. 415170, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357513/>. Acesso em: 22 out. 2025.

ZUCOLOTO, M.; WEID, F. Trastuzumabe: uso no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 15, n. 1, p. 77–86, 2024.

