FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

USO DO TRASTUZUMABE E SEU BIOSSIMILAR NO CÂNCER DE MAMA COM HIPEREXPRESSÃO DE HER2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

WESLEY CANDIDO SANTOS

Campina Grande – PB
2022

WESLEY CANDIDO SANTOS

USO DO TRASTUZUMABE E SEU BIOSSIMILAR NO CÂNCER DE MAMA COM HIPEREXPRESSÃO DE HER2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel de Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientador(a): Profa. Dra. Caroline Uchôa Souza Carvalho.

Campina Grande – PB

2022

WESLEY CANDIDO SANTOS

USO DO TRASTUZUMABE E SEU BIOSSIMILAR NO CÂNCER DE MAMA COM HIPEREXPRESSÃO DE HER2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 25 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Caroline Uchôa Souza Carvalho

Profª. Drª. Caroline Uchôa Souza Carvalho

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Mariana Morais Dantas

Profª. Ma. Mariana Morais Dantas

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Wilma Raianny Vieira da Rocha

Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira Rocha

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu forças e inteligência para conclusão desse trabalho e curso. Além de me ajudar a vencer todas as dificuldades/obstáculos encontrados ao longo desses últimos 05 anos.

Agradeço aos meus pais, Marcondes dos Santos e Andréa Cândido por acreditarem, apoiarem e compreenderem as minhas escolhas durante os anos de faculdade. Da mesma forma, agradeço aos familiares que também apoiaram.

A Açucena Pitágoras e a Catarina Pitágoras que estavam presentes em diversos momentos de dificuldade na etapa final do curso e me ajudaram/incentivaram a continuar e não desistir desse sonho.

Aos diversos mestres e doutores por todos os ensinamentos que me permitiram um melhor desenvolvimento profissional e como cidadão, dentre esses, menciono a professora Dra. Caroline Uchôa por ter me acolhido e dedicado o seu tempo para orientar a elaboração deste trabalho.

Aos colegas de curso que estavam presentes durante todos esses anos. Além desses, também agradeço ao Ministério da Educação e ao presidente do ano de 2004, por acreditar na educação e criar o programa Universidade para Todos (ProUni), onde consegui ingressar no ensino superior com a contemplação de uma bolsa de 100%.

Por fim, sou grato a todos que de forma direta ou indireta participaram da realização desse sonho.

“Educação não transforma o mundo,
educação muda as pessoas.
Pessoas transformam o mundo!”
Paulo Freire.

RESUMO

O câncer de mama (CM) apresenta-se como uma multiplicação desordenada nas células mamárias, adquirindo características anormais, causando mutações do seu material genético. Atualmente, o tratamento para essa neoplasia consiste em inovações terapêuticas, como o Herceptin®, anticorpo monoclonal de referência. Esse apresenta um alto custo a ser desenvolvido. Dessa forma, surgem os biossimilares com custos mais baixos e que irão garantir maior acesso a população, como exemplo o Trazimera™. Assim, o objetivo desse estudo é demonstrar a similaridade do Trazimera™ com o Herceptin®. Foi realizada uma busca integrativa nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus e LILACS utilizando os termos "Biosimilar", "Breast Cancer", "Trazimera", "Monoclonal Antiboides" foram selecionados estudos clínicos publicados nos últimos 10 anos. Sabendo-se da importância do desenvolvimento dos medicamentos biológicos no arsenal terapêutico do CM e seus benefícios para os utentes, foram realizados estudos comparativos entre o medicamento de referência e o seu biossimilar. Assim, os estudos selecionados, apresentaram a utilização desses em três perfis, sendo em indivíduos saudáveis, com CM recepetor de fator de crescimento humano tipo 2, do inglês, human epidermal growth factor receptor-type 2 (HER2) e terapia neoadjuvante. Esses foram avaliados em parâmetros de farmacocinética, imunogenicidade, segurança e eficácia. Diante os resultados obtidos, foi possível identificar que ambos apresentam dados que comprovam sua alta similaridade nesses quesitos avaliados, sem apresentar diferenças significativas. Dessa forma, os resultados desses estudos fortalecem ainda mais o uso do Trazimera™ nas terapias de CM HER2. Do mesmo modo, o seu desenvolvimento além de apresentar diminuição nos custos financeiros, aumentam o acesso da população para tal tratamento.

Palavras-chave: HER2; câncer de mama; trazimera; anticorpo monoclonal.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) presents itself as a disorderly multiplication of breast cells, acquiring abnormal characteristics, causing mutations in their genetic material. Currently, treatment for this neoplasm consists of therapeutic innovations, such as Herceptin®, a reference monoclonal antibody. This presents a high cost to be developed. In this way, biosimilars appear with lower costs and that will guarantee greater access to the population, such as Trazimera™. Thus, the aim of this study is to demonstrate the similarity of Trazimera™ with Herceptin®. An integrative search was performed in the PubMed, ScienceDirect, Scopus and LILACS databases using the terms “Biosimilar”, “Breast Cancer”, “Trazimera”, “Monoclonal Antiboides” and clinical studies published in the last 10 years were selected. Knowing the importance of the development of biological medicines in the therapeutic arsenal of CM and their benefits for users, comparative studies were carried out between the reference medicine and its biosimilar. Thus, the selected studies presented the use of these in three profiles, being in healthy individuals, with CM human growth factor receptor type 2, human epidermal growth factor receptor-type 2 (HER2) and neoadjuvant therapy. These were evaluated in terms of pharmacokinetics, immunogenicity, safety and efficacy. Given the results obtained, it was possible to identify that both present data that prove their high similarity in these evaluated aspects, without presenting significant differences. Therefore, the results of these studies further strengthen the use of Trazimera™ in HER2 CM therapies. Likewise, its development, in addition to presenting a decrease in financial costs, increases the population's access to such treatment.

Key-words: HER2; breast cancer; trazimera; antibodies Monoclonal.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAD- Anticorpo antidroga.

BRCA1- Breast cancer 1.

BRCA2- Breast cancer 2.

CCDA- Citotoxicidade celular dependentes de anticorpos.

CM- Câncer de mama.

DCNT- Doenças crônicas não transmissíveis.

DDC- Determinantes de complementariedade.

DNA- Ácido Desoxirribonucleico.

FC- Fator cristalizável.

HER2- Human Epidermal growth factor Receptor-type 2.

Ig- Imunoglobulina.

IHQ- Imuno-histoquímica.

INCA- Instituto Nacional de Câncer.

mAbS- Monoclonal Antibodies.

MAPK- Proteína quinase ativada por mitógeno.

PI3k/AKT- Fosfadilinositida 3-quinase.

RDC- Resolução da diretoria colegiada.

RE- Receptor de estrogênio.

SUS- Sistema único de saúde.

TP- Receptor de progesterona.

TP53- Tumor protein 53.

TRO- Taxa de resposta objetiva.

TZB- Trastuzumabe.

TZB-EUA- Trastuzumabe-Estados Unidos.

TZB-EU- Trastuzumabe-União Europeia.

UICC- União Internacional Contra o Câncer.

*Pode-se ter abreviaturas ao longo do corpo do texto que não estão presentes nesta lista.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Receptor HER2 e sua conformação estrutural 25
Figura 2. Ligação do Hecerptin® no receptor HER2.....28
Figura 3. Características gerais dos anticorpos policlonais. 29
Figura 4. Isotipos dos anticorpos policlonais. 29
Figura 5. Molécula do Herceptin®. 32
Figura 6. Anticorpo monoclonal humanizado.....32
Figura 7. Mecanismos de ação do Trastuzumabe. 33
Figura 8. Desenvolvimento de biofarmácos.....40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Etapas de elaboração da revisão. 15
Tabela 2. Classificação pelo sistema TNM. 20
Tabela 3. Estadiamento do câncer. Combinação do sistema TNM. 20
Tabela 4. Imuno-histoquímica e sua classificação. 24
Tabela 5. Categorização e síntese dos dados e informações apresentadas nos artigos considerados para revisão, divididos em**:** Autores/Ano; Título; Objetivo da pesquisa. 41
Tabela 6. Categorização e síntese dos dados e informações apresentadas nos artigos considerados para revisão, divididos em: Biofármacos; Tipo de estudo; Parâmetros avaliados; Resultados; Autores. 42
Tabela 7. Dados do farmacocinéticos do estudo clínico. 44
Tabela 8. N de indivíduos. 45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

1.1 OBJETIVOS GERAIS 14

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 14

2 METODOLOGIA DA PESQUISA 15

2.1 Tipo de estudo 15

3 REFERENCIAL TEÓRICO 17

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER 17

3.2 FISIOLOGIA DO CÂNCER 18

3.3 **CÂNCER DE MAMA** 20

3.3.1 Desenvolvimento e fatores de risco 20

3.3.2 Fatores genéticos associados ao câncer de mama 22

3.3.3 Aspectos moleculares relacionados ao câncer de mama 23

3.4 PROTEÍNA HER2 E TUMOR MAMÁRIO 25

3.5 TRATAMENTOS DIRECIONADOS PARA O CÂNCER 26

3.5.1 Tipos de tratamento 26

3.6 USO CLÍNICO DO TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA 28

3.6.1 Anticorpos Monoclonais 28

3.6.2 Anticorpo monoclonal Herceptin® como terapia para o câncer de mama..... 32

3.7 BIOSSIMILAR TRAZIMERA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA 35

***3.7.2 Biossimilar Trazimera™ no câncer de Mama* 37**

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 39

4.1 Utilização de biossimilares no câncer de mama 39

5 CONCLUSÃO 48

REFERÊNCIAS 49

1 INTRODUÇÃO

A presença de alterações celulares possibilitam o desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, como exemplo, o câncer de mama (CM), representado pela divisão desordenada de células nos tecidos mamários, podendo culminar no surgimento de um tumor maligno, com capacidade de atingir linfonodos axilares, devido a conexão com linfonodos intraductais e suas ramificações (SOUZA *et al*., 2019; LUZ *et al.*, 2021).

O CM diferencia-se, de maneira objetiva e especifica, em quatro discrições, sendo o tipo luminal A, tipo luminal B, fator de crescimento epidérmico humano 2, do inglês, Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 (HER2) e o triplo negativo. A diferença entre essas tipificações está relacionada com os seus aspectos moleculares. Outro sistema de classificação da patologia é através da utilização do sistema TNM (BAGARIA *et al*., 2014; DIAS; KUDO; GARCIA, 2020).

Sendo assim, o tratamento para essa patologia é indicado para o paciente de maneira individualizada, de acordo com a classificação da patologia, que consiste na utilização de terapias convencionais, como: cirurgia, quimioterapia e a radioterapia. Apesar dos diferentes tipos de tratamento e o sucesso atrelado a eles, o paciente pode apresentar recidiva e efeitos indesejáveis que podem levar à desistência do tratamento (MANSANO-SCHLOSSER; CELIM, 2012).

Diversas terapias foram adotadas, estudadas e aprimoradas, dentre essas, terapias alvos foram desenvolvidas com alta especificidade por células tumorais e limitações quanto à toxicidade para as células normais (BENEVIDES; BATISTA; VIELA, 2020; PENATTI; ROCHA, 2020).

Nesse sentido, a melhor compreensão do CM (seu mecanismo, variantes histológicas e moleculares) e o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, do inglês, *Monoclonal Antibodies* (mAbs), são capazes de promover um tratamento direcionado apenas as células tumorais. A especificidade deste tipo de abordagem, corrobora com a redução dos efeitos adversos ocasionados pelas terapias convencionais (BENEVIDES; BATISTA; VIELA, 2020).

Um exemplo de mAbs utilizado na terapia contra o câncer é o Herceptin® (trastuzumabe (TZB)) no tratamento do CM HER2+. Caracteriza-se como um anticorpo monoclonal humanizado com seletividade aos receptores de domínio

extracelular de pacientes que possuem superexpressão da proteína HER2 e sua atividade resulta na desaceleração da progressão desse tipo de câncer (MANSANO-SCHLOSSER; CELIM, 2012; LUZ *et al*., 2021).

Mesmo na presença de efeitos benéficos, essas inovações biológicas estão associadas a altos valores, no entanto, com o surgimento de novos casos, eleva assim o custo do tratamento de maneira exponencial, inviabilizando o financiamento do tratamento, sobretudo pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, o que coloca em risco a saúde dos portadores dessa doença. No Brasil, os biofármacos representam um percentual elevado nas compras do Ministério da Saúde, tanto pela adoção crescente, como opção terapêutica de primeira linha, o que justifica o alto valor agregado (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

No entanto, quando há o vencimento das patentes dos medicamentos biológicos, surge a oportunidade de desenvolver medicamentos biossimilares, com custos menores do que o de referência. Esses compostos apresentam as mesmas características que o produto inovador, são utilizados com a mesma finalidade terapêutica; apresentam padrões de segurança, pureza e eficácia; havendo a necessidade de dados clínicos que comprovem sua alta similaridade (PRIVATO; MARTINEZ; SCHMIDT, 2020).

Nessa perspectiva, foi desenvolvido o medicamento biossimilar ao Herceptin®, o Trazimera™, denominado de PF-05280014 nos estudos clínicos, que se apresenta como uma proposta de tratamento alternativo e mais econômico para o CM (PAIK, 2018; DIAS; KUDO; GARCIA, 2020).

1.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente estudo tem como objetivo identificar a similaridade entre o biossimilar, Trazimera®, e o medicamento de referência, Herceptin®.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a segurança, eficácia e imunogenicidade;
- Verificar a utilização do biossimilar em detrimento do Herceptin®;
- Oferecer uma opção terapêutica para o tratamento do câncer de mama HER2 de menor custo para o sistema de saúde.

2 METODOLOGIA DA PESQUISA

2.1 Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa acerca dos ensaios clínicos e randomizados que utilizam o biossimilar, Trazimera™ (PF-052800014), em monoterapia ou em coadjuvância com intuito de identificar se o mesmo apresenta similaridade com o Herceptin® no tratamento do CM com superexpressão de HER2.

A elaboração dessa revisão seguirá etapas que estão descritas na tabela 1.

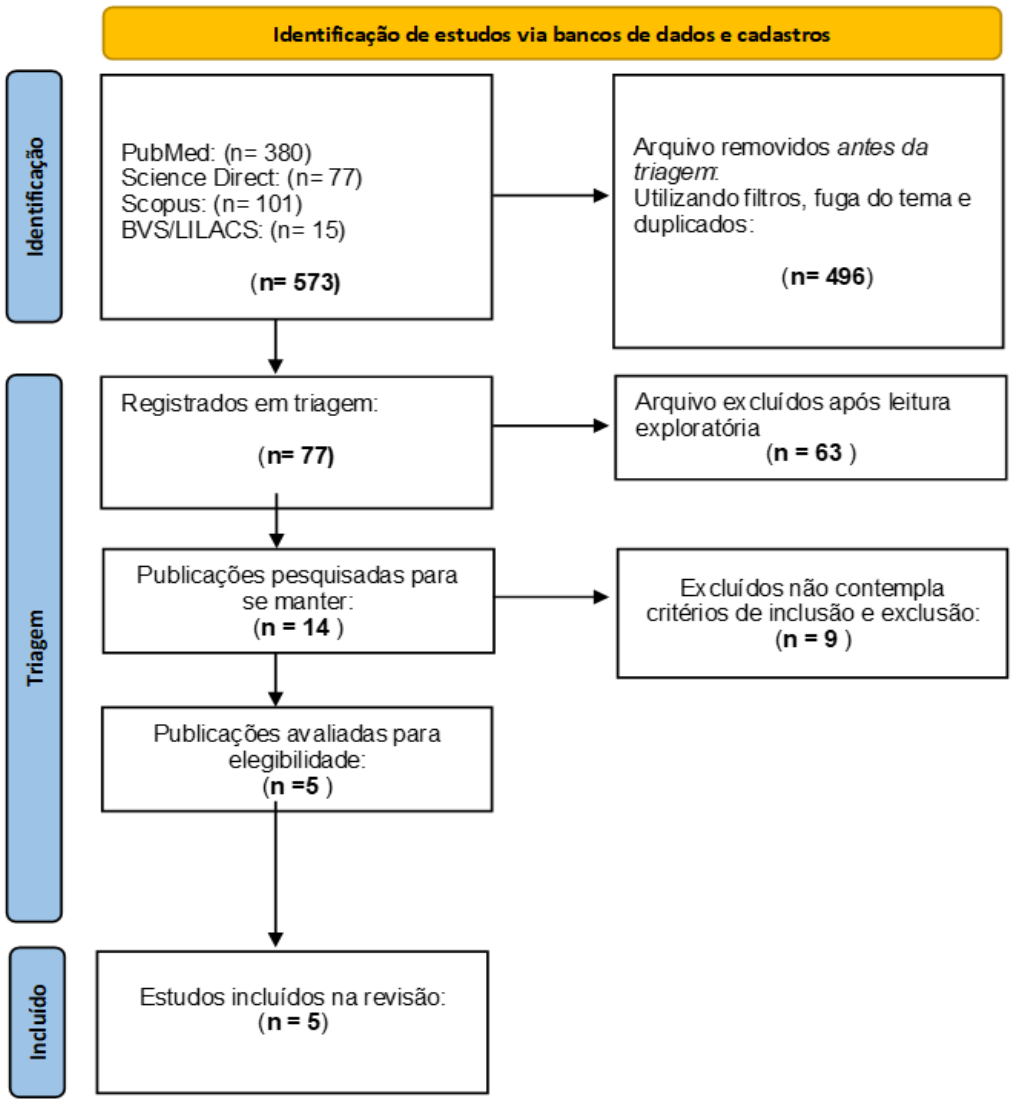
Tabela 1. Etapas de elaboração da revisão.

Etapa 1	Definição da pergunta norteadora a ser respondida	Com intuito de se ter um direcionamento para realizar a construção da presente revisão integrativa, foi utilizada a seguinte pergunta: O biossiomilar do Herceptin®, trazimera (PF-052800014), apresenta similaridade clínica no tratamento do CM HER2 positivo?
Etapa 2	Realização da busca nas bases de dados para identificar e coletar o maior número de pesquisas relevantes conforme critérios pré-estabelecidos	A busca nas bases de dados foi realizada utilizando os descritores cadastrados na base Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. As palavras-chave selecionadas para a busca: PF-05280014, trazimera, monoclonal antibodies, breast cancer, biosimilar. Além disso, foi utilizado o operador booleano “AND”. A busca dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados, ScienceDirect, PubMed, Lilacs, MEDSCAPE, Medline e BVS, foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2012-2022 e, escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa.
Etapa 3	Análise dos critérios empregados nos estudos selecionados para determinar se estão dentro da metodologia.	Os artigos foram selecionados após uma leitura exploratória, na qual foram analisados os títulos e resumo com objetivo de avaliar se estes atendiam aos critérios de inclusão e exclusão descritos. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados para selecionar os artigos, foram: a) Critério de inclusão: estudos clínicos randomizados que abordassem a utilização do trazimera (PF-05280014) como tratamento no CM HER2+, desde 2012, e que estivessem escritos nos principais idiomas, língua portuguesa, espanhola e inglesa; b) Critérios de exclusão: teses, monografias, dissertações, artigos de revisão, fuga do tema e estudos duplicados.
Etapa 4	Avaliação de maneira sistemática dos estudos selecionados	Foi realizada uma leitura completa dos artigos com intuito de analisar se esses contribuem para a questão norteadora e também, com o objetivo de obter e observar os dados e resultados dispostos nos artigos de maneira mais aprofundada, para que posteriormente, seja possível registar todas as informações necessárias com os objetivos do presente estudo.

Etapa 5	Interpretação e síntese dos dados	Na presente etapa foi realizado a organização, quantificação e registros dos dados, no qual foi executada a escrita dos resultados e discussão desses, além de se ter elaboração de tabelas.
Etapa 6	Análise dos dados	A pesquisa foi analisada através de uma leitura avaliativa com a organização e registro das informações selecionadas. Além disso, houve a comparação e discussão dos resultados encontrados na literatura.

Fonte: autor, 2022.

Além disso, a seleção dos artigos é descrita de acordo com o fluxograma prisma 2020 (PAGE *et al*., 2021).



3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer, a nível de território brasileiro, é considerado a segunda maior causa de morte, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares. De acordo com os dados epidemiológicos dispostos no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no ano de 2020, estimava-se que os homens apresentariam 309.750 novos casos de neoplasias, já as mulheres 316.280 novos casos, destacando-se a incidência de casos de câncer de mama (OLIVEIRA *et al*., 2019; INCA, 2022).

Em 2020, o CM apresentou um acréscimo no número de casos superando o câncer de pulmão, havendo cerca de 2,3 milhões de novos casos, o que representa 11,7% de todos os cânceres, sendo a quinta causa de mortalidade, acometendo 685.000 mortes por ano em todo o mundo. No Brasil, neste mesmo ano, este câncer apresentou estimativas de grandes números de mortes, sendo 18.032 acometendo o sexo feminino e 207 o sexo masculino (LI *et al*., 2021; RAHMAN; HELVIE, 2021).

Matos e colaboradores (2021) realizaram uma pesquisa entre os anos de 2015-2020, com intuito de identificar as faixas etárias que apresentam maiores taxas de incidência, sendo a primeira, entre 50 a 59 anos com percentual variando entre 26,1% a 27,7%, já a segunda faixa etária com maior destaque, foram indivíduos entre 60 a 69 anos, que representam 23,1%. Sabendo-se da alta incidência do CM nas mulheres, foi possível observar que o padrão de acometidas por essa patologia sofre interferência negativa de crescimento à medida que atingem a idade adulta (BRAVO *et al*., 2021).

Além do gênero e idade avançada, existem outros fatores que podem corroborar com o risco de desenvolvimento da doença, a exemplo os biológicos, endócrinos, ambientais, histórico familiar, hábitos de vida, características reprodutivas e genéticas, dentre outros (OLIVEIRA *et al*., 2019; MATOS *et al*., 2021).

No entanto, a identificação e tratamento precoce dessa neoplasia é essencial para a redução do índice de mortalidade da doença, sendo de grande importância o seu rastreamento. Esse consiste em identificar o câncer em seus estágios iniciais, em populações assintomáticas. (SILVA; HORTALE, 2012; IGLESIAS; GONÇALVES, 2019; MATOS *et al.,* 2021)

Assim, existem diversas técnicas são realizadas para o rastreamento do CM, dentre essas, pode-se ter o auto exame das mamas, onde o próprio indivíduo consegue detectar se há alterações, como por exemplo deformidades, alterações no formato das mamas ou retrações e feridas ao redor do mamilo. Já, o exame clínico é realizado em consulta médica, onde se é observado os sinais clínicos em duas etapas: inspeção estática e dinâmica (ANDRADE, 2014).

Além desses, existem os exames de imagem, a exemplo, a mamografia, esse é o mais realizado nas mulheres em todo o mundo. Sendo apontado como o principal exame de rastreio do CM, esse deve ser realizado de maneira sistemática, em pessoas que não apresentam sintomas, com objetivo de descobrir a doença em sua fase inicial, ou seja, diagnosticar o tumor em estágio inicial e, contribuir para um tratamento mais eficaz (IGLESIAS; GONÇALVES, 2019; SILVA *et al*., 2019).

Neste quesito, o Ministério da Saúde recomenda que esse exame seja realizado anualmente para as mulheres a partir dos 40 anos e bienalmente na faixa etária de 50 a 69 anos, sem fatores de riscos associados (SILVA; HORTALE, 2012; GLESIAS; GONÇALVES, 2019).

3.2 FISIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer é caracterizado como um termo abrangente que apresenta diferentes tipos de doenças, mas há uma característica comum entre si, o crescimento desordenado das células, que apresentam capacidade de invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância (INCA, 2020).

Esse crescimento está relacionado com genes que são responsáveis por participarem da formação de tumores, principalmente aqueles que em células normais estão envolvidos no controle do ciclo celular, reparação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) danificado e apoptose. Esses genes são denominados de proto-oncogenes, que uma vez ativados, tornam-se oncogenes. O primeiro está relacionado com o efeito cancerígeno quando se apresenta ausente ou sofre alguma mutação. Já o segundo, codifica proteínas que são responsáveis por promoverem a perda do controle sobre o ciclo mitótico, o que culmina em células cancerosas (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002).

Nessa perspectiva, dando ênfase aos aspectos patológicos do câncer, mais precisamente o processo de formação, chamado de carcinogênese ou oncogênese

que se divide em três fases, sendo: a etapa de iniciação, onde ocorre a modificação do material genético; a segunda chamada de promoção, devido a exposição frequente a fatores que podem modificar a célula; e a última etapa, considerada a fase de progressão, onde as células modificadas se tornam malignas, crescem rapidamente e de forma desordenada, originando os tumores (BENEVIDES; BASTISTA; VILELA, 2020).

No entanto, os tumores apresentam diferenciações de acordo com a propagação das células. Logo, o aglomerado de células, caracterizando a formação tumoral pode não apresentar diferenciações das células que as originaram, o que caracteriza as tumorações benignas. Por outro lado, quando com a propagação celular, as células apresentam diferenciações, onde podem iniciar o processo de carcinogênese, culminando em tumores ditos malignos (SANTOS, DOMIGOS, ÁRTICO, 2019; BENEVIDES; BASTISTA; VILELA, 2020).

Sendo os tumores malignos aqueles que estão relacionados com a disseminação de células anormais para outros tecidos e órgãos, utilizando a circulação sanguínea, proveniente do processo de formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) ou por via do sistema linfático, essa disseminação é denominada de metástase. Por outro lado, os tumores benignos apresentam apenas uma massa tumoral bem delimitada, não invasiva com grau de multiplicação celular relativamente lento, normalmente não desenvolvendo a capacidade de realizar metástases (BENEVIDES; BASTISTA; VILELA, 2020).

Para estadiar um caso de neoplasia maligna, significa avaliar o seu grau de disseminação. Há regras internacionalmente estabelecidas, que estão constantemente em aperfeiçoamento. Assim, o sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado de sistema TNM de classificação de tumores malignos. Esse se baseia na extensão anatômica da doença, assim, temos a característica do tumor primário (T), características linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástases a distância (M) (BAGARIA *et al*., 2014; INCA, 2022).

Dessa forma, de acordo BARROS e colaboradores (2001), a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina, dispõem o sistema TNM, tabela 2, e na tabela 3, o estadiamento da doença.

Tabela 2. Classificação pelo sistema TNM.

T-Tumor
TX - O tumor primário não pode ser avaliado;
T0 - Sem evidência de tumor primário;
Tis - Carcinoma *in situ;*
T1 - Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão;
T2 - Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão;
T3 - Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;
T4 - Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele.
N- Linfonodos Regionais
Nx - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados;
N0 - Ausência de metástases nos linfonodos regionais;
N1 - Metástase em linfonodo(s) auxilar(es) homolateral (is) móvel (is);
N2 - Metástase nos linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a estruturas vizinhas;
N3 - Metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral.
M- Metástase à distância
Mx - A presença de metástases à distância não pode ser avaliada;
M0 - Ausência de metástases à distância;
M1 - Metástase à distância (incluindo as metástases nos linfonodos supraclaviculares).

Fonte: Adaptato de BARROS *et al*., 2001.

Tabela 3. Estadiamento do câncer. Combinação do sistema TNM.

Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estágio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estágio IIIb	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptato de BARROS *et al.*, 2001.

Como exemplo, no estágio 0, o câncer está em uma fase inicial, nos demais, observando a variação do estágio (I-IV), podemos distinguir a gravidade que este pode ocasionar. Se houver um menor número, significa que este apresenta uma menor disseminação no organismo do indivíduo, já por outro lado, quando se há um número maior, como o IV, pode-se considerar que este está se espalhando para outros órgãos com maior capacidade (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

3.3 **CÂNCER DE MAMA**

3.3.1 Desenvolvimento e fatores de risco

Quando há presença de células anormais nos ductos e lóbulos mamários e não existe ruptura das suas membranas basais, o carcinoma é denominado de *in situ,* quando a ruptura ocorre há a invasão de tecidos adjacentes, denominando-se o câncer de invasivo (CARDOSO, 2016; LISBOA, 2009).

Essas células apresentam a capacidade de formar nódulos, na maioria das vezes às mulheres podem notar durante o autoexame, como uma massa endurecida e de forma indefinida, com textura diferente do resto da mama. Além disso, pode ser observado a mudança do tamanho ou forma dos seios, espessamento, erupção na pele ou em volta do mamilo, enrugamento da pele, ondulação, inchaço, caroços nas axilas, dentre outros sintomas (CARDOSO, 2016; BRAVO, *et al*., 2021).

Essas alterações celulares são ocasionadas por diversos fatores etiológicos que estão descritos na literatura e correlacionados com o risco de desenvolvimento do CM. Esses apresentam origem multifatorial, como por exemplo, a idade avançada, hábitos de vida irregulares, fatores ambientais, características reprodutivas, histórico familiar, mutações genéticas, entre outras (FENG *et al*., 2018).

Descrevendo esses fatores, os hábitos de vida podem estar relacionados com a obesidade e o aumento do tecido do adiposo, isso faz com que se tenha secreção irregular dos níveis circulantes do hormônio estrogênio e o aumento de marcadores inflamatórios. Outro exemplo, é a utilização de álcool acima de 60 gramas por dia, quando esse é metabolizado em acetaldeído, que apresenta características carcinogênica, mutagênica e estimuladora da produção de estrogênio (SILVA; RIUL, 2012; NOGUEIRA *et al*., 2020).

O histórico familiar está envolvido no aumento do risco de desenvolver esse tipo de câncer quando comparado a mulheres sem histórico. Isso está atrelado a pessoas que apresentam alterações genéticas herdadas, com possibilidade de passar a mutação para cada um dos seus filhos. Tais alterações podem aumentar o risco de desenvolver o câncer, no entanto, nem todas as mulheres que nascem com alteração em um gene desenvolverão a doença (FENG *et al*., 2018; CAVALCANTE *et al*., 2019).

As características reprodutivas estão relacionadas com o desenvolvimento da doença, uma vez que esta é estrogênio-dependente, desta maneira, quanto mais tempo o organismo recebe estímulos do hormônio, mais propensão de desenvolvimento da neoplasia. Desta maneira, menarca precoce, que ocorre aos 11 anos ou idades inferiores, a menopausa tardia, aos 55 anos ou mais, primeira

gestação após os 30 anos ou mais e mulheres que não tiveram nenhuma gestação ao longo da vida, são condições clinicas favoráveis (OLIVEIRA *et al*., 2019; MOREIRA *et al*., 2021).

Por fim, como um dos fatores ambientais, temos a radiação ionizante, que é proporcional à dose e a frequência. Doses altas ou moderadas dessa radiação (exemplo, mulheres expostas a radioterapia) ou doses baixas e frequentes (exemplo, mulheres expostas a dezenas de exames de mamografia) aumentam o risco de desenvolvimento do CM (SILVA; RIUL, 201 2; SPÍNOLA; FERREIRA; ARAÚJO, 2021).

Contudo, diante o que foi exposto e sabendo-se que o CM é oriundo de fatores genéticos e ambientais, o modelo mais aceito de desenvolver o CM são as mutações altamente penetrantes em genes supressores, como o: *breast cancer* 1 (BRCA1), *breast cancer 2* (BRCA2) e também no *tumor protein 53* (TP53). Esses normalmente protegem o indivíduo contra certos tipos de canceres (FENG *et al*., 2018; CHAMORRO; COLTURATO; FATTORI, 2021).

Sabendo-se que esses genes atuam na divisão celular normal e no reparo do DNA, esses apresentam-se como importantes na detecção de sinais e crescimento inapropriado ou dano ao DNA das células. Se esses genes, apresentarem mutações adquiridas ou herdadas, são incapazes de funcionar (COELHO *et al*., 2017)

Além desses fatores, quando se há alterações celulares e o desenvolvimento do CM, utiliza-se a imuno-histoquímica (IHQ) com intuito de identificar as características biológicas/moleculares desse, com a finalidade de se ter uma melhor caracterização e, consequentemente escolher um tratamento mais adequado que interfira na evolução clínica do tipo de tumor (SILVA *et al*., 2020).

3.3.2 Fatores genéticos associados ao câncer de mama

Dentre os diversos tipos de genes, o BRCA1, BRCA2 e TP53 são alvos de mutações genéticas e estão correlacionados com o aumento significativo do desenvolvimento do CM (FENG *et al*., 2018).

O gene BRCA1, apresenta localização no braço longo do cromossomo 17, quando esse é inativado ou apresenta mutações, pode-se aumentar a predisposição ao CM e de ovário, principalmente, em mulheres que estejam na pré-menopausa. Já

o BRCA2, está presente no cromossomo 13, o mesmo pode estar relacionado com o CM em mulheres jovens e em homens (COELHO *et al*., 2018).

Esses genes atuam como supressores tumorais, inibindo indiretamente o ciclo celular e, consequentemente o crescimento tumoral. As proteínas codificadas por eles, funcionam com intuito de proteger o genoma da célula. Essas estão presentes em diferentes estágios da resposta e reparo ao dano do DNA. O gene BRCA1 atua na checagem e reparo do DNA, enquanto o BRCA2 é um mediador da recombinação genética homóloga (LOPES; BRAGA, 2018).

Quando ocorre a hipótese de Knudson, a perda da função dos dois alelos desses genes, pode ocorrer o efeito cancerígeno. Esse efeito está relacionado com a incapacidade destes genes realizarem a pausa no ciclo celular, deixar de estimular o sistema de reparo e não induzirem as células a realizarem o processo de apoptose (COELHO *et al*, 2018).

Nessa mesma perspectiva, em condições normais o gene TP53 é responsável por codificar a proteína P53, que é conhecida como a “guardiã do genoma”, essa apresenta atividade reguladora em diversos tecidos, podendo realizar efeitos antiproliferativos, regulação do ciclo celular, reparos no DNA, processo de apoptose e inibição da angiogênese (GUEDES *et al*., 2019; PAULA *et al*., 2021).

O gene é ativado quando há sinais de dano celular e o seu fator de transcrição realiza interações com regiões especificas do DNA, regulando de certa forma, expressão de outros genes. Neste caso, ocorre a ligação ao promotor do gene p21, proteína responsável pela regulação da passagem da fase G1 para S, a p53 controla a fosforilação do complexo molecular ativo ciclina-CdK (cyclin dependent kinase), interrompendo o ciclo celular e realizando reparo no DNA. Além disso, a p53 também está inserida na fase S para G2, restringindo a proliferação inapropriada, tornando-se um inibidor do crescimento (GERMANO *et al*., 2008; GERMANO, 2020).

Portanto, quando ocorre mutações, acarreta perda de função da proteína P53, consequentemente ocorre falhas nos mecanismos de reparo, resultando na proliferação de células com DNA danificado, propagando mutações com potencial oncogênico (HUZNO; GRZYBOWSKA, 2018).

3.3.3 Aspectos moleculares relacionados ao câncer de mama

Como abordado inicialmente, os tumores eram classificados de acordo com o seu tipo histológico e graus de diferenciação do tecido neoplásico. Porém, atualmente a biologia molecular demonstra que o CM apresenta marcadores IHQ e subtipos. Dentre esses marcadores incluem o receptor de estrogênio (RE), progesterona (RP) e o HER2+ (SILVA *et al*., 2019; ROSA *et al*., 2021).

Os subtipos do CM podem ser classificados de acordo com os marcadores IHQ presentes nas superfícies das células mamarias. Nesse contexto, podemos ter o luminal (A e B), HER2+ e o basal ou triplo negativo. O luminal A é composto por RE positivo e/ou RP negativo e HER2 negativo; luminal B apresenta RE positivo e/ou RP positivo, HER2 positivo ou negativo; na superexpressão de HER2 podemos ter RE negativo e RP negativo e HER2 positivo; por fim, o subtipo triplo-negativo (TN) ou basal apresenta RE negativo, RP negativo e HER2 negativo (tabela 4) (COELHO *et al*., 2018; SILVA *et al*., 2019 BENEVIDES; BASTISTA; VILELA, 2020).

Logo, em conjunto desses subtipos, existe uma proteína/antígeno denominada de Ki-67, essa é expressa no núcleo das células nas diferentes fases do ciclo celular (G1, S, G2 e M), exceto no estágio de repouso, G0. Sendo um dos antígenos utilizados para quantificar e medir a proliferação do tumor (baixo ou alto índice), no que se relaciona com a capacidade de identificar células tumorais em proliferação (SOUZA *et al*., 2009; ANDRE *et al*., 2015; ORLANDINI *et al*., 2018; AMAN *et al*., 2019).

Tabela 4. Imuno-histoquímica e sua classificação.

Subtipo	Marcador	Ki-67
Luminal A	RE+ ou RP – e HER2+	Baixa proliferação
Luminal B	RE+ ou RP – e HER2+ ou -	Alta proliferação
HER2+	RE-, RP- e HER2+	-
TN	RE-, RP- e HER2-	Alta proliferação

[Significado das siglas: RE: Receptor de estrogênio; RI: Receptor de progesterona e HER2+: Human epidermal growth fator receptor-type 2 positive.]

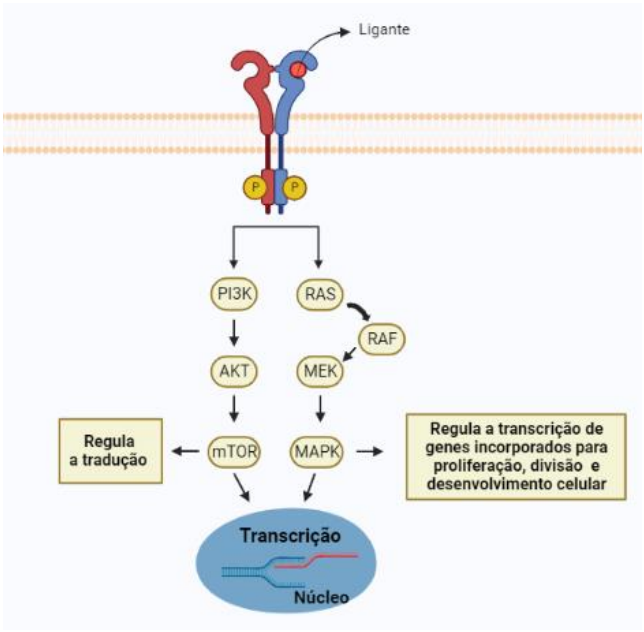
Fonte: AMAN *et al*., 2019; elaborado pelo autor, 2022.

Dando ênfase, a esses marcadores, especificamente a superexpressão do receptor HER2 que desempenha um papel crucial na transformação celular, carcinogênese e prognóstico de vários tipos de câncer. Em geral, os tumores HER2+ são mais agressivos, apresenta pior prognóstico, já que se relaciona com a resistência de terapias endócrinas e maior risco de recorrência e metástase (ARIAS *et al*., 2017; SILVA *et al*., 2019; SIMON, *et al*., 2019).

3.4 PROTEÍNA HER2 E TUMOR MAMÁRIO

Os receptores de HER são caracterizados como transmembrana, que em condições normais, apresentam atividade na regulação do crescimento, proliferação e a sobrevida celular. Cada um desses consiste em um sítio extracelular e um tirosina-quinase intracelular. Sendo o tirosina-quinase ativado por dimerização, induzido por ligante. Já o extracelular, apresenta conformação semelhante a um estado de ativação contínua, permitindo que ocorra dimerização mesmo na ausência de um ligante. Essa dimerização em condições normais, estimula uma cascata de reações enzimáticas e de sinais para que ocorra a proliferação, sobrevida e manutenção da vida celular (Figura 1) (HADDAD, 2010).

Figura 1. Receptor HER2 e sua conformação estrutural



Fonte: autor, 2022.

Esse subtipo do CM como o próprio nome indica, apresenta uma superexpressão de HER2, ou seja, há uma elevada expressão dessa oncoproteína. Os pacientes que apresentam diagnósticos primários de CM e com essa superexpressão apresenta um pior prognostico em relação aos outros pacientes que não apresentam essa expressão aumentada de HER2+ (CIRQUEIRA, et al., 2011).

Quando há superexpressão do HER2, existem proteínas transmembranas extras funcionando como receptores do fator de crescimento, induzindo à dimerização e como consequência uma divisão e multiplicação acelerada da célula. Com isso,

ocorre ativação de várias vias mitogênicas, a exemplo a fosfadilinositida 3-quinase (PI3k/AKT) e a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que são responsáveis por conduzirem a proliferação celular contínua e a formação de nova vasculatura (HADDAD, 2010; ZIELINSKI *et al*., 2011; VU; SLIWKWSKI; CLARET, 2014; SILVA *et al*., 2019).

Diante essa patologia, emprega-se terapias que consistem na utilização dos métodos convencionais, farmacológicos e não farmacológicos, a depender do quadro clínico do paciente. No entanto, a qualidade de vida de quem recebe esses tratamentos pode ser afetada diretamente por efeitos adversos indesejados. Com isso, é necessário o desenvolvimento de terapias alvos para se ter um tratamento mais específico para esse tipo de câncer (CIRQUEIRA, *et al*., 2011; LUZ *et al*., 2021).

3.5 TRATAMENTOS DIRECIONADOS PARA O CÂNCER

3.5.1 Tipos de tratamento

O conhecimento sobre as características intrínsecas do tumor do paciente, determinam o seu tratamento, neste caso, podendo ter melhores decisões terapêuticas para os indivíduos acometidos. De modo geral, os que estão disponíveis são os de ação local e ação sistêmica (ESPINOSA *et al*., 2011; BARROS *et al*., 2016; LEITE; RUHNKE; VALEJO, 2018).

Diante os tratamentos de ação local diretamente no tumor, temos a radioterapia e a cirurgia. A radioterapia, utiliza radiação frente a células malignas com intuito de realizar ionização no ambiente e resultar em um processo de hidrólise das moléculas de água e quebras de fitas de DNA. A cirurgia realiza a retirada do tumor e de alguns gânglios linfáticos que apresentem células cancerosas (BARROS *et al*., 2016; CORDEIRO *et al.,* 2019; SOUZA, 2019; PAULA *et al*., 2021).

São considerados tratamentos sistêmicos a quimioterapia, hormonioterapia, terapia biológica e terapia-alvo. A quimioterapia consiste na administração de medicamentos, na maioria das vezes por via endovenosa, mas também pode ser utilizado por outras vias, como a oral, intratecal, subcutânea ou intramuscular. Este tem como objetivo afetar células cancerígenas que estejam em qualquer parte do corpo, porém como não apresenta seletividade, atinge as células normais (LIMA *et al*., 2015; COELHO *et al*., 2017).

Pode-se classificar a quimioterapia em neoadjuvante que tem como objetivo diminuir o tamanho do tumor para facilitar o processo cirúrgico. A adjuvante, é utilizada após cirurgia com a finalidade de reduzir/eliminar uma possível recidiva do câncer. Já a hormonioterapia, impede que as células malignas dependentes de hormônios o recebam, com isso, não há mais estímulo para o seu crescimento (BARROS *et al*., 2016).

No entanto, as terapias convencionais não apresentam especificidade para as células malignas, podendo atingir também as normais. Essa não diferenciação celular apresenta desvantagens para os pacientes, uma vez que podem culminar no aparecimento de efeitos adversos que podem afetar na qualidade de vida (BAHIA *et* al., 2012; ARAUJO; DANTAS; NASCIMENTO, 2022; PEREIRA *et al*., 2020)

A imunoterapia objetiva potencializar o sistema imunológico a fim de combater infecções e doenças como o câncer. No entanto, deve-se ter alvos específicos para sinalizar as células tumorais e que permitam que o sistema imune realize uma resposta direcionada (BORGHAEI; MITCHEL; CAMPBELL, 2009; FONTOURA *et al*., 2021; ERFANIAN *et al*., 2022).

Além disso, pode-se dividir a imunoterapia em: imunoterapia ativa específica, inespecífica e a imunoterapia passiva. A específica utiliza substâncias que irão induzir a resposta imune a determinados antígenos tumorais, já a inespecífica envolve agentes imunológicos inespecíficos que irão estimular ou potencializar a resposta imune. Por outro lado, a passiva utiliza efetores imunológicos que irão proporcionar uma resposta rápida e não duradoura, pois não estimula o sistema imune (PENTANNI; COSTA; PAIVA, 2019).

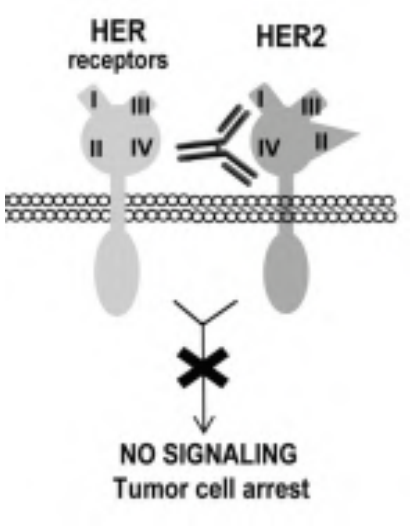
A terapia passiva ainda se tem mostrado essencial no advento da imunoterapia em oncologia, nas seguintes modalidades: transferência de células adotivas, imunossupressora de *checkpoint*, vacinas e a terapia com os anticorpos. Além disso, essa também fazem parte da classe de terapia alvo (FACUNDO; SILVA, 2019; FONTURA *et al*., 2021).

Nos últimos 25 anos, houve avanços significativos no desenvolvimento de terapias direcionadas para o tratamento do CM, isso ocorre devido a melhor compreensão da biologia molecular do tumor. Dessa forma, denomina-se terapias-alvo (JACOBS *et al*., 2022).

As moléculas que compõem essa classe terapêutica possuem o intuito de se ligar aos alvos específicos com potencial de maximizar o benefício terapêutico e minimizar a toxicidade às células normais. Isso ocorre porque os alvos moleculares são expressos de forma diferente nos tecidos tumorais quando comparadas aos tecidos normais (GOLLER; MOREIRA 2010).

Com isso, vale ressaltar que um dos sucessos notáveis dessa terapia é o desenvolvimento de drogas contra o receptor HER2 com o objetivo de serem utilizadas no tratamento do CM. O primeiro tratamento desenvolvido com este objetivo e aprovado para o uso clínico foi o Herceptin®, um anticorpo monoclonal humanizado dirigido especificamente contra um epítopo extracelular presente no HER2 (figura 2) (JACOBS *et al*., 2022).

Figura 2. Ligação do Hecerptin® no receptor HER2.



Fonte: adptado de Richard *et al*., 2016.

3.6 USO CLÍNICO DO TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA

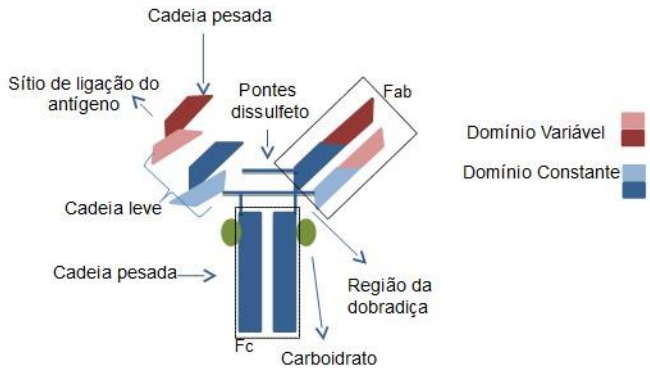
3.6.1 Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos podem ser chamados de imunoglobulinas (Ig), que são glicoproteínas produzidas pelos linfócitos B, quando há exposição a estruturas estranhas, conhecidas como antígenos. A Ig é composta por quatro cadeias, sendo duas leves e duas pesadas, em que cada uma possui regiões determinadas pela sua funcionalidade, assim, temos a região variável e a constante (figura 3) (AROSA; CARDOSO, 2012).

A primeira está relacionada ao reconhecimento e à interação com o antígeno e contém regiões hipervariáveis, que são denominadas de determinantes de complementariedade (DDC), as quais realizam o contato físico com o antígeno. Existem 6 DDC, que são distribuídos igualitariamente nas cadeias. Essas regiões permitem que os anticorpos possuam uma especificidade única e, quando há interação com o antígeno, ditam a força e afinidade dessa ligação (KENNEDY, 2017).

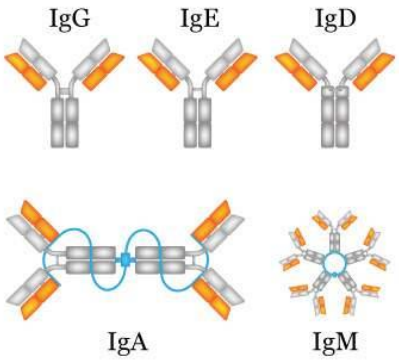
As regiões constantes são responsáveis pelas atividades efetoras. Essas possuem o fragmento cristalizável (FC), responsável pelo recrutamento de outras linhagens celulares do sistema imunológico para elicitar a função efetora. Sua atividade está relacionada com o tipo de isotipos, sendo IgA, IgD, IgG, IgE e IgM (figura 4), esses podem ser encontrados no organismo e, apresentam diferenciações de acordo com as propriedades biológicas, localizações funcionais e interações com diferentes tipos de antígenos (WEIS-GARCIA; CARNAHAN, 2017).

Figura 3. Características gerais dos anticorpos policlonais.



Fonte: InfoEscola.com

Figura 4. Isotipos dos anticorpos policlonais.



Fonte: Educa Mais Brasil.

A exemplo podemos ter, o isotipo IgE, quando há presença de parasitas ou doenças alérgicas, esse é capaz de realizar ligações com receptores expressos na superfície dos granulócitos ativando-os e, liberando mediadores inflamatórios, como histamina e leucotrienos (NICHOLSON, 2016).

Diante o exposto, os anticorpos despertaram interesse para utilização no tratamento de doenças, devido sua função na imunidade. Porém, por apresentarem natureza policlonal, ou seja, quando há contato com um antígeno, este reage de forma cruzada com vários epítopos, sendo assim, viu-se a necessidade de produzir anticorpos específicos, para isso, diversas tecnologias foram desenvolvidas para a produção desses anticorpos que são denominados de mAbs (CONCEIÇÃO, 2021).

Esses anticorpos são moléculas produzidas em laboratório com o uso de biotecnoligia e existem diversas técnicas atreladas para que esses atuem como anticorpos normais no organismo humano. Sendo, a primeira técnica descrita em 1975 por Milstein e Kohler, esses pesquisadores desenvolveram a tecnologia de hibridoma, que consiste na fusão de células esplênicas de camundongo, previamente imunizado com o antígeno alvo, com as células de mieloma murino, dando origem a células híbridas capazes de secretar anticorpos (KOHLER; MILSTEIN, 1975; SILVA; RIBEIRO, 2018; BAYER, 2019).

Por conseguinte, após a elucidação da tecnologia de hibridomas, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) o primeiro mAb para uso clínico, o Muromonabe CD3, um anticorpo completamente murino (oriundo de camundongos) utilizado contra a rejeição de tecidos transplantados. No entanto, observou-se que, quando administrado nos seres humanos, ocorria reações imunogênicas que induziam a formação de anticorpos humanos anti-murino (HAMA, do inglês *Human anti-murine antibody*), que visualizam o Muromonabe CD3 como agente estranho, causando uma rápida eliminação, reações alérgicas, entre outros (YAMA, 2010; LU *et al*., 2020).

Com intuito de reduzir esses efeitos, a engenharia genética possibilita a formação de novos mAbs. Nesse quesito, foi possível produzir anticorpos híbridos humano-camundongo, denominados de quiméricos. Eles são compostos pela combinação da região variável do anticorpo de camundongo (35%) com a região constante do anticorpo humano (65%). No entanto, ainda se apresentam reações

imunogênicas (CORDEIRO *et al*., 2014; CATAPANO; PAPADOPOULOS, 2013; BAYER, 2019).

Por isso, foi-se necessária a humanização de anticorpos com o intuito de eliminar ou minimizar as respostas reacionais do sistema imunológico. Os mAbs humanizados apresentam pequenas porções da fase variável de camundongos, fundidas com domínios constantes das sequências humanas. Isso resultou em moléculas com porcentagem aproximada de 95% humanas. Vale ressaltar que essa produção ocorre através da técnica de DNA recombinante. Essas moléculas apresentam menor imunogenicidade quando comparada aos outros tipos de anticorpos, porém, ainda é possível desencadear respostas imunes, no entanto, varia de indivíduo para indivíduo (SILVA; LAMBERT, 2011; CARNEIRO *et al*., 2012; CATAPANO; PAPADOPOULOS, 2013; COELHO, 2014; BAYER, 2019).

À vista disso, com o desenvolvimento de novas tecnologias, é possível ter anticorpos totalmente humanos, esses são produzidos através da utilização de animais geneticamente modificados, com o objetivo de produzir imunoglobulinas humanas. Para que isso ocorra, deve-se inativar as cadeias leves e pesadas dos camundongos, por conseguinte, os fragmentos dos humanos são transferidos ao genoma do camundongo, assim, pode-se obter anticorpos monoclonais humanos a partir da técnica convencional, hibridoma. Esses destacam-se por serem menos antigênicos (SILVA; LAMBERT, 2011; BAYER, 2019).

Diante o exposto, diversos mABS estão revolucionando o tratamento de diversas doenças, inclusive os cânceres. Os estudos que estão relacionados com as células cancerígenas permitem que ocorra a caracterização do perfil genômico tumoral e a identificação de alvos cancerígenos que estão atrelados ao desenvolvimento de agentes tumorais. Assim, os mAbs podem localizar com alta sensibilidade e especificidade o seu alvo, evitando de certa forma, o acometimento das células sadias e ocasionando a destruição das células cancerígenas (GUIMARÃES; SILVA; RANGEL, 2008; FACUNDO; SILVA, 2019; LUZ *et al*., 2021; MOSEGUI; VIANNA; CATÃO, 2021).

Com as características apresentadas, esses são utilizados na farmacoterapia do câncer. Diversos estudos clínicos demonstram resultados bastantes promissores quanto ao emprego das substâncias baseadas em mAbs para o tratamento de

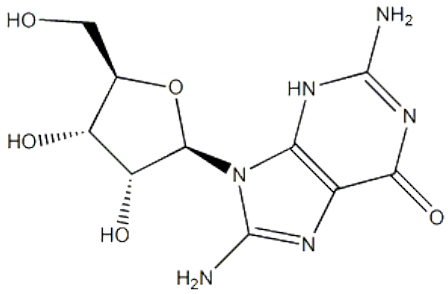
diversos tumores, visto que, são direcionados contra antígenos tumorais de diferentes tecidos e órgãos (CORDEIRO *et al*., 2014; TORRES *et al*., 2018).

Dessa forma, dando ênfase especificamente ao CM com superexpressão de HER2 e a utilização dos anticorpos humanizados, a agência de vigilância sanitária (ANVISA) aprovou a utilização desses para o tratamento desse tipo de câncer. Tendo como representante, o TZB, pertuzumabe, TZB entasina e o CT-P6 (biossimilar do TZB). Além desses, a ANVISA aprova o uso do primeiro biossimilar da Pfizer, o Trazimera (PF-05280014 ou TZB-qyyp) (BRASIL, 2019; DIAS; KUDO; GARCIA, 2020; CORTÉS *et al*., 2022).

3.6.2 Anticorpo monoclonal Herceptin® como terapia para o câncer de mama

O Herceptin® (Figura 5), inicialmente era utilizado no CM metastático com superexpressão de HER2, mas, atualmente, também é utilizado nos carcinomas em estágios iniciais. Esse trata-se de um mAb humanizado (Figura 6) que apresenta ação específica no sítio extracelular do HER2 (HADDAD, 2010).

Figura 5. Molécula do Herceptin®.



Fonte: Google imagens.

Figura 6. Anticorpo monoclonal humanizado.



[A cor azul indica a parte humana utilizada e a laranja a utilização a parte proveniente de ratos.]
Fonte: adaptado de Soares, 2018.

Sabendo-se da sua utilização, no CM metastático, ocorre a combinação com outras drogas antitumorais, sendo possível observar a redução do risco de recorrência do câncer em 50% quando comparado com a quimioterapia isoladamente. Também foi possível observar o aumento na taxa de resposta objetiva do tumor, tempo de progressão e na sobrevida dos pacientes (PEGRAM; NGO, 2006; VU; SLIWKWSKI; CLARET, 2014; SILVA *et al*., 2019).

Por outro lado, no que se refere aos estágios iniciais, utiliza-se como tratamento neoadjuvante após a conclusão do tratamento local, por exemplo, em cirurgia e radioterapia, apresentando redução da recorrência do CM em aproximadamente 50% (PEGRAM; NGO, 2006; VU; SLIWKWSKI; CLARET, 2014; SILVA *et al*., 2019).

A sua ação terapêutica está relacionada com o bloqueio da porção extracelular de proteínas que atuam como fatores de crescimento, essas estão presentes na região transmembranar da célula. Nesse sentido, ocorre a inibição das vias de sinalização que são responsáveis pela proliferação celular e consequentemente apresenta efeitos citotóxicos e citostáticos (PENATTI; ROCHA, 2020).

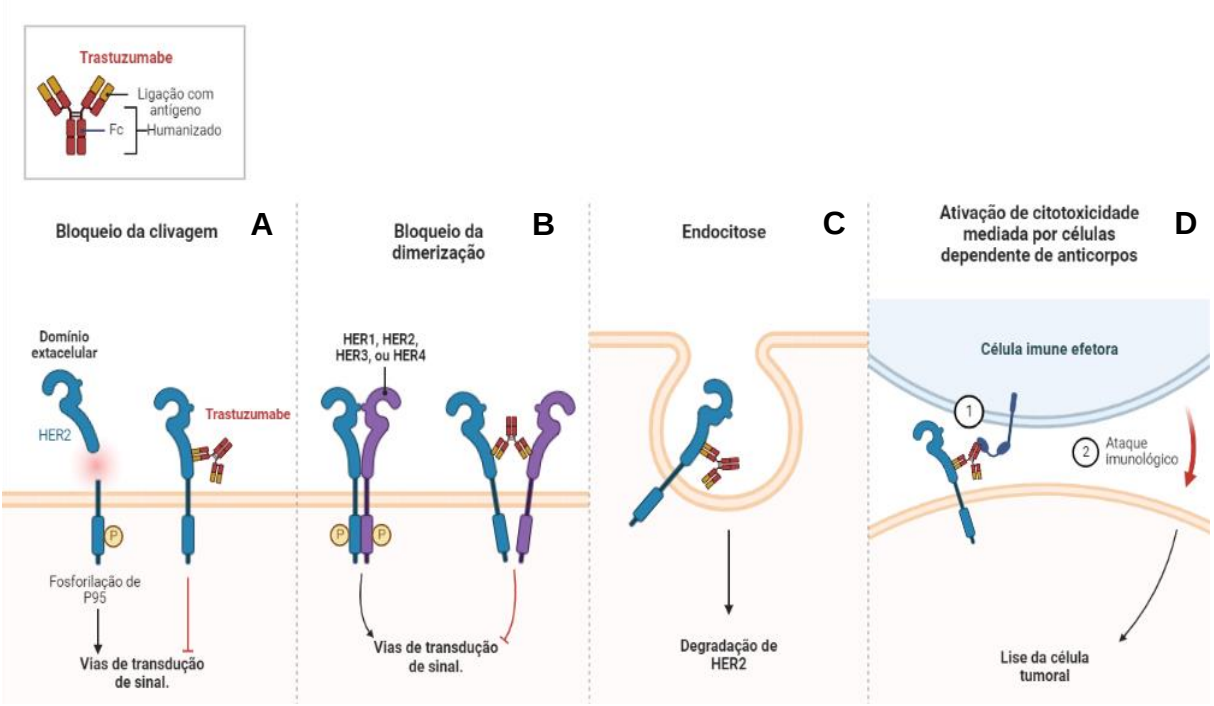
Os efeitos de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) foram observados em linhagens celulares do CM. A ADCC se deve à ativação de células NK, expressando o receptor Fc gama, que pode realizar ligação com o Herceptin®. Quando isso ocorre, ativa a lise das células cancerosas que estão ligadas a ele, resultando na apoptose (VALABREGA; MONTEMURRO; AGLIETTA, 2007).

Outro mecanismo relacionado com esse fármaco é a internalização do receptor com superxpressão de HER2 para o citoplasma. Em seguida, ocorre a endocitose realizada pelo lisossomo, onde ocorre a degradação desse (CLIFFORD, 2007; FIGUEIREDO *et al*., 2022).

Também pode-se ter uma clivagem proteolítica, que libera a porção extracelular deste receptor, formando um fragmento de HER2.Porém, quando se utiliza o Herceptin®, esse permite que ocorra a inibição da clivagem proteolítica, no que impede a formação desse fragmento (HUBALEK *et al*., 2010; TSANG; FINN, 2012; COSTA; CZERNIECKI, 2020).

Os mecanismos de ação aqui relatados, estão dispostos na figura 7.

Figura 7. Mecanismos de ação do Trastuzumabe.



[A: relacionado com o bloqueio da porção extracelular; B: Bloqueio da ativação do receptor. C: Internalização do receptor que culmina na endocitose; D: citotoxicidade dependentes de anticorpos.]
Fonte: biorender.com; autor, 2022.

Diante o reparo do DNA, as vias de transdução de sinal que são mediadas por HER2 apresentam indução de genes de reparo. A exemplo, se houver utilização de agentes que realizam danos nesse, como a quimioterapia ou radioterapia, as células conseguem ativar genes envolvidos na parada do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose. No entanto, a utilização do Herceptin® que resulta na inibição das vias de sinalização e, eu como consequência, apresenta o interrompimento ao processo de reparo (SPECTOR; BLACKWELL, 2009).

Já no que tange a angiogênese e sabendo-se que as células cancerígenas com superexpressão de HER2 apresenta capacidade de induzi-la a esse processo, através do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), o tratamento utilizando o mAb apresentou capacidade de realizar a normalização e regressão da vasculatura tumoral (VALABREGA; MONTEMURRO; AGLIETTA, 2007; SPECTOR; BLACKWELL, 2009).

No mesmo sentido de superexpressão, o HER2 sofre clivagem proteolítica que culmina na liberação do domínio extracelular de algumas células cancerígenas e na produção de um fragmento truncado ligado à membrana, o p95HER, sendo considerado um mecanismo de resistência, por impedir a ligação do Herceptin®. Porém, esse anticorpo também apresenta capacidade de bloquear a liberação do

domínio extracelular, inibindo a atividade de metaloproteinase (SCALTRIRI *et al*., 2007; VALABREGA; MONTEMURRO; AGLIETTA, 2007; COSTA; CZERNIECKI, 2020).

Embora os benefícios terapêuticos que esse apresenta na neoplasia mamária, existem efeitos adversos importantes, como a presença e a sinalização de HER2 na fisiologia cardíaca, que pode culminar na cardiotoxicidade. No entanto, na maioria das pacientes, esse efeito dura pouco e termina quando ocorre o cessamento da utilização, ou seja, é reversível. Diante esse quesito, se faz necessário a verificação da função cardíaca durante todo o período de tratamento (BARBOSA *et al*., 2017; PINA *et al*., 2019).

Vale ressaltar que, esse anticorpo está sendo disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde o ano 2012, para o tratamento de CM HER2+ inicial e local avançado (estágio III). Porém, a partir de 2017, no SUS, esse vêm sendo utilizado no CM HER2+ metastática como primeira linha de tratamento (BRASIL, 2012; BRASIL, 2017).

No entanto, o tratamento com esses medicamentos de origem biológica e sua complexidade de desenvolvimento, apresentam altos custos que variam entre centenas e milhares de dólares. Esses impactam os sistemas de saúde, uma vez que, existem mudanças no perfil epidemiológico, principalmente doenças crônico-degenerativas, devido ao envelhecimento da população. No ano de 2012, no Brasil, 5% desses produtos foram prescritos no SUS, mas corresponderam a 43% dos custos entre os demais medicamentos (GOMES *et al*., 2016).

Com isso, é possível desenvolver medicamentos biossimilares comparáveis aos biológicos originais quanto a sua eficácia, imunogenicidade e segurança terapêutica. Além desses apresentarem redução de custos no seu processo de desenvolvimento (FAVALE *et al*., 2019).

3.7 BIOSSIMILAR TRAZIMERA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA

3.7.1 Uso de biossimilares no Brasil

Visando a redução dos custos dos medicamentos biológicos que expiraram ou estão na fase final de suas patentes, desenvolve-se os biossimilares, que são medicamentos biológicos produzidos em larga escala pela biossíntese (tecnologia de

DNA recombinante e hibridoma) (GOMES; HASENCLEVER; PARANHOS, 2015; GOMES *et al*., 2016).

Para obtenção de uma produção em larga escala, primeiramente, ocorre a seleção e clonagem de um gene, num vetor que é transferido para uma célula hospedeira, ocorrendo, em seguida, os processos de cultura celular, purificação, fermentação e, por fim, a formulação e ampliação. Assim, pode-se apresentar pequenos erros ou diferenças entre eles devido todo esse processo (VAZ *et al*., 2013).

Nessa perspectiva, considera-se que esses não são copias idênticas de seus originais biológicos, mas similares, não apresentam diferenças significativas nos quesitos de segurança, pureza ou potência quando comparados com ao de referência. Além disso, quando comparado ao originador, deve ser utilizado da mesma maneira; produzidos com padrões de segurança, pureza e eficácia; e ter dados clínicos que comprovem sua alta similaridade (GOMES *et al*., 2016; PEGRAM *et al*., 2019; ESTEVA *et al*., 2019; MOSEGUI; VIANNA; CATÃO, 2021; KELMER; SILVA; RETTO, 2021).

Assim, a nível de território brasileiro existe uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 55, de 16 de dezembro de 2010, que regulamenta a relação de produtos biológicos similares. Essa define que para se ter o registro, devem ser apresentados estudos que realizam comparação entre o biossimilar e o produto biológico de referência, devendo conter informações suficientes para predizer que as diferenças detectáveis nos atributos de qualidade não resultam em diferença em sua segurança e eficácia (BRASIL, 2010).

Sabendo-se que esses não são considerados moléculas idênticas, estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência utilizados para aprovação de medicamentos genéricos não podem ser utilizados para comprovar a sua equivalência terapêutica. Dessa forma, é necessário a realização de estudos clínicos comparativos entre o biossimilar e o medicamento de referência (KELMER; SILVA; RETTO, 2021).

Além disso, realiza-se outros estudos no quesito de comparabilidade. Sendo o de Fase I: comparabilidade em termos de qualidade, confirmada pela semelhança analítica entre os dois medicamentos. Se houver diferenças significativas, deve-se alterar o processo de desenvolvimento até que esse apresente um perfil de qualidade semelhante. Na fase II: são estudos não clínicos, realizados *in vitro*, onde se analisa

a farmacocinética e características da farmacodinâmicas. São realizados modelos animais para observar efeitos toxicológicos do biossimilar (TAVEIRA, 2019).

Por fim, no que tange aos estudos clínicos, deve ser realizado ao menos um de fase III em comparação com o de referência, esse é exigido para realizar o registro de medicamentos biossimilares no Brasil, porém a ANVISA não específica a metodologia necessária, fazendo com que, de tal forma, os estudos apresentem desenhos diferentes (BRASIL, 2010).

Logo, sabendo-se que o tratamento para o câncer apresenta elevado custo, o desenvolvimento desses biossimilares culminam na redução de custos, ou seja, oferece alternativas de tratamento mais econômicas e viável financeiramente para o sistema de saúde, com isso, os pacientes que necessitam desse tratamento terão acesso (TAVEIRA, 2019).

Nesse sentido, sabendo-se que o Herceptin® apresenta limitação ao seu uso devido ao preço ser relativamente alto, o PF-05280014, apresenta-se como uma opção terapêutica mais econômica e com os mesmos benefícios que os referência (JEONG *et al*., 2018; PEGRAM *et al*., 2019; ESTEVA *et al*., 2018).

3.7.2 Biossimilar Trazimera™ no câncer de Mama

O PF-05280014 é o quarto biossimilar do produto de refêrencia Herceptin® (medicamento referência do Trastuzumab), aprovado pela União Europeia (UE) com o nome Trazimera™. Nesse sentido, esse apresenta as mesmas características que o original (igG1 recombinante humanizado), também é utilizado para as mesmas indicações que o biofármaco de referência (HURST *et al.*, 2014; PEGAM *et al*., 2018; TRIANTAFYLIDI; TRIANTADIFILLIDIS, 2022).

Tal desenvolvimento está relacionado devido a presença da mesma sequência primária de aminoácidos que o de referência, e a demonstração de similaridade em estudos comparativos estruturais e funcionais. Além desses, a similaridade farmacocinética das duas drogas foi demonstrada no estudo de Chen; Yun; Yin (2015) com voluntários saudáveis do sexo masculino e em mulheres com CM no estudo de Pregam e colaboradores (2018) (ONO et al., 2015; TRIANTAFYLIDI; TRIANTADIFILLIDIS, 2022).

Já os estudos que utilizam o biossimilar em tratamento neoadjuvante (administrado com carboplatina e docetaxel) demonstrou não inferioridade em

quesitos farmacocinéticos e comparabilidade em imunogenicidade, segurança e eficácia quando comparado ao de referência em pacientes com CM HER2+ (LAMMERS *et* al., 2018; DERAKHSHANI *et al*., 2019; PEGRAM *et al*., 2019).

Assim, diante essas características apresentadas (segurança, eficácia, similaridade, entre outos), espera-se que os biossimilares quando introduzidos na prática clínica diária melhore o acesso à terapia anti-HER2, criando de certo modo, opções terapêuticas adicionais e alternativas de menor custo (JACKISCH; LAMMERS; JACOBS, 2017; TRIANTAFYLIDI; TRIANTADIFILLIDIS, 2022)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Utilização de biossimilares no câncer de mama

Os medicamentos biológicos possuem um papel importante no arsenal terapêutico, principalmente quando se trata de doenças oncológicas e auto-imunes. A sua introdução na terapia apresenta enormes efeitos benéficos para os utentes, o que culmina na melhora da qualidade de vida (FARIA, 2015).

Dando ênfase ao tratamento oncológico, no ano de 2015, os medicamentos mais vendidos no mundo foram Mabthera® (rituximab), Avastin® (bevacizumab) e Herceptin®. Sendo o Herceptin®, o responsável por mudar as perspectivas de tratamento de pacientes com CM HER2+ desde sua aprovação em 1988. Atualmente, nessa neoplasia, esse medicamento vem sendo utilizado em terapias neoadjuvantes e adjuvantes (VARGAS; SARI; FERREIRA, 2022).

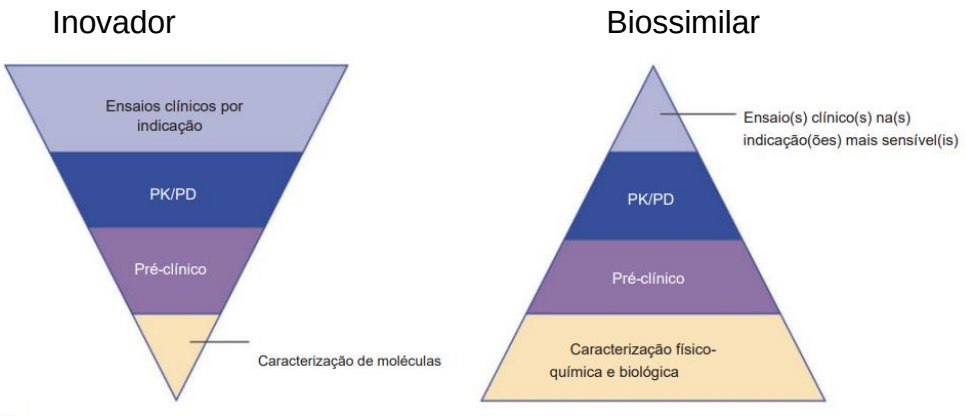
No entanto, o desenvolvimento desses biofarmácos apresentam uma maior complexidade na sua fabricação, sendo mais difícil e dispendioso, o que resulta na elevação do preço do medicamento. Assim, sabendo-se da alta complexidade e seu alto custo, existe uma preocupação mundial sobre como assegurar, do ponto de vista econômico, o acesso à quimioterapia com o Herceptin®. Como consequência, médicos em todo o mundo, na maioria das vezes, encontram barreiras para prescrevê-lo, e os pacientes acabam tendo um tratamento menos que o ideal para o CM HER2+ (LAMMERS *et al*., 2018; BARBOSA; CARVALHO; ANDRADE, 2021; VARGAS; SARI; FERREIRA, 2022).

Entretanto, quando a vigência das patentes dos biológicos originais chegam ao fim, com objetivo de reduzir custos com o tratamento e expandir o acesso a terapias biológicas os medicamentos biossimilares são produzidos (BARBOSA; CARVALHO; ANDRADE, 2021; VARGAS; SARI; FERREIRA, 2022).

Dessa forma, o desenvolvimento desses produtos começa com uma ampla caracterização físico-química e biológica, incluindo comparação de atributos de qualidade, seguida de estudos comparativos não clínicos dos produtos de referência. Vale ressaltar que o exercício da biossimilaridade se concentra mais nos dados de caracterização físico-química e biológica dos candidatos e testes analíticos comparativos com produtos de referência do que em ensaios clínicos em comparação

com a via de aprovação de novos produtos biológicos (Figura 8) (BARBIER *et al.,* 2019).

Figura 8. Desenvolvimento de biofarmácos.



[PK: farmacocinética; PD: farmacodinâmica].

Fonte: BARBIE *et al.,* 2019

Dessa forma, no ano de 2019, foi possível obter 5 biossimialares que podem ser utilizados no tratamento do CM HER2+, sendo o SB3 (Ontruzant; Samsung Bioepis), PF-0580014 (Trazimera™), MYL-14010 (Zedora® no Brasil; Ogivri® nos EUA), CT-P6 (Herzima®) e ABP 980 (Kanjinti®). Vale ressaltar que o grande interesse de se desenvolver esses medicamentos está relacionado principalmente com fatores econômicos e o acesso da população alvo a elesn(VARGAS; SARI; FERREIRA, 2022).

Em consonância, foram realizados estudos clínicos para demonstrar que esses possuem parâmetros idênticos ao de referência, o que culmina na utilização deles para o tratamento do CM HER2+. Onde o MYL-14010 demonstrou taxa de resposta geral equivalente de 69,6% e 64,0% para o de referência, o CT-P6, apresentou eficácia e segurança semelhante. O ABP 980, apresentou resultados de segurança e imunogenicidade comparáveis e, por fim, o PF-05280014 demonstrou um perfil farmacocinético semelhante e eficácia, segurança e imunogenicidade comparáveis (RUGO *et* al., 2017; STEBBING *et al.,* 2017; LAMMERS *et al*., 2018; PIVOT *et al*., 2018; PAPLOMATA; NAHTA, 2018).

Como exposto anteriormente, os resultados dos biossimilares apresentam-se positivos com o de referência, onde se torna possível relacionar os resultados aos benefícios sociais e econômicos. Assim, mais pacientes oncológicos podem ter acesso aos biofarmácos similares.

De acordo com o que foi exposto, a ANVISA aprovou em dezembro de 2019 a utilização do primeiro biossimilar da Pfizer no Brasil, o Trazimera™. Esse medicamento biológico similiar atendeu a todos os requisitos que constam na RDC n° 55 de 16 de dezembro de 2010 que versa sobre o registro de produtos biológicos (BRASIL, 2010; BRASIL, 2019).

Com a coleta de dados, relacionando o uso do biossimilar (PF-05280014) no CM com superexpressão de HER2+, os artigos selecionados de acordo com a metodologia disposta anteriormente estão apresentados na tabela 5 com suas respectivas características.

Tabela 5. Categorização e síntese dos dados e informações apresentadas nos artigos considerados para revisão, divididos em**:** Autores/Ano; Título; Objetivo da pesquisa.

Autor/Ano	Título	Objetivos
YIN *et al*., 2017	A randomized phase 1 pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar PF-05280014 with trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01)	Avaliar a similaridade do biossimilar com o Herceptin® (TZB) da União Européia (TZB-UE) ou dos Estados Unidos. (TZB-EU). Também foi avaliado a segurança e a imunogenicidade.
LAMMERS *et al.*, 2018	Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer	O intuito é comparar os perfis de farmacocinética e segurança entre o biossimilar e o TZB em tratamento neoadjuvante.
PEGRAM *et al.*, 2019	PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study	Relatar a segurança a longo prazo e sobrevida global, após 06 anos da primeira triagem do paciente.
CHEN; LI; YIN, 2019	Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin®) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer	Realizar um estudo de farmacocinética populacional de PF-05280014 e TZB-EU.
LI *et al*., 2022	Long-Term Safety and Effectiveness of PF-05280014 (a Trastuzumab Biosimilar) Treatment in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of a Randomized, Double-Blind Study	Avaliar segurança e taxa de sobrevida global.

Fonte: Elaborado pelo autor 2022.

Os artigos analisados descrevem informações sobre estudos/ensaios clínicos (tabela 6) que utilizaram o biossimilar no tratamento do CM com superexpressão HER2+ (estágio inicial, operável ou metastático) com intuito de realizar a comparação e comprovar que esse apresenta efetividade, segurança e imunogenicidade igual ao medicamento de referência, o Herceptin®.

Vale ressaltar que diante os ensaios clínicos, os biossimilares necessitam apenas de um estudo de fase I e seguido por pelo menos um estudo de fase 3 para uma das indicações aprovadas do produto de referência. Assim, o principal objetivo dos estudos (fase I) de farmacocinética é demonstrar que no desenvolvimento desses apresenta comparabilidade com o de referência (BARBIER *et al.,* 2019).

Dessa forma, a Agência Europeia de Medicamentos (AEM) recomenda que os estudos de fase I sejam realizados em voluntários saudáveis, uma vez que apresenta menos capacidade de demonstrar variabilidade na farmacocinética. Esses caracterizam-se como um grupo mais sensível e homogêneo para detectar possíveis diferenças clinicamente significativas (BARBIER *et al.,* 2019).

Tabela 6. Categorização e síntese dos dados e informações apresentadas nos artigos considerados para revisão, divididos em: Biofármacos; Tipo de estudo; Parâmetros avaliados; Resultados; Autores.

Biofármacos	Tipo de estudo	Parâmetros avaliados	Resultados	Autores
Trastuzumabe-UE Trastuzumabe-EUA Trazimera™	Fase I; randomizado; duplo cego; homens saudáveis.	Farmacocinética, imunogenicidade e segurança em pacientes saudáveis.	No quesito de farmacocinética, esses apresentaram semelhanças entre si; Na imunogenicidade, apenas dois pacientes apresentaram anticorpos antidrogas; Já na segurança, apresentaram tolerabilidade e não demonstraram eventos adversos graves, mortes ou descontinuação.	YIN *et al.,* 2014
Trastuzumabe-UE Trazimera™	Fase I; Randomizado; duplo cego.	Análise da modelagem da farmacocinética populacional de pacientes com CM HER2+. Amostragem obtida de Pegram *et al.,* 2019.	Através dos dados obtidos no software, os pacientes apresentaram concentração-tempo semelhantes.	CHEN; LI; YIN, 2019
Trastuzumabe-UE Trazimebra™	Fase III; randomizado; duplo cego.	Farmacocinética, segurança, eficácia e imunogenicidade.	Na farmacocinética observou que a concentração sérica entre eles é semelhante. Na segurança, os pacientes apresentaram um ou mais evento adversos.	PEGRAM *et al.,* 2019

			Na eficácia, esses apresentaram semelhanças entre si, diante a taxa de resposta objetiva. Na imunogenicidade 2 indivíduos, um de cada grupo, apresentaram anticorpo antidroga.	
Trastuzumabe-UE Trazimera™	Fase III	Farmacocinética, segurança, eficácia e imunogenicidade.	Na farmacocinética a concentração sérica entre eles é semelhante. Sobre a segurança, os pacientes apresentaram um evento adverso. Assim, 4 do biossiomalar e 3 do trastuzumabe apresentaram descontinuação do tratamento Na eficácia, esses apresentaram semelhanças entre si, diante a taxa de resposta objetiva. Na imunogenicidade, nenhum indivíduo apresentou anticorpo antidroga para o biossimilar, já no trastuzumabe, um paciente apresentou no primeiro ciclo, já nos demais não houve presença.	LAMMERS *et al*., 2018

O Trastuzumabe é o nome do medicamento de referência Herceptin®. Siglas: Trastuzumabe-União Europeia (UE); Trastuzumabe-Estados Unidos (EUA). Os países significam onde estes foram produzidos.
Fonte: autor, 2022.

No que tange aos estudos de fase I, Yin e colaboradores (2014), nos quesitos de farmacocinética verificaram parâmetros de concentração sérica-tempo (C_{max}), concentração sérica do tempo zero até o último ponto de tempo AUC $_{(0,\ lim)}$, concentração quantificável e extrapolado para o tempo infinito (AUC $_{(0,\ \infty)}$), depuração (CL), (V_{ss}) e meia vida ($T_{1/2}$). Os dados obtidos nesses são de suma importância para determinar o perfil farmacocinético, assim, diante avaliação dos três mAbs, foi possível identificar semelhanças entre si, esses demonstraram sobreposição, ou seja,

apresentam dados idênticos ou quase idênticos (tabela 7) que quando sobrepostos em um gráfico apresentam similaridade nos resultados.

Tabela 7. Dados do farmacocinéticos do estudo clínico.

	PF-05280014	Trastuzumab-EU	Trastuzumab- EUA
Subjects (n)	34	35	32
C_{max} ($\mu g\,ml^{-1}$)	159 ± 26	174 ± 31	164 ± 31
[illegible] ($\mu g\,ml^{-1}\,h$)	35700 ± 6287	38510 ± 6569	35870 ± 6878
$AUC_{(0,\infty)}$ ($\mu g\,ml^{-1}\,h$)	37130 ± 6305	40330 ± 6994	37310 ± 6728
CL ($ml\,h^{-1}\,kg^{-1}$)	0.166 ± 0.026	0.153 ± 0.025	0.166 ± 0.032
V_{ss} ($ml\,kg^{-1}$)	56.1 ± 8.2	51.7 ± 6.9	55.7 ± 8.8
$t_{1/2}$ (h)	213 ± 42	220 ± 42	212 ± 47

Fonte: Yin *et al*., 2014

Diante os resultados obtidos demonstrados na tabela 7, é possível observar que os anticorpos não apresentam diferenças significativas, no que culmina, que estes apresentam similaridade nesse quesito.

Já a imunogenicidade, esses autores, realizaram a avaliação de incidências de anticorpos antidrogas (AAD) e anticorpos neutralizantes (AN), assim, dentre os 101 indivíduos que compõem os estudos, apenas 2 apresentaram AAD. Quando esses foram submetidos a testes de AN, não houve detecção destes. Dessa forma, culmina-se em uma baixa imunogenicidade.

Além desses, nos quesitos de segurança, o biossimilar, o TZB-UE e o TZB-EUA apresentaram boa tolerabilidade e não demonstraram eventos adversos adversas graves, mortes ou descontinuação por causa desses eventos.

Após esse estudo, Chen; Li; Yin (2019), utilizaram a amostragem de dados de Pegram *et al*., (2019) que consiste em 707 pacientes randomizados com CM HER2+. A finalidade desse estudo é aplicar uma modelagem de farmacocinética populacional do biossimilar e o hercepetin® em indivíduos que possuem CM HER2+. Para tal modelagem, foi utilizado a abordagem do software de efeitos mistos não lineares.

Os dados alimentados nesse software quando analisados em seu modelo final foi avaliado utilizando o modelo de verificação preditiva visual. No geral, essa simulação reproduziu perfis de concentração das drogas, onde foi possível identificar que os perfis de concentração-tempo apresentaram semelhantes entre os grupos de tratamento. Outrossim, nos quesitos de depuração do biossimilar e TZB-EUA foram

0,0104L/h e 0,00975 L/h, respectivamente, onde os autores concluíram que esses apresentam-se semelhantes. Assim, esse resultado fornece evidências de que a farmacocinética em ambos é semelhante nesta população.

Por outro lado, no que se refere aos estudos de fase III, esse tem como objetivo demonstrar a eficácia clínica e segurança semelhantes entre o candidato e seu produto de referência. A AEM aconselha que se realize um ensaio clínico de cunho comparativo entre grupos paralelos, randomizado, duplo-cego com um desenho de estudo de equivalência, para ao menos uma indicação representativa (BARBIER *et al.,* 2019).

Levando em consideração que os estudos de fase III necessitam de um maior número de indivíduos, a tabela 8, demonstra a quantidade desses por estudo.

Tabela 8. N de indivíduos.

Autor/Ano	Número amostral (n)
LAMMERS *et al*., 2018	226 indivíduos
PEGRAM *et al*., 2019	707 indivíduos
LI *et al.*, 2022	707 indivíduos

Fonte: autor, 2022.

Lammers e colaboradores (2018) compararam a farmacocinética, eficácia, segurança e imunogenicidade do biossimilar, PF-05280014, versus o TZB em quimioterapia neoadjuvante com docetaxel e carpoplatina em pacientes com CM HER2+ operável.

Já Pegram e colaboradores (2019) verificaram os parâmetros de farmacocinética, eficácia, segurança e imunogenicidade do biossimilar e o TZB-UE em terapia neoadjuvante apenas com o placlitaxel em tratamento de primeira linha para pacientes com CM HER2+.

Assim, a analise do perfil farmacocinético do biossimilar e do TZB-UE, Lammers *et al*., (2018), observaram que as concentrações séricas de ambos eram comparáveis. Do mesmo modo, Pegram e colaboradores (2019), analisaram o perfil farmacocinético e observaram que às concentrações séricas mínimas e máximas foram semelhantes para ambos os tratamentos (PF-05280014 ou TZB-UE).

No que se refere a segurança, Lammers *et a.,* (2018) apresentaram que ao menos um evento adverso os pacientes demonstraram, sendo possível, observar

respectivamente para PF-05280014 e TZB-UE tais eventos, como alopecia 63,7% e 61,6%, anemia 49,6% e 45,5% e neutropenia 33,6% e 36,6%. Além desses, alguns pacientes apresentaram eventos adversos graves, sendo sete eventos para o PF-05280014 e dez eventos para o TZB-UE. Após esses eventos, quatro (3,5%) e três (2,7%) pacientes nos grupos PF-05280014 e trastuzumabe-UE, respectivamente, descontinuaram o tratamento.

Diante análise e discussão dos dados, os autores conseguem demonstrar que ambos os tratamentos foram bem tolerados, com poucas descontinuações e não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, nos quesitos de: eventos adversos, eventos adversos graves ou outros parâmetros de segurança observados (LAMMERS *et al*., 2018).

O estudo de Pegram *et al.,* (2019), demonstraram que a maioria dos pacientes apresentam um ou mais eventos adversos, sendo os mais frequentes relatados, respectivamente para o PF-05280014 e TZB-UE, assim, têm-se alopecia (54,2% e 52,4%), anemia (34,4% e 37,1%), neutropenia (28,4% e 25,8%) e neuropatia sensorial periférica (26,6% e 23,5%). Além desses, no que se refere a efeitos adversos graves os mais frequentes relatados foram, respectivamente, embolia pulmonar (1,4% e 0,8%), pneumonia (1,1% e 0,8%). Os eventos adversos de grau 3 ou superior relatado com frequência em ambos os grupos foi a neutropenia, sendo 10% para o biossimilar e 7,9% para o TZB-UE. Por fim, quando analisado os dados, os autores demonstraram que não se tinha diferenças notáveis nos parâmetros de segurança.

Lammers e colaboradores (2018) avaliaram se os pacientes que receberam o biossimilar ou o TZB-UE apresentavam AAD após sua administração. Diante os resultados, foi identificado que nenhum paciente apresentou AAD para o biosimilar, já para o TZB-UE, no primeiro ciclo, um paciente apresentou positivo. No entanto, nos demais ciclos e testes realizados, esse apresentou-se negativo. Por fim, os autores destacaram que ambos apresentam perfis de imunogenicidade comparáveis.

No estudo de Pegram *et al.,* (2019), no início do tratamento dois indivíduos, um de cada grupo, apresentaram positivo para AAD. De acordo com essa baixa incidência de imunogenicidade, durante o tratamento de ambos os grupos é uma situação tranquilizadora, pois outros estudos já demonstraram. Com isso, ambos grupos apresentam semelhanças entre si.

Lammers *et al*.*,* (2018) observaram que a eficácia nos grupos de PF-05280014 e TZB-UE a resposta patológica completa respectivamente em 47,0% e 50,0%. Já a taxa de resposta objetiva (TRO), relacionada com a redução do tamanho do tumor, no último ciclo, os pacientes que receberam o biossimilar apresentaram 88,1% e para o TZB-UE 82%. Diante análise dos dados, os autores culminam que os perfis de eficácia foram comparáveis, sem diferença notáveis.

Pegram *et al*., (2019) para demonstrar a semelhança entre o biossimilar e o TZB-UE, esses devem apresentar um intervalo de confiança de 95% em razão de risco para TRO e devem estar dentro de uma margem de equivalência pré-especificada de 0,80-1,25. Assim, para o biossimilar foi possível obter 65,5% e o de referência, 61,3%. Diante análise dos resultados, esses apresentaram uma margem de equivalência /de 0,940, o que atende ao pré-requisito especificado.

Por fim, Li *et al.*, (2022) verificaram a segurança e sobrevida global dos pacientes a longo prazo, 06 anos, após o estudo de Pegram *et al*., (2019). Para serem incluídos no estudo, esses deveriam ser tratados com pelo menos uma dose do biosimilar ou TZB-UE associados com o paclitaxel. Os dados de sobrevida estimados estavam dentro do intervalo de confiança (95%), em 1 ano para o PF-05280014 foram 89,4%, 2 anos 82,3% e 77,4% em 3 anos. Já para o TZB-EU em 1 ano foram 87,5%, 2 anos, 77,4%, 3 anos 75,3%. O teste de long-rank menciona que esses não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. No quesito de segurança, não foram encontradas diferenças notáveis nas incidências de eventos adversos, assim, os dados de segurança a longo prazo mostraram resultados comparáveis. Nesse sentido, a longo prazo não foram observadas diferenças clínicas significativas.

Diante os resultados discutidos no presente estudo, esses demonstraram similaridade em todos os quesitos necessários para que o medicamento biossimilar seja utilizado igual ao de referência. O que fortalece ainda mais a semelhança entre ambos e dá subsidio para que o PF-05280014 seja utilizado/comercializado para a população que necessita desse tratamento específico.

5 CONCLUSÃO

Com os avanços nos estudos clínicos, testes e desenvolvimento de biofármacos nos últimos anos proporcionaram progresso no tratamento de pacientes com CM HER2+. No entanto, devido ao alto grau de especificidade, esses fármacos representam uma tecnologia que envolve altos custos envolvidos em sua produção, o que culmina em elevados preços nos tratamentos dispensados à pacientes portadores de neoplasias dificultando o acesso às tecnologias de maior eficácia com menos efeitos adversos.

Com o advento do vencimento da patente dos biofármacos inovadores, há a possibilidade do desenvolvido de um medicamento biossimilar, com custos de produção inferiores, mantendo os atributos de segurança, imunogenicidade, eficácia e indicação terapêutica quando comparados com os medicamentos de referência.

Assim, a presente revisão conclui, que de acordo com os estudos apresentados por diferentes autores ao meio cientifico, onde houveram comparações entre o Herceptin® e o seu biossimilar, Trazimera™, os dados disponibilizados permitiram a identificação de parâmetros verossímeis entre o biossimilar e o medicamento referência.

Deste modo, os resultados comparativos positivos de semelhança do biossimilar com o medicamento de referência, culmina em uma opção terapêutica promissora e de baixo custo de desenvolvimento/aquisição que por certa vez, o SUS apresenta capacidade de adquirir e diversos pacientes com CM HER2 tenham acesso ao tratamento.

REFERÊNCIAS

AMAN, N.A.; DOUKOURE, B.; KOFFI, K.D.; KOUI, B.S.; TRAORE, Z.C.; KOUYAT, M.; TOURE, I.; EFFI, A.B. Immunohistochemical evaluation of Ki-67 and comparison with clinicopathologic factors in breast carcinomas. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention,** v. 20, n. 1, p. 73–79, 2019. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.1.73

American Cancer Society. **Breast Cancer Stages**. 2017b. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stagesof-breast-cancer.html>. Acesso em: 15 de Maio de 2022.

ANDRADE, S.A.F. A importância do autoexame e exame clínico das mamas resumo. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa,** v.11, n. 23, p. 111-113, 2014. Disponível em: < http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/168 >. Acessado em: 25 de Maio de 2022;

ANDRE, F.; ARNEDOS, M.; GOUBAR, A.; GHOUADNI, A.; DELALOGE, S. Ki67-no evidence for its use in node-positive breast cancer**. Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 12, p. 296-301, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.46>. Acessado em: 13 de Maio de 2022.

ARAÚJO, D.N.; DANTAS, D.S.; NASCIMENTO, R.S.T.R. Efeitos do exercício físico em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: uma revisão sistemática. **Aquivos Catarineneses de Medicina**, v. 41, n.1, p. 78-82, 2012. Disponível em: < http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/919.pdf> Acesso em: 02 de Junho de 2022.

ARIAS, V. E. A.; GOBBI, H.; LOSHII, S.O.; SCAPULATEMPO, C.; PAZ, A.R.; SILVA, V.D.; UCHÔA, D.; ZETTLER, C.; SOARES, F.A. Assessmentof HER-2 status in invasivebreastcancer in Brazil**. Revista da Associação Medica Brasileira**, v. 63, n. 7, p. 566–574, 2017. DOI: 10.1590/1806-9282.63.07.566

BAHIA, J.C.; LIMA, C.M.; OLIVEIRA, M.M.; GUIMARÃES, J.V.; SANTOS, M.O.S.; MOTA, D.D.C.F. Fadiga em Mulheres com Câncer de Mama Submetidas à Radioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 2, 2019. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n2.89

BARROS, A.C.S.D; BARBOSA, E.M.; GEBRIM, K.H.; ANELLI, A.; FILHO, A.F.; DEL, G.A.; GUSMÃO, C.B.; PELIZON, C.; MARTELLA, E.; MOTTA, E.; FERNANDES, J.L.; PINOTTI, J.A.; RIBEIRO, L.C.B.; SANTOS, M.O; ARAÚJO, M.B.; ABREU, L.M.C; MOURÃO, N.M.; YAMAGUCHI, N.H.; CARMO, PAO.; MARQUES.R. **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama**. p. 1-15, 2001. Disponível em: <https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/cancer-de-mama-diagnostico-e-tratamento.pdf> Acessado em: 10 de maio de 2022).

BARBOSA, A.M.M; FERRAZ, E.B.; HOTT, G.O.; GOMES, J.G.E.; PAULABONFÁ, L.; OLIVEIRA, S.R.; ROCHA, L.L.V. Câncer de mama, um

levantamento epidemiológico dos anos de 2008 a 2013. **Revista Científica do ITPAC.,** v.10, n.2, p. 53-61, 2017. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/2017-2/Artigo-6.pdf>. Acessado em: 09 de maio de 2022.

BARBIER, L. DCLERCK, P. SIMONENS, S. NEVEN, P. VULTO, A. HUYS, I. The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in oncology: clinical studies for trastuzumab biosimilars. **British journal of cancer**, v., 121, n.3, p. 199-2010, 2019. DOI: 10.1038/s41416-019-0480-z.

BARBOSA, S.S; CARVALJO, A.S; ANDRADE, L.G. Uso de medicamentos biossimilares para o tratamento do câncer. **Revista Ibero- Americana de Humanidade, Ciências e Educação**, v. 7, n. 10, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i10.2649

BARROS, K.N.M.; CUNHA L.M.R.; SILVA, R.B.V.; SANTOS, G.B. Terapias utilizadas em pacientes diagnosticadas com câncer de mama em uma cidade do sul de minas gerais. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde,** v.14, n.1 p. 867-873, 2016. DOI: 10.5892/ruvrd.v14i1.2766

BAGARIA, S. P.; RAY, P. S.; SIM, M.; YE, X.; SHAMONKI, J. M.; CUI, X.; GIULIANO, A. E. Personalizing Breast Cancer Staging by the Inclusion of ER, PR, and HER2. **JAMA Surgery**, Chicago, v. 149, n. 2, p. 125-129, 2014. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3181

BAYER, V. An Overview of Monoclonal Antibodies. **Seminars in Oncology Nursing**. v.35, p. 1-8, 2019. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.08.006

BENEVIDES, V.C; BATISTA, R.C.; VILELA, L.F. TERAPIA ALVO PARA O CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO. **Revista Episteme Transversalis,** v.11, n.3, p. 319-339, 2020. Disponível em: < http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/download/2192/1348/ >. Acessado em: 25 de Maio de 2022.

BORGHAEI, H.; MITCHEL, R.S.; CAMPBELL, K.S. Immunotherapy of cancer. **European Journal of Pharmacology**, v.625, P. 41-54, 2009. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.09.067

BRASIL. Agência de vigilância sanitária. **Registro ANVISA nº 1211004730023 – TRAZIMERA, 2019.** Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prod Detail&anvisaId=1211004730023https>. Acessado em: 25 de outubro de 2022.

BRASIL. Agência de vigilância sanitária. **Trazimera (trastuzumabe)**, 2019. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prod Detail&anvisaId=1211004730023https>. Acessado em: 25 de outubro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N°55, de 16 de dezembro de 2010.** Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/ res005516122010.html>. Acessado em: 09 de setembro de 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N°18, de 25 de Julho de 2012.** Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0018_25_07_2012.html>. Acessado em: 09 de setembro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N° 29, de 2 de agosto de 2017.** Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0029_03_08_2017.html#:~:text=Torna%20p%C3%BAblica%20a%20decis%C3%A3o%20de,Sistema%20%C3%9Anico%20de%20Sa%C3%BAde%20%2D%20SUS.>. Acessado em: 09 de setembro de 2022.

BRAVO, B.S.; LOPES, A.B.B.; TIJOLIN, M.B.; NUNES, P.L.P.; LENHANI, T.; JUNIOR, S.F.D. Câncer de mama: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review.,** v.4, n3, p. 14254-14264, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n3-357

CORTÉS J, KIM SB, CHUNG WP, IM SA, PARK YH, HEGG R, KIM MH, TSENG LM, PETRY V, CHUNG CF, IWATA H, HAMILTON E, CURIGLIANO G, XU B, HUANG CS, KIM JH, CHIU JWY, PEDRINI JL, LEE C, LIU Y, CATHCART J, BAKO E, VERMA S, HURVITZ SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. **The new england jornal of medicine,** 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2115022.

CAVALCANTE, A.V.O.; ARAÚJO, L.M.; CAVALCANTE, M.C.O.; CAVALCANTE, R.O.; BERNADRINO. A.C.S.S. Genética hereditária do câncer de mama. **Mostra científica de biomedicia,** v.4, n.2, 2019. Disponível em: <https://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostrabiomedicina/article/download/3920/3432>. Acessado em: 21 de Agosto de 2022.

CARNEIRO, L.E.P.; RODRIGUES, A.F.F.R.; ZAGO, S.S.; NAI, G.A. Anticorpos e seus fragmentos na imunoterapia contra o câncer. **Facider.,** v.1, n.1, p. 1-20. Disponível em: < http://revista.sei-cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/15> Acessado em: 30 de maio de 2022.

CATAPANO, A.L.; PAPADOPOULOS, N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. **Atherosclerosis**, v. 228, p. 18-28, 2013. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044

CHAMORRO, H.M.; COLTURATO, P.L.; FATTORI N.C.M. Câncer de mama: fatores de risco e a importância da detecção precoce. Revista científico eletrônica de ciências aplicadas do FAIT. Disponível em: <http://www.fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/ObsnYePSzKioRja_2021-7-2-16-36-0.pdf>. Acessado em: 21 de agosto de 2022

CHEN, X; LI, X; Ewesuedo, R; YIN, D. Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin®) in

patients with HER2-positive metastatic breast cancer. **Cancer Chemother Pharmacol**, vol. 84, n. 1, p. 83-92, 2019. DOI: 10.1007/s00280-019-03850-1.

CLIFFORD, A. H. M.D. Trasztuzumab- Mechanism of Action and Use in Clinical Pactice. The new englanjournal of medicine, v. 357, n.1, 2007. DOI: 10.1056/NEJMra043186

COELHO, A.S.; SANTOS, M.A.S.; CAETANO, R.I.; PIOVESAN, C.F.; FIUZA, L.A.; MACHADO, R.L.D.; FURINI, A.A.C. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800615

COELHO R.C.F.; PANOBIANCO, M.S.; GUIMARÃES, P.R.B.; MAFTUM, M.A.; SANTOS, P.N.D.; KALINKE, L.P. Tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante e as implicações na qualidade de vida mulheres com câncer de mama. **Revista de enfermagem UFPE on line**, v.11, 2017. DOI: 10.5205/reuol.11138-99362-1-SM.1111sup201725

COELHO, J.T.A. **Anticorpos Monoclonais.** 2014. 91f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.

CONCEIÇÃO, A.B.A. **Anticorpos Monoclonais.** 2021. 40f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em farmácia) – Universidade federal de São Paulo, Diadema, 2021.

CORDEIRO, A.B.S; SOUZA, R.A.G. Utilização da radioterapia intraoperatória no tratamento do câncer de mama. **Acta de Ciências e Saúde,** v.8, n.1, p.68-79, 2019. Disponível em: < https://www2.ls.edu.br/actacs/index.php/ACTA/article/view/197> Acessado em: 15 de maio de 2022.

CORDEIRO, M.L.; SILVA, N.L.F.; VAZ, M.R.F.; NÓBREGA, F.F.F. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. **Revista saúde e ciência On line**, v. 3, n. 3, p. 252–262, 2014. DOI: 10.35572/rsc.v3i3.329

COSTA, R.L.B; CZERNIECKI, B.J. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. **Nature npj Breast Cancer,** p. 1-11, 2020. DOI: 10.1038/s41523-020-0153-3

DIAS, D.Q.B.; KUDO, C.R.S.; GARCIA, D.M Vista do Impacto de medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra o câncer de mama no Brasil. **Brazilian Journal of Natural Sciences,** v. 3, n. 1, p. 274–286, 2020. DOI: 10.31415/bjns.v3i1.80

DERAKHSHANI, A; REZAEI, Z; SAFARPOUR, H; SABRI, M; MIR, A; SANATI, M.A; VAHIDIAN, F. MOGHADAM, G; AGHADOUKHT, A; HAJIASGHARZADEH, K; BARADARAN, B. Overcoming trastuzumab resistance in HER2-positive

breast cancer using combination therapy. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 4, p. 3142-3156, 2019. DOI: doi.org/10.1002/jcp.29216

ERFANIAN, N.; DERAKHSANI, A.; NASSERI, S.; FEREIDOUNI, M.; BARADARAN,; TABRIZI, N.J.; BRUNETTI, O.; BERNARDINI, R.; SIVESTRIS, N.; SAFARPOUR, H. Immunotherapy of cancer in single-cell RNA sequencing era: A precision medicine perspective. **Biomedicine and Pharmacotherapy,** v.146, p.1-30, 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112558

ESPINOSA, E.; VARA, J.A.F.; NAVARRO, I.V.; GÁMEEZ-POZO, A.; PINTO, A.; ZAMORA, P.; REDONDO, A.; FELIEU, J. Gene profiling in breast cancer: Time to move forward. **Cancer Treatment Reviews,** v.6, p.416-421, 2011. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.12.009

ESTEVA, F.J.; SAEKI, T. KIM, H.; STEBBING, J. Efficacy and safety of the trastuzumab biosimilar candidate CT-P6. **Future oncology**, v. 14, n. 19, 2018. DOI: 10.2217/fon-2017-0679

ESTEVA, F.J.; BARANAU, Y.V.; BARYASH, V.; MANIKHAS, A.; MOISEYENKO, V.; DZAGNIDZE, G.; ZHAVRID, E.; BOLIUKH, D.; STROYAKOVSKIY, D.; PIKIEL, J.; ENIU, A.E.; LI, R.K.; RUSYN, A.V.; TIANGCO, B.; LEE, S.J.; LEE, S.Y.; YU, S.Y.; STEBBING, J. Efficacy and safety of CT-P6 versus reference trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: updated results of a randomised phase 3 trial. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology** v. 84, n.4, 2019. DOI: 10.1007/s00280-019-03920-4

FACUNDO, A.N.; SILVA, I.M.C. Imunoterapia: um olhar na nova modalidade terapêutica do câncer. **Id Online Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 47, p. 556–562, 28 Out 2019. DOI: 10.14295/idonline.v13i47.2045

FARIA, M.RS. **Biossimilares: Impacto Global.** 2015. 101f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2015.

FAVALE, C.; VILHA, A.M.; NACHILUK, K.; CANO, C.; GAMBÔA, C.A.M. Medicamentos biossimalares:da regulação à promoção do desenvolvimento tecnológico e inovativo pela anvisa. **Revista eletrônica mensural**, v.3, n.2, 2019. Disponível em: <http://3.143.189.23/bitstream/handle/20.500.13048/1837/MEDICAMENTOS%20BIOSSIMILARES%20DA%20REGULA%c3%87%c3%83O%20%c3%80%20PROMO%c3%87%c3%83O%20DO%20DESENVOLVIMENTO%20TECNOL%c3%93GICO%20E%20INOVATIVO%20PELA%20ANVISA_ALTEC_2019_m11_paper_367.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em: 09 de setembro de 2022.

FENG, Y.; SPEZIA, M.; HUANG, S.; YUAN, C.; ZENG, Z.; ZHANG, L.; JI, X.; LIU, W.; HUANG, B.; LUO, W.; LIU, B., LEI, Y.; DU, S.; V, A.; LUU, H.H.; HAYDON, R.C.; HE, T.C.; REN, G. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular

pathogenesis. **Genes & Diseases**, v.5, n.2, p. 77-106, 2018. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001

GERMANO, A.B.S.B. **Aspectos genéticos relacionados ao câncer de mama.** Trabalho de conclusão de curso (Biomedicina), 2020, 46f. Centro Universitário de Brasília, Brasília-DF, 2020.

GERMANO, S.P.; DIAS, H.L.D.; COSTA, E.L.R.S.; MARTINS, G.V.F. A influência de p53 no câncer e envelhecimento. A influência de P53 no câncer e envelhecimento. **Anais VI CIEH**, realize, 2019, p. 1-11.

GOLLER M, F.F.; MOREIRA, A.C. Terapia-alvo em oncologia: erlotinib. **Infarma ciências farmacêuticas**, v. 22, n. 9, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=71&path%5B%5D=63>. Acessado em: 05 de setembro de 2022.

GOMES, E.B.P.; HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J. Biossimilares no brasil: desafios da política de desenvolvimento produtivo. **XVI Congresso Latino-Iberoamericano de Gestão da Tecnologia.** Porto Alegre, Rio Grande do Sul, p. 1-19, 2015. Disponível em: < http://altec2015.nitec.co/altec/papers/451.pdf>. Acessado em: 09 de setembro de 2022.

GOMES, E.B.P.; ROSSETO, R.; PINHEIRO, L.; HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J. Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. **Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 5, n.1, p. 31-42, 2016. DOI: 10.21664/2238-8869.2016v5i1.p31-42

GUEDES, V.R.; BUENO, N.F.; OLIVEIRA, V.V.; PRANCHEVICIUS, M.C.S. Avaliação da expressão imunoistoquimica da proteína p53 no adenocarcinoma colorretal - revisão bibliográfica. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 1, p. 47–49, 2019. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2019v6n1p47

GUIMARÃES, M.C.C.; SILVA, I.V.; RANGEL. Anticorpos na terapia contra o câncer. **Revista pespectivas online.,** v.5, n.2, p. 1-5, 2008. Disponível em: < https://ojs3.perspectivasonline.com.br/revista_antiga/issue/view/31> Acessado em: 28 de maio de 2022.

HUBALEK, M; BRUNNER, C; MATTHÄ K; MARTH, C. Resistance to HER2-targeted therapy: mechanisms of trastuzumab resistance and possible strategies to overcome unresponsiveness to treatment. **Wien Med Wochenschr**, v. 160, p. 19-20, 2010. doi: 10.1007/s10354-010-0838-6.

HADDAD, C.F. Trastuzumab no câncer de mama. **Feminina**, v. 38, n. 2, 2010. Disponível em: < http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n2/a001.pdf> Acessado em: 02 de junho de 2022.

HUSZNO, J. GRZYBOWSKA, E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. **Oncology Letters**, v.16, n.1, p. 34-40, 2018. DOI: 10.3892/ol.2018.8627

HURST, S; RYAN, A.M; NG, CK; MCNALLY, J.M; LORELLO, L.G; FINCH, G.L; LEACH, M.W; PLOCH, S.A; FOHEY, J.A; SMOLAREK, T.A. Comparative Nonclinical Assessments of the Proposed Biosimilar PF-05280014 and Trastuzumab (Herceptin®). **BioDrugs**, vol. 28, n. 5, p. 451-459, 2014. DOI: 10.1007/s40259-014-0103-4

IGLESIAS, C.F.; GONÇALVES, F.S. Realização de mamografia de rastreamento nas mulheres em realação a sua escolaridade. **Corpus Hippocraticum,** v.1, n.1, p. 1-8, 2019. Disponível em: < http://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/161> Acessado em: 25 de Maio de 2022.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Incidência**, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia#:~:text=Para%20º%20ano% 20de% 202021%2C35%2F100%20mil)>. Acessado em: 20 de Maio de 2022.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer**, 2020. Disponível em: < https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer >. Acessado em: 23 de Maio de 2022.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estadiamento**, 2022. Disponível em: < https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>. Acessado em: 08 de novembro de 2022.

JACOBS, A. T.; CASTANEDA-CRUZ, D. M.; ROSE, M. M.; CONNELLY, L. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. **Biochemical Pharmacology,** v. 204, 2022. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115209

JACKISCH, C; LAMMERS, P; JACOBS, I. Evolving landscape of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer treatment and the future of biosimilars. **TheBreast**, vol 32, p. 199-216, 2017. DOI: 10.1016/j.breast.2017.01.010.

JEONG, S.A.; CHOI, J.M.; PARK, J.M.; LEE. J.Y.; LEE, S.J.; LEE, S.Y.; LEE, S.Y.; PARK, Y.A.; JEONG, H.J.; SONG, C.Y.; KIM, S.H.; CHANG, S.J. Mechanism of action of the trastuzumab biosimilar CT-P6. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 19, 2019. DOI: 10.1080/14712598.2019.1554052

KELMER, T.F.; SILVA, M.J.S.; RETTO, M.P.F. Estudos clínicos randomizados para registro de biossimilares trastuzumabe: uma revisão de escopo, Brasil, 2020. **Vigilância sanitária em debate: sociedade, ciência e tecnologia**, v. 9, n.4, p.86-93, 2021. DOI: 10.22239/2317-269x.01921

KOHLER, G; MILSTEIN, C. Continuos cultures of fused cells secreting antibody of predefinid specificity. **Natura**, v. 256, p. 295-297, 1975. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/256495a0>. Acessado em 08 de novembro de 2022.

LEITE, G.C.; RUHNKE, B.F.; VALEJO, F.A.M. Correlação entre tempo de diagnóstico, tratamento e sobrevida em pacientes com câncer de mama: uma revisão de literatura. **Journal Unoeste,** v. 13, n.1, p. 1-5, 2020. DOI: 10.5747/cv.2020.v13.n1.v318

LI, C.; FAN, Z.; LIN, X.; CAO, M.; SONG, F.; SONG, F. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Epidemiology**, v.75, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102050

LOPES, A. A; OLIVEIRA, A. M; PRADO, C. B. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de biologia e ciências da terra**, v.2, n. 2, 2002. Disponível em: <https://www.biologia.bio.br/curso/2%C2%BA%20per%C3%ADodo%20Faciplac/Biologia%20Celular/Artigo%20Principais%20genes%20que%20participam%20da%20forma%C3%A7%C3%A3o%20de%20tumores.pdf>. Acessado em: 10 de Novembro de 2022.

LOPES, L.S.; BRAGA, J.R.M. Utilização dos marcadores moleculares BRCA1 e BRCA2 no prognóstico de câncer de mama hereditário. **Revista Atualiza Saúde**, v.8, n8, p.06-16, 2018. Disponível em: <https://atualizarevista.com.br/article/utilizacao-dos-marcadores-moleculares-brca1-e-brca2-no-prognostico-de-cancer-de-mama-hereditario-v8-n8/>. Acessado em: 15 de maio de 2022.

LU, R.M.; LIU, I.L.; TSAI, H.Z.; WU, H.C. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. **Journal of Biomedical Science.**, v.27, n.1, p. 1-30, 2020. DOI: 10.1186/s12929-019-0592-z

LUZ, G.RA.; SANTOS, G.R.; RODRIGUES, J.L. A utilização do trastuzumabe na terapia do câncer de mama. **Revista artigos.com**, v. 32, p. 1–7, novembro, 2021. Disponível em: < https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/9211/5661>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

MANSANO-SCHLOSSER, T.C.; CEOLIM, M.F.e FILOMENA CEOLIM, Maria. Qualidade de vida de pacientes com câncer no período de quimioterapia. 2012. **Texto & Contexto – Enfermagem,** Florianópolois, v.21, n.3, p.600-607, mês, 2012. DOI: 10.1590/S0104-07072012000300015

MATOS, S.E.M.; RABELO, M.R.G.; PEIXTO, M.C. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020. **Brazilian Journal of Health Review.,** v.4, n.3, p. 13320-13330, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n3-282

MOSEGUI, G.B.G.; VIANNA, C.M.M.; CATÃO, T.P.; Perfis de compras federais de anticorpos monoclonais oncológicos no Brasil: análise de 2015 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11054–11070, 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n3-113

MOREIRA, A.P.R.S.; SANTANA, A.J.; OLIVEIRA, I.R.M.; PEREIRA, J.M.A.; MIRANDA, L.M.; ALMEIDA, J.C.F. Câncer de mama. **Revista projetos extensionisas,** v. 1, n, 2, p. 126-136, 2021. Disponível em: <https://periodicos.fapam.edu.br/index.php/RPE/article/view/489/260> Acessado em: 20 de agosto de 2022.

NASCIMENTO, S.L.; OLIVEIRA, R.R.; OLIVEIRA, M.M.F.; AMARAL, M.T.P. Complicações e condutas fisioterapêuticas após cirurgia por câncer de mama: estudo retrospectivo. **Fisioterapia e Pesquisa,** vt.19, n.3, 2012. DOI: 10.1590/S1809-29502012000300010

LAMMERS, P.E; DANK, M; MASETTI, R; ABBAS, R; HILTON, F; COPPOLA, J; JACOBS. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. **Britsh Journal of Cancer-Nature**, vol. 119, n.3, p. 266-273, 2018. Doi: 10.1038/s41416-018-0147-1.

LI, R.K; TOKUNAGA, E; ADAMCHUK, H; VKADIMIROV, V; YANEZ, E; LEE, K.S; BONDARENKO, I; VANA, A; HILTON, F; ISHIKAWA, T; TAJIMA, K; LIPATOV, O. Long-Term Safety and Effectiveness of PF-05280014 (a Trastuzumab Biosimilar) Treatment in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of a Randomized, Double-Blind Study. **Bio Drugs**, vol. 36, n. 1, p. 55-69, 2022. DOI: 10.1007/s40259-021-00513-7.

LISBOA, L. F. **Tendências da incidência e da mortalidade do câncer de mama no município de São Paulo.** 2009. 80f. Dissertação de mestrado (Especialização em Saúde Pública). Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, 2009.

NICHOLSON, L.B. The immune system. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 3, p. 275–301, 2016. DOI: 10.1042/EBC20160017

NOGUEIRA, T.R.; ARAÚJO, C.G.B.; CALDAS, D.R.C.; MACIEL, E.M.; SILVA, M.C.M.; RODRIGUES, G.P. Obesidadee Câncer de mama: Algumas evidências científicas e vias de interação. Research, Society and Development, v. 9, n. 4, p. 1-18, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i4.2675

OLIVEIRA, A.L.R.; MICHELIM, F.S.; SPADA, F.C.; PIRES, K.G.; COSTA, L.O.; FIGUEIREDO, S.B.C.; LEMOS, A.P. Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. **Revista Cadernos de Medicina.,** v.2, n.3, p. 135-145, 2019. Disponível em:<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1683/778> Acessado em: 28 de Maio de 2021.

ONO, C; ISHIKAWA, T; NISHIZAWA, Y; MENG, X; LI, R; JACOBS, I.A. PF-05280014, a potential biosimilar to trastuzumab: Overview and clinical development in Japan. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 7, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv472.160

ORLANDINI, L.F.; REIS, F.J.C.; SILVEIRA, W.A.; TIEZZI, M.G.; ANDRADE, J.M.; RIBEIRO-SILVA, A.; DEATON, R.; BOSLAND, M.; TIEZZI, D.G. Identification of a Subtype of Poorly Differentiated Invasive Ductal Carcinoma of

the Breast Based on Vimentin and E-cadherin Expression. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 40, n. 12, p. 779–786, 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1673700

PAIK, JULIA. PF-05280014: A Trastuzumab Biosimilar. **Journal BioDrugs**, v. 32, n. 5, p. 515-518, 2018. DOI: 10.1007/s40259-018-0308-z

PAULA, J.C.P.; ROCHA, V.M.P.; BAYER, V.M.L.; FICANHA, E.E.; SILVA, E.V. Hormonioterapia no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. 1-16, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i3.13235

PAGE M.J.; MCKENZIE J.E.; BOSSUYT P.M.; BOUTRON I.; HOFFMANN T.C.; MULROW C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLAVILLE, J.; GRIMSHAW, K.M.; HRÓBJARTSSN, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WITHING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **The British Medical Journal**, v. 372, n. 1, 2021.doi: 10.1136/bmj.n71

PEGRAM, M.; NGO, D. Application and potential limitations of animal models utilized in the development of trastuzumab (Herceptin®): A case study**. Advanced Drug Delivery Reviews.,** v. 58, p. 723-734, 2006. DOI: 10.1016/j.addr.2006.05.003

PEGRAM, M.D.; BONDARENKO, I.; ZORZETTO, M.M.C.; HINFMIRE, S.; IWASE, H.; KRIVOTKO, P.V.; LEE, K.S.; LI, R.K.; PIKIEL, J.; AGGARWAL, R.; EWESUEDO, R;. FREYMAN, A.; LI, R.; VANA, A.; YIN, D.; ZACHARCHUK, C.; TAN-CHIU, E. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study, **British Journal of Cancer**, v. 120, n.2, p. 172-182, 2019. DOI: 10.1038/s41416-018-0340-2.

PENATTI, V.S.; ROCHA, L.A. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO: IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA. **Atena Editora. Ciências da Saúde no Brasil: Impasses e Desafios**, v. 7, 2020. DOI: 10.22533/at.ed.21420290818

PEREIRA, E.S.; PEREIRA, E.S.; COSTA, G.O.P.; RIBEIRO, A.M.N.; SANTOS, A.M; NUNES, M.I.S.; OLIVEIRA, C.S.; SOUZA, J.C.R.; COSTA, I.S.; TINEL, O.M.R.S.; LEITE, Y.M.R.; OLIVEIRA, N.V.D.; NERY, E.L.; MOREIRA, F.S. Efeitos adversos de drogas quimioterápicas – um enfoque para a equipe de enfermagem. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. 1-21, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i12.11009

PINA, L.C.O.; AXELBAND, F.; BARBOSA, M.F.; SILVA, M.J.S. Cardiotoxicidade nas Terapias Neoadjuvante e Adjuvante do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 2019. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.404

PAPLOMATA, E.; NAHTA, R. ABP 980: promising trastuzumab biosimilar for HER2-positive breast cancer. **Expert Opinion on Biological Therapy.**, v. 18, n.3, p. 335-341, 2018. DOI: 10.1080/14712598.2018.1430761

PRIVATO, M.B.; MARTINEZ, L.P.; SCHMIDT, C; Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. **Arquivos Médicos.** v. 65, p. 1-14, 2020. DOI: 10.26432/1809-3019.2020.65.009

PIVOT, X.; BONDARENKO, I.; NOWECKI, Z.; DVORKIN, M.; TRISHKINA, E.; AHN, J.H.; VINNYK, Y.; IM, S.A.; SAROSIEK, T.; CHATTERJEE, S.; WOJTUKIEWICZ, M.Z.; MOISEYENKO, V.; SHPARYK, Y.; BELLO, M., III; SEMIGLAZOV, V.; SONG, S.; LIM, J. Phase III, randomized, doubleblind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 10, p. 968-974, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0126

RAHMAN, W. T.; HELVIE, M.A. Breast cancer screening in average and high-risk women. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, 2021 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.11.007

RUGO, H.S.; BARVE, A.; WALLER, C.F.; HERNANDEZ-BRONCHUD, M.; HERSON, J.; YUAN, J.; S HARMA, R.; BACZKOWSKI, M.; KOTHEKAR, M.; LOGANATHAN, S.; MANIKHAS, A.; BONDARENKO, I.; MUKHAMETSHINA, G.; NEMSADZE, G.; PARRA, J.D.; ABESAMIS-TIAMBENG, M.L.; BARAMIDZE, K.; AKEWANLOP, C.; VYNNYCHENKO, I.; SRIURANPONG, V.; MAMILLAPALLI, G.; RAY, S.; YANEZ RUIZ, E.P.; PENNELLA, E. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: A randomized clinical trial. **JAMA**, v. 317, n1, p. 37-47, 2017. DOI: 10.1001/jama.2016.18305

ROSA, K.G.; TEODORO, R.F.; MARQUES, M.M.; PENNA, U.P.A.; LIBERA, L.S.D.L. A importância da classificação molecular no prognóstico do câncer de mama: perspectivas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres,** v.10, n.1, p.46-70, 2021. Disponível em: < http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/download/5879/4094/> Acessado em: 01 de Maio de 2022.

RICHARD, S; SELLE, F; LOTZ, J. P;KHALIL, A., GLIGOROV, J.; SOARES, D. G. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.*88*, p. 565-577, 2016. DOI:doi.org/10.1590/00013765201620150178

SANTOS, D.S.; DOMINGOS, N.F.; ÁRTICO, L. Carcinoma de pulmão de pequenas células: Revisão da literatura. **Revista científica do Centro Universitário de Jales,** v. 10, p. 171-183, 2019. Disponível em: < https://reuni.unijales.edu.br/edicoes/15/edicao-completa.pdf> Acessado em: 10 de Maio de 2022.

SILVA, R.C.F; HORTALE, V.A. Rastramento do Câncer de Mama no Brasil: Quem, Como e Por quê? **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 1, p. 67-71, 2012. Disponível em: < https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1429/819>. Acessado em:08 de novembro de 2022.

SCALTRITI, M.; ROJO, F.; OCAÑA, A.; ANIDO, J.; GUZMAN, M.; CORTES, J.; COSIMO, S.D.; MATIAS-GUIU, X.; RAMON, S.; ARRIBAS, J.; BASELGA, J. Expression of p95HER2, a Truncated Form of the HER2 Receptor, and Response to Anti - HER2 Therapies in Breast Cancer. **Journal National Cancer Institute.,** v. 8, n.8, p. 1-11, 2007. DOI: 10.1093/jnci/djk134

SILVA, A.C.A.; LAMBERT, A.P.F. Anticorpos monoclonais na terapêutica da psoríase. **Revista eletrônica de Farmácia.,** v.8, n.4, p. 41-58, 2011. DOI: 10.5216/ref.v8i4.16618

SILVA, D.L.S.; RIBEIRO, S.C. Infliximabe: Anticorpo monoclonal na terapêutica da artrite reumatoide**. Revista Eletrônica da Reunião Anual de Ciência Unitri**. v.8, n.1, p. 1-20, 2018. Disponívelem:<http://www.computacao.unitri.edu.br/erac/index.php/erac/article/download/1252/809#:~:text=O%20medicamento%20infliximabe%20%C3%A9%20produzido,uma%20qualidade%20de%20vida%20melhor.> Acessado em: 29 de maio de 2022.

SILVA, E.C.; SANTOS, N.; OLIVEIRA, J.S.; DANTAS, L.M.C.; SOUZA, R.C.Q. Tratamento do câncer de mama associado ao uso de drogas na imunoterapia. **Revista Científica do Centro Universitário de Jales,** v.10, p. 219-228, 2019. Disponível em: < https://reuni.unijales.edu.br/edicoes/15/edicao-completa.pdf> Acessado em: 10 de Maio de 2022.

SILVA, P.A.; RIUL, S.S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista brasileira de enfermagem,** v. 64, n. 6, p. 1016-1021, 2012. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/reben/a/TMQQbvwZ75LPkQy6KyRLLHx/?format=pdf&lang=pt>. Acessado em: 21 de Agosto de 2022.

SILVA, R.P.; GIGANTE, D.P.; AMROIM, M.H.C.; LEITE, F.M.C. Fatores associados à realização de mamografia em usuárias da atenção primária à saúde em Vitória, Espírito Santo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** v. 28, n. 1, p. 1-11, 2019. DOI: 10.5123/S1679-4974201900010001

SILVA, W.S.; BACCIOTTI, A.M.; ALMEIDA, E.R.B.; ROCHA, F.S. Perfil Imunohistoquímico e tratamentos realizados em pacientes com câncer de mama atendidas em hospital de referência na região norte. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 6811–6822, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n3-21

SIMON, S.D.; BINES, J.; WERUTSKY, G.; NUNES, J.S.; PACHECO, F.C.; SEGALLA, J.G.; GOMES, A.J.S.; EYLL, B.M.H.R.A.V.; GIMENES, D.L.; CROCAMO, S.; FREITAS-JUNIOR, R.; LAGO, L.D.; QUIROZ, G.S.; ZEVEDO, S.J.; ROSA, D.D.; DELGADO, G.; BORGES, G.S.; NASCIMENTO, Y.V.; ZAFFARONI, F.; MARTÍNEZ-MESA, J.; BARRIOS, C.H.E. Characteristics and

prognosis of stage I-III breast cancer subtypes inBrazil: The AMAZONA retrospective cohort study. **The Breast,** v. 44, p. 113-119, 2019. DOI: 10.1016/j.breast.2019.01.008

SOARES, B.P. **Rituximabe e ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla: uma revisão sistemática.** Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em biomedicina) –46f. 2018. Centro Universitário de Brasília, Brasília-DF, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13067/1/21506160.pdf>. Acessado em: 11 de novembro de 2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**,v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt >. Acessado em: 11 de setembro de 2022.

SOUZA, G.D.; CZECZKO, N.G.; MORBRA, H.; FILHO, J.M.R.; MALAFAIA, O.; CZECZKO, L.E.A.; THIELE, E.S.; AGUIAR, L.R.F. Expressão citofotométrica do fator de proliferação celular ki-67no bócio colóide e no carcinoma papilífero da tireóideno. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões,** v. 36, n.2, p. 105-109, 2009. DOI: 10.1590/S0100-69912009000200003

SOUZA, J.L.P.; OLIVEIRA, L.G.M.; SILVA, R.C.G.; PERES, A.L. Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do Agreste Pernambucano. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde,** cidade, v.31, n.2, p. 38-46, 2019. Disponível em: < https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/8942>. Acesso em: 15 de Maio de 2022.

SPECTOR, N.L.; BLACKWELL, K.L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer**. Journal of Clinical Oncology.**, v. 27, n.34, p. 5685-5693, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1507

SPNÍNOLA, T.S.; FERREIRA, K.M.N.; ARAÚJO, V.H. Radiação ionizante e câncer de mama: um estudo com mulheres quilombolas de barrocas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 36818-36837, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n4-240

TAVEIRA, R.M.S. **Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado.** 2019. 109 f. Dissertação de mestrado (Biotecnologia Farmacêutica). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, 2019.

TIEZZI, D.G. Cirurgia conservadora no câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstretia,** v.29, n.8, 2007. DOI: 10.1590/S0100-72032007000800008

TORRES, L.V.; DUARTE, L.S.M.; COUTINHO, M.B.; GAMBARRA, F.F.; WANDERLEY, T.L.; MACEDO, C.L. A promissão dos anticorpos monoclonais

como ferramenta na farmacoterapia do câncer. **Revista saúde & ciência online**, v. 7, n. 2, 2018. DOI: 10.35572/rsc.v7i2.96

TRIANTAFYLLIDI, E; TRIANTAFILLIDIS, J.K. Systematic Review on the Use of Biosimilars of Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer. **Biomedicines**, vol. 10, n.8, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10082045

TSANG, R.Y; FINN, R.**S** HER2-positive breast cancer: Trastuzumab, lapatinib and emerging therapies. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.**, v.9, p. 1-6, 2012. DOI: 10.1016/j.ddstr.2011.04.004

VARGAS, B.P. SARI, M.H.M; FERREIRA, L.M. Trastuzumab in Breast Cancer Treatment: The Era of Biosimilars. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 2507-2516, 2022. DOI: 10.2174/1871520622666220302114313

VALABREGA, G.; MONTEMURRO, F.; AGLIETTA, M. Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer**. Annals of Oncology**., v.18, n. 6, p. 1-8, 2007. DOI: 10.1093/annonc/mdl475

VAZ, A.F.; ALCOBIA, A.; RIBEIRO, C.F.; PINTO, C.G.; CANHÃO, H.; CRUZ, J.P.; SILVA, J.A.; MATOS, L.; A.M.; MIRANDA, N.; LAGO, P.; LOBATO, R.; TAVARES, V. Medicamentos biossimilares. **Revista Portuguesa de farmacoterapia**, v. 5, n.3, p. 44-51, 2013. Disponível em: < http://farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/46/35>. Acessado em: 10 de setembro de 2022.

VIDAL, T. J; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cadernos de Saúde Pública**., v.34, n. 12, p. 1-14, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00010918

VU, T.; SLIWKOWSKI, M.X.; CLARET, F.X. Personalized drug combinations to overcome trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. **Biochimica et Biophysica Acta**., v. 1846, p. 353-365, 2014.
DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.07.00

WEIS-GARCIA, F.; CARNAHAN, R.H. Characterizing Antibodies. **Cold Spring Harbor protocols**, v. 11, p. 857–869, 2017. doi:10.1101/pdb.top093823
YAMA, T. Therapeutic Monoclonal Antibodies**. The Keio journal of medicine**, v. 60, n. 2, p. 37-46, 2010. DOI: 10.2302/kjm.60.37

YIN, D; BARKER, K.B; LI, R; MENG, X; REICH, S.D; RICART, A.D; RUDIN, D; TAYLOR, C.T; ZACHARCHUK, C.M; HANSSON, A.G. A randomized phase 1 pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar PF-05280014 with trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01). **British Journal of Clinical Pharmacology,** v. 78, n. 6, p. 1281-1290, 2014. Doi: 10.1111/bcp.12464.

ZIELINSKI, R.; LYAKHOV, L.; HASSAN, M.; KUBAN, M.; SHAFER-WEAVER, K.; GANDJBAKHCHE, A.; CAPALA, J. HER2-affitoxin: A potent therapeutic agent for the treatment of HER2-overexpressing tumors. **Clinical Cancer Research,** v. 17, n. 15, p. 5071–5081, 2011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2887