

Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo uso do Trastuzumabe em pacientes com de câncer de mama HER2 positivo.

Diminish of fraction ejection in left ventricle by use of Trastuzumab in patients with HER2 positive breast cancer.

Juliane Pereira Vaz¹, Agnes Helena Nogueira da Silva¹, Pedro Luiz Barbosa Navarro², Paolo Ruggero Errante^{3*}

¹ Farmacêutica do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Público Estadual Pérola Byington, São Paulo;

² Médico Oncologista do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Público Estadual Pérola Byington, São Paulo.;³ Mestre e Doutor em Imunologia. Universidade de São Paulo, Pós-Doutor em Farmacologia. Universidade Federal de São Paulo.

Resumo

Introdução: o câncer de mama é a segunda causa de morte por câncer em mulheres, e, 25% das mulheres com câncer de mama apresentam superexpressão do receptor 2 para o fator de crescimento epidérmico (HER2), que confere um comportamento agressivo e prognóstico reservado. Uma das opções de tratamento é a utilização do Trastuzumabe (TZB), um anticorpo monoclonal humanizado recombinante. **Objetivo:** avaliar a cardiotoxicidade induzida pelo TZB em pacientes portadoras de câncer de mama HER2 acompanhadas no Centro de Referência da Saúde da Mulher, durante o período de junho de 2014 a outubro de 2015. **Metodologia:** estudo descritivo, prospectivo de 192 pacientes com câncer de mama HER2 avançado em tratamento com TZB, ou associado à quimioterapia oncológica. Foi avaliada a deterioração da função sistólica ventricular esquerda após um ano e cinco meses de tratamento por ecocardiograma. **Resultados:** verificamos diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes tratamentos com TZB ou TZB associado à quimioterapia. No grupo de pacientes tratados com TZB, verificamos em 41 pacientes (26,45%), redução da FEVE acima de 10%, e no grupo de pacientes tratados com TZB + quimioterapia, apenas 1 paciente (2,70%) apresentou redução da FEVE acima de 10%. **Conclusão:** o tratamento com TZB promoveu uma diminuição da FEVE em um número significativo de pacientes, indicando a necessidade de maior monitoramento e controle da função cardíaca desses pacientes através da cooperação entre cardiologistas e oncologistas.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Anticorpo Monoclonal. Trastuzumabe. Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Introduction: breast cancer is the second cause of cancer death in women, and 25% of women with breast cancer have overexpression of epidermal growth factor receptor 2 (HER2), which gives an aggressive behavior and poor prognosis. One option of treatment is the use of trastuzumab (TZB), a recombinant humanized monoclonal antibody. **Objective:** evaluate the cardiotoxicity induced TZB in patients with HER2 breast cancer accompanied by Health Reference Center for Women during June 2014 to October 2015. **Methodology:** observational, prospective study of 192 patients with HER2 advanced breast cancer in treatment with TZB, or associated with cancer chemotherapy. The deterioration of left ventricular systolic function after one year and five months of treatment was evaluated by echocardiography. **Results:** we observed a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients treated with TZB or TZB associated with chemotherapy. In the group of patients treated with TZB, we observed in 41 patients (26.45%), reduced LVEF above 10%, and in patients treated with TZB + chemotherapy, only 1 patient (2.70%) had reduced LVEF above 10%. **Conclusion:** treatment with TZB promoted a decrease in LVEF in a significant number of patients, indicating the need for greater monitoring and control of heart function in these patients through cooperation between cardiologists and oncologists.

Keywords: Breast Cancer. Antibodies, Monoclonal. Trastuzumab. Ejection Fraction of Left Ventricular. Heart Failure.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, e por 14% das mortes associadas a câncer nas mulheres (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011). O carcinoma mamário subtipo HER2 compreende 25% dos tumores em pacientes com diagnóstico

de câncer mamário, associado a uma alta agressividade, maior risco de reincidência após o tratamento inicial e pior prognóstico (CALHOUN; COLLINS, 2015).

Além da cirurgia, o tratamento é realizado com o uso de quimioterapia e imunoterapia, esta última baseada na utilização de anticorpos monoclonais direcionados contra antígenos tumorais (NAZÁRIO, 2008).

Para o tratamento de câncer de mama HER2 utiliza-se o Trastuzumabe (TZB/Herceptin®), um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a proteína HER2 (COSTA; CASTIER; SALGADO, 2011). O TZB é utilizado isolado

Correspondente/Corresponding: *Paolo Ruggero Errante – Universidade Federal de São Paulo. UNIFESP – Endereço: Av. Pedro de Toledo, Nº 699, 7º andar, São Paulo, SP – Tel: (11)5576-4973 – E-mail: errantepr@yahoo.com

(monoterapia) ou em associação com a quimioterapia (LORUSSO et al., 2011). Juntamente com o TZB podem ser utilizados quimioterápicos como a doxorubicina e ciclofosfamida seguido de TZB e paclitaxel como primeira linha de tratamento. Como segunda linha, utiliza-se o docetaxel, cisplatina ou carboplatina seguido de TZB (MARZIONA et al., 2009).

A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais significativos no tratamento oncológico, e dentre os efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema vascular se destaca a disfunção ventricular sistólica. Durante décadas a cardiotoxicidade foi quase que exclusivamente associada ao uso de doses cumulativas de antraciclina, que causam lesão celular permanente (KREMER et al., 2001). Entretanto o anticorpo monoclonal TZB induz uma disfunção transitória reversível das células cardíacas sem relação com a dose utilizada (LORUSSO et al., 2011).

Este trabalho teve como objetivo avaliar a cardiotoxicidade associada ao uso do TZB, como monoterapia ou associado a quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo.

METODOLOGIA

Pacientes

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo onde foram incluídos 192 pacientes, 190 do sexo feminino e 2 do sexo masculino com câncer de mama HER2 submetidos à terapia com TZB, ou TZB em combinação com quimioterápicos, provenientes do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Público Estadual Pérola Byington, Brasil.

Os pacientes foram acompanhados durante o período de junho de 2014 a outubro de 2015, e selecionados para o tratamento com TZB de acordo com a positividade para HER2 por exame imunohistoquímico de material obtido a partir de biópsia cirúrgica, e hibridização fluorescente *in situ* (FISH). Foram excluídos do estudo pacientes com história prévia de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. O Projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Público Estadual Pérola Byington com inscrição na Plataforma Brasil (CAAE 46348915.5.0000.0069).

Terapia para o tratamento do câncer de mama

Após o estadiamento tumoral, os pacientes foram selecionadas para tratamento com TZB (n=155) ou TZB + quimioterapia (n=37).

O tratamento com TZB ou TZB + quimioterapia foi realizado conforme diretrizes internacionais para tratamento de câncer de mama, com primeira dose de TZB de 8 mg/kg, e ciclos seguintes a cada 3 semanas de 6 mg/kg de TZB em 250 ml de solução de NaCl 0,9% (tempo de infusão de 60 minutos) (JITAWATANARAT et al., 2014).

Avaliação da cardiotoxicidade

Antes do início do tratamento com TZB ou TZB + quimioterapia todos os pacientes responderam a um

questionário informado seus antecedentes clínicos de fatores de risco cardiovasculares. Durante o tratamento foi aplicado questionário em busca de sinais/sintomas de cardiotoxicidade e motivos de interrupção do tratamento.

Antes do início do tratamento, foi realizado exame clínico completo em busca de sinais de insuficiência cardíaca; e ecocardiografia transtorácica onde foi avaliada a força de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) utilizando aparelho de ecocardiograma (GE VIVID 3). A terapia com TZB ou TZB + quimioterapia foi interrompida quando os pacientes apresentaram sinais/sintomas de insuficiência cardíaca e/ou comprometimento da função ventricular esquerda (fração de ejeção abaixo de 55% ou redução maior que 10% em relação à fração de ejeção basal).

Os parâmetros cardíacos iniciais foram comparados individualmente com os resultados obtidos após um ano e cinco meses de tratamento em 188 das 192 pacientes inicialmente incluídas no estudo. Em um paciente o tratamento foi interrompido em função de procedimento cirúrgico; em outro foi interrompido por diminuição da FEVE em mais de 15%; e duas entraram em óbito pela progressão da doença.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média±desvio padrão e foram comparadas pelo teste t de Student, pareado e não pareado, após a identificação da distribuição normal de cada média contínua. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos, e todos os testes estatísticos foram bicaudais. Para a análise estatística foi utilizado o programa GraphPad Prism 5.0.

RESULTADOS

Foram incluídas neste estudo 192 pacientes, onde 155 receberam apenas TZB (idade média de 52,66±10,43 anos), e 37 foram tratados com TZB + quimioterapia (idade média de 50,35±12,23 anos) (Tabela 1).

Tabela 1 – Idade dos pacientes submetidos ao tratamento com TZB e TZB+quimioterapia.

Protocolo	Média	Mínimo	Máximo
TZB	52,66±10,43	26	76
TZB + quimioterapia	50,35±12,23	29	77

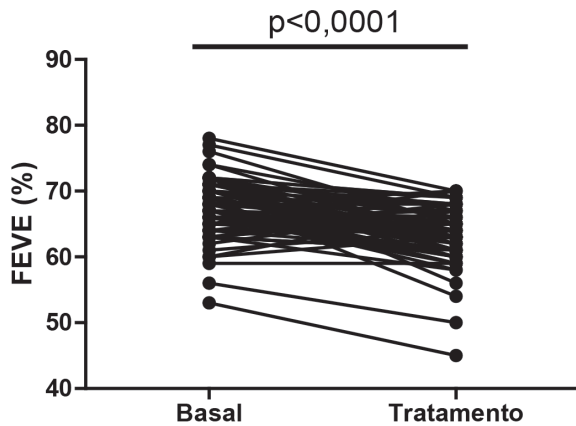
Nos 37 pacientes tratados com TZB + quimioterapia, 21 foram tratados com docetaxel + TZB; 6 com docetaxel + carboplatina + TZB; 4 com paclitaxel + TZB; 3 com docetaxel + ciclofosfamida + TZB; 1 com ciclofosfamida + metrotexato + 5-fluorouracila; 1 com gemzar + TZB e 1 com navelbine + TZB (Tabela 2).

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

Protocolo	Pacientes (n)
Trastuzumab	155
Docetaxel + Trastuzumab	21
Docetaxel + Carboplatina+ Trastuzumab	6
Docetaxel + Ciclofosfamida + Trastuzumab	3
Paclitaxel + Trastuzumab	4
Ciclofosfamida + Metotrexato + 5-fluorouracila + Trastuzumab	1
Gemzar + Trastuzumab	1
Navelbine + Trastuzumab	1

No grupo de pacientes que receberam apenas TZB (n=155) foi verificada diminuição da FEVE de $67,49 \pm 4,231$ para $63,26 \pm 4,130$ quando comparado com o valor basal (Figura 1).

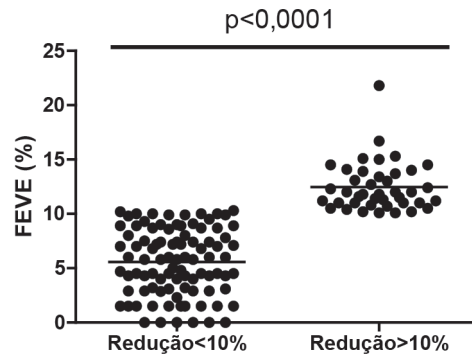
Figura 1 – Alteração de FEVE nos pacientes submetidos à terapia com TZB.



Legenda: Pacientes com câncer de mama HER2 foram submetidas à ecocardiografia para avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes do tratamento com TZB (basal), e estes resultados foram comparados após 1 ano e cinco meses de tratamento (tratamento) (n=155, p<0,0001, teste t de Student).

Separados os pacientes em dois grupos em função da diminuição da FEVE (Redução<10% e Redução >10%), verificamos em 26,45% dos pacientes uma redução da FEVE basal acima de 10% (Figura 2). Uma paciente interrompeu o tratamento por diminuição da FEVE (acima de 15% em relação ao valor basal) e apresentação de sintomatologia clínica relevante, e dois entraram em óbito pela evolução clínica da doença.

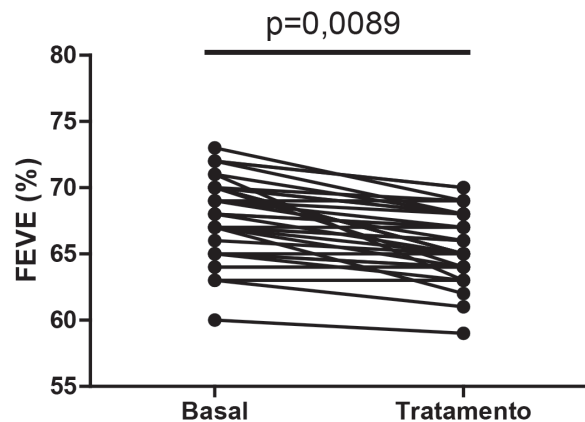
Figura 2 – Comparação da FEVE nos pacientes submetidos a terapia com TZB.



Legenda: Pacientes com câncer de mama HER2 que receberam TZB foram divididos em dois grupos segundo a redução percentual da FEVE em grupo com redução abaixo de 10% (n=106, Redução<10%) e grupo com redução acima de 10% (n=41, Redução>10%) em relação ao valor basal. A comparação entre os grupos apresentou uma diferença estatística significativa (p<0,0001, teste t de Student).

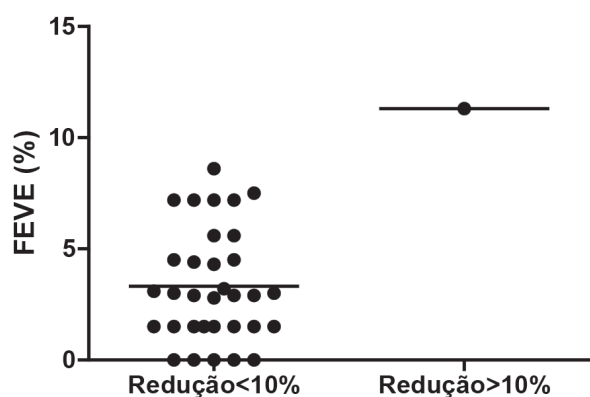
No grupo de pacientes que recebeu TZB + quimioterapia foi observada uma diminuição da FEVE de $67,89 \pm 3,053$ para $66,03 \pm 2,351$, em relação ao valor basal (Figura 3). Quando os pacientes foram divididos em dois grupos em função da diminuição da FEVE (Redução<10% e Redução >10%), foi observado em 2,70% dos pacientes redução da FEVE superior a 10% em relação ao basal (Figura 4).

Figura 3 – Alteração de FEVE nos pacientes submetidos à terapia com TZB+quimioterapia.



Legenda: Pacientes com câncer de mama HER2 foram submetidos a ecocardiografia para avaliação da FEVE antes do tratamento com TZB+quimioterapia (basal), e os resultados foram comparados após 1 ano e cinco meses de tratamento (tratamento) (n=37, p=0,0089, teste t de Student).

Figura 4 – Comparação da FEVE nos pacientes submetidos a terapia com TZB+quimioterapia.

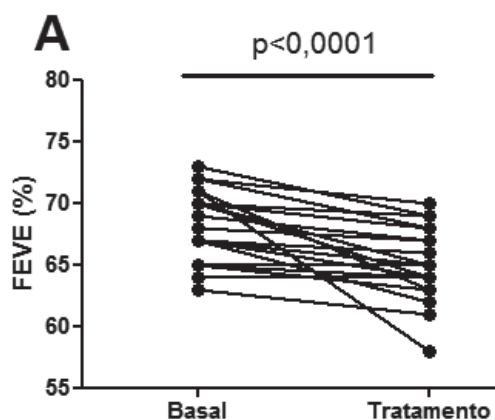


Legenda: Pacientes com câncer de mama HER2 tratados com TZB+quimioterapia foram divididos em dois grupos segundo a redução percentual da FEVE em grupo com redução abaixo de 10% (n=36, Redução<10%) e grupo com redução acima de 10% em relação ao basal (n=1, Redução>10%).

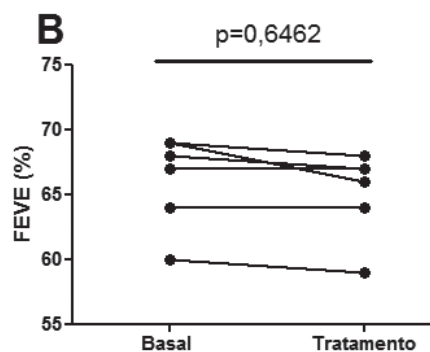
Dos 21 pacientes submetidos a terapia com doxacetil + TZB, 20 apresentaram FEVE<10% após o tratamento ($p<0,0001$), e uma paciente FEVE>10% (Figura 5A). Nos seis pacientes submetidos a terapia com doxacetil + carboplatina + TZB em 4 pacientes a diminuição da FEVE foi inferior a 10% (Figura 5B). Em uma da paciente o tratamento foi interrompido para ser encaminhada à cirurgia.

Três pacientes foram tratadas com doxacetil + ciclofosfamida + TZB e apresentaram redução da FEVE<10% (Figura 5C). Apenas uma paciente foi tratada com ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracila + TZB e apresentou redução da FEVE<10% (Figura 5D).

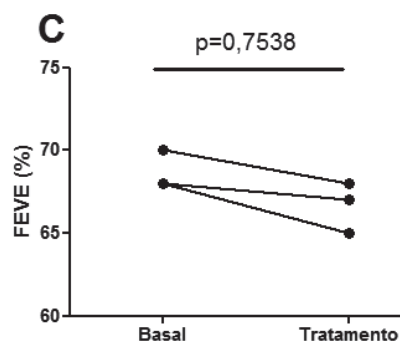
Figura 5 – Comparação da FEVE nos pacientes submetidos aos diferentes protocolos de quimioterapia+TZB.



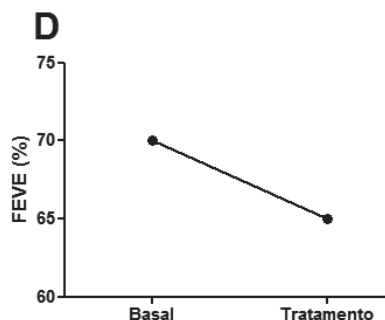
Legenda: 5 A. Vinte e um pacientes foram tratados com doxacetil+TZB, e a comparação da FEVE antes e depois do tratamento apresentou diferença estatística ($p<0,0001$, teste t de Student).



Legenda: 5B. Seis pacientes foram tratados com doxacetil+carboplatina+TZB e 4 apresentaram diminuição da FEVE<10%.

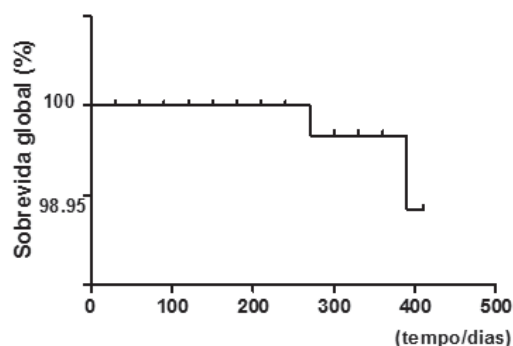


5C. Três pacientes foram tratados com doxacetil+ciclofosfamida+TZB e apresentaram diminuição da FEVE<10%.



5D. Uma paciente foi tratado com ciclofosfamida+metotrexato+5-fluorouracila+TZB e apresentou redução da FEVE<10%.

Figura 6 – Taxa de sobrevivência global dos pacientes.



A taxa de sobrevivência global dos pacientes foi de 98,95% (Figura 6).

Discussão

Verificamos que os pacientes do grupo tratado com TZB apresentam uma diminuição da FEVE superior em comparação aos pacientes do grupo tratado com TZB + quimioterapia. No grupo de pacientes tratados com TZB, 41 pacientes apresentaram redução da FEVE acima de 10%, e no grupo de pacientes tratados com TZB+quimioterapia, apenas 1 paciente apresentou redução da FEVE acima de 10%.

O TZB foi o primeiro anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de câncer de mama HER2, aumentando a sobrevida global das pacientes (BULLOCK; BLACKWELL, 2008). O TZB pode ser utilizado como monoterapia a cada 21 dias por 18 ciclos, ou com quimioterápicos como docetaxel, ciclofosfamida e TZB intravenoso a cada 21 dias por 6 ciclos; ou adriamicina mais ciclofosfamida intravenosa a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de paclitaxel ou docetaxel e TZB intravenoso a cada 21 dias por 4 ciclos (CORTES et al., 2012; MARZIONA et al., 2009; PESSOA, 2007).

A cardiotoxicidade associada ao tratamento de câncer que acarreta disfunção cardíaca é assunto de discussão entre os cardiologistas e oncologistas. A cardiotoxicidade causada pelos quimioterápicos pode ocorrer no início, durante e depois do tratamento, levando a alterações ventriculares, e o resultado obtido por ecocardiograma pode ser um sinal tardio. As manifestações clínicas de disfunção cardíaca podem indicar uma futura complicação como insuficiência cardíaca. Assim, durante o tratamento são avaliados a função sistólica e diastólica (NAUMAM et al., 2013).

Durante o tratamento com TZB ou TZB + quimioterapia o ecocardiograma é utilizado para avaliação da FEVE. Quando ocorre uma diminuição acima de 10 % da FEVE em relação ao valor basal, é indicada a interrupção de tratamento. Com o retorno da FEVE aos valores normais o tratamento é retomado, porém com doses ajustadas às condições do paciente (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2009).

Diminuição estatisticamente significativa da FEVE foi verificada em pacientes submetidas a monoterapia com TZB ou TZB+quimioterapia. Porém em 26,45% dos pacientes tratadas com monoterapia por TZB a FEVE esteve diminuída em mais de 10%. Isto ocorre uma vez que o TZB regula a integridade mitocondrial, promovendo depleção de ATP e disfunção contrátil nos cardiomiócitos (ALBINI et al., 2011).

Em estudo realizado no Instituto do Câncer de São Paulo no período de 2008 a 2012, foi observada diminuição da FEVE acima de 10% em relação ao basal, e em 20,2% dos pacientes foram observados eventos cardiotoxicos, onde 13,1% dos pacientes tiveram a suspensão do tratamento (AYRES et al., 2015). Já em estudo realizado no Hospital de Base de Brasília verificou-se a interrupção do tratamento por cardiotoxicidade associada ao TZB em 11% dos pacientes (SANTOS et al., 2014).

No estudo PACS-04 foi observada uma FEVE menor que 50% em 15,8% dos pacientes (ROMOND et al., 2005) e no ensaio NSABP-B31, foi descrita diminuição da FEVE superior a 10% em relação ao basal, e FEVE abaixo de 55% em 15,6% dos pacientes tratados. O estudo NCCTG N-9831 (PEREZ et al., 2011; PEREZ et al., 2014) e o estudo BCIRG006 (SLAMON et al., 2011) constataram diminuição da FEVE em 17% e 14% dos pacientes, respectivamente.

Uma alta incidência de cardiotoxicidade associada ao TZB é descrita em estudos realizados no Marrocos (20,7% dos pacientes) (TANZ et al., 2011), França (15,2% dos pacientes) (COCHET et al., 2011), EUA (28,6% dos pacientes) (ONITILLO et al., 2012), Polônia (20,5% dos pacientes) (PIOTROWSKI et al., 2012), Itália (26,6% dos pacientes) em 2012 (TARANTINI et al., 2012) e 2013 (43,6% dos pacientes) (FAROLFI et al., 2013), Reino Unido (15,7% dos pacientes) (NAUMAM et al., 2013), Canadá (13,5% dos pacientes) (LEMIEUX et al., 2013) e China (23,7% dos pacientes) (XUE et al., 2014).

Em nosso estudo 2,7% dos pacientes tratados com TZB + quimioterapia apresentaram redução da FEVE superior a 10%. Outros estudos verificaram que a redução da FEVE não ultrapassou 5% do total dos pacientes, seja durante um longo período de estudo (CORTES et al., 2012; KALIL, 2011) ou no início do tratamento (DORES et al., 2013).

Verificamos que em 21 das 22 pacientes submetidos a terapia com doxacetil + TZB houve redução da FEVE <10% após o tratamento. Todas as pacientes tratadas com doxacetil + carboplatina + TZB, doxacetil + ciclofosfamida + TZB e ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracila + TZB apresentaram redução da FEVE <10% após o tratamento.

O Instituto Nacional do Câncer patrocinou dois ensaios de tratamento de câncer de mama HER2 com TZB, realizados pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), que avaliou os efeitos da ciclofosfamida + paclitaxel + TZB, e o North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) avaliou o tratamento com doxorubicina + ciclofosfamida + paclitaxel + TZB. Foi verificado em 6,7 % dos pacientes tratados com doxorubicina + ciclofosfamida + TZB redução de 16% da FEVE (ROMOND et al., 2005).

A cardiotoxicidade causada pelas antraciclinas é causada pela administração de doses repetitivas que levam a lesão celular e intersticial permanente, frequentemente associados com o risco de insuficiência cardíaca refratária (LEFRAK et al., 1973). A cardiotoxicidade pode ocorrer de forma aguda ou crônica, podendo levar a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, cardiomiopatia grave e morte (ALBINI et al., 2010).

Outros agentes quimioterápicos utilizados nos pacientes em nosso estudo incluíram agentes alquilantes como a ciclofosfamida, que causa insuficiência cardíaca aguda reversível (LEO et al., 2002), e agentes anti-metabólicos como a cisplatina e 5-fluorouracila que causam isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio e arritmias (LÓPEZ et al., 2001). Foram também utilizados agentes antimicro-

bianos como o paclitaxol (YU et al., 2016) e o docetaxel (VAN BOXTEL et al., 2015), que causam bradicardia, disfunção ventricular esquerda e arritmia ventricular, e quando associados ao TZB causam redução da FEVE.

Esquemas quimioterápicos para o tratamento do câncer de mama HER2 utilizando antraciclina, ciclofosfamida ou taxano antes do início do tratamento com TZB resultam em uma maior taxa de cardiotoxicidade que o uso concomitante destes antineoplásicos com TZB (GASPARINI et al., 2007; MARTY et al., 2005; SLAMON et al., 2001). Em nosso estudo o TZB foi utilizado concomitante com a quimioterapia, o que fez com que uma FEVE superior a 10% fosse verificada apenas em 2.7% dos pacientes.

A despeito destes efeitos cardíacos adversos, verificamos que taxa de sobrevida global das pacientes foi de 98,95%, o que está de acordo com a literatura (ADÃO et al., 2013; AYRES et al., 2015; PESSOA, 2007), onde a mortalidade esteve associada com a progressão da doença, e não com o tratamento dos pacientes.

Os resultados em nosso estudo indicam que os pacientes com câncer de mama HER2 não estão sendo avaliados e acompanhados corretamente, conforme diretrizes internacionais para o tratamento com TZB e avaliação do risco de cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca. Segundo esses critérios o tratamento deve ser suspenso e após 3 meses, novo ecocardiograma deve ser realizado e o tratamento individualizado. Quando a FEVE se encontra ainda diminuída em relação ao valor basal a dose de TZB deve ser ajustada (FDA, 2009).

Vários critérios têm sido propostos para a detecção de disfunção ventricular esquerda subclínica e clínica. Os critérios estabelecidos pelo Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca certificam, classificam e confirmam o diagnóstico precoce de insuficiência cardíaca que inclui a redução de 10% do valor basal da FEVE, ou diminuição abaixo de 55% sem sinais de insuficiência cardíaca avaliada por ecocardiografia (ADÃO et al., 2013).

Embora estes critérios sejam fundamentais para o sucesso do aumento da sobrevida global das pacientes com câncer de mama HER2, nem sempre eles são obedecidos conforme diretrizes internacionais para o tratamento com TZB e avaliação do risco de cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca (FDA, 2009). A avaliação da cardiotoxicidade é importante uma vez que os sinais pré-clínicos de disfunção cardíaca podem prever o futuro desenvolvimento de insuficiência cardíaca (SALGADO et al., 2014).

Conclusão

Verificamos que o tratamento isolado com TZB promoveu uma diminuição significativa da FEVE, indicando a necessidade de maior monitoramento e controle da função cardíaca na prática clínica através da cooperação entre cardiologistas e oncologistas, de forma a equilibrar os riscos cardiotoxícos com os benefícios da terapia anti-neoplásica em doentes oncológicos.

REFERÊNCIAS

- ADÃO, R. et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Rev. Port. Cardiol.**, Lisboa, v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.
- ALBINI, A. et al. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: The puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors. **Future Cardiol.**, London, v. 7, n. 5, p. 693-704, 2011.
- ALBINI, A. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncology prevention. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 102, n. 1, p. 14-25, 2010.
- AYRES, L. R. et al. Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital. **Int. J. Clin. Pharm.**, Dordrecht, v. 37, n. 2, p. 365-372, 2015.
- BULLOCK, K.; BLACKWELL, K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. **Oncologist.**, Dayton, v. 13, n. 5, p. 515-525, 2008.
- CALHOUN, B. C.; COLLINS, L. C. Predictive markers in breast cancer: An update on ER and HER2 testing and reporting. **Semin. Diagn. Pathol.**, Philadelphia, v. 32, n. 5, p. 362-369, 2015.
- COCHET, A. et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 130, n. 3, p. 845-854, 2011.
- CORTES, J. et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 30, n. 14, p. 1595-1600, 2012.
- COSTA, M. P.; CASTIER, M. B.; SALGADO, C. G. Papel do ecocardiograma na avaliação da cardiotoxicidade no tratamento do câncer de mama. **Rev. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 383-386, 2011.
- DORES, H. et al. Detecção de cardiotoxicidade subclínica induzida por Trastuzumabe em portadores de câncer de mama. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 100, n. 4, p. 328-332, 2013.
- FAROLFI, A. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. **Heart**, London, v. 99, n. 9, p. 634-639, 2013.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Center of Drug Evaluation and Research**. U.S. Food and Drug Administration. Herceptin (trastuzumab) package insert. South San Francisco: Genentech, Incorporated, 2009.
- GASPARINI, G. et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 101, n. 3, p. 355-365, 2007.
- INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.
- JITAWATANARAT, P. et al. Safety and tolerability of docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab compared to standard trastuzumab-based chemotherapy regimens for early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. **Breast Cancer J.**, Cambridge, v. 17, n. 4, p. 356-362, 2014.
- KALIL FILHO, R. I. Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 96, n. 2, p. 1-52, 2011.

17. KREMER, L. C. et al. Antraciline induce clinical heart failure in a cohort of 607 children: Long-term follow-up study. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 19, n. 1, p. 191-196, 2001.
18. LEFRAK, E. A. et al. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. **Cancer**. Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 302-314, 1973.
19. LEMIEUX, J. et al. Alcohol and HER2 polymorphisms as risk fator for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab, **Anticancer Res.**, Athens, v. 33, n. 6, p. 2569-2576, 2013.
20. LEO, D. et al. HER-2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracyclin-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v. 8, n. 5, p. 1107-1116, 2002.
21. LÓPEZ, M. F. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: ischemia or myocardial toxicity? **Rev. Clin. Esp.**, Madrid, v. 201, p. 106-107, 2001.
22. LORUSSO, P. M. et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v. 17, n. 20, p. 6437-6447, 2011.
23. MARTY, M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of Trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line Treatment: the M77001 study group. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 23, n. 19, p. 4265-4274, 2005.
24. MARZIONA, F. et al. Quimioterapia neoadjuvante com esquema de TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos. **Rev. Bras. Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 63-68, 2009.
25. NAUMAM, D. et al. Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of woman with HER2+ breast cancer. **Anticancer Res.**, Athens, v. 33, n. 4, p. 1717-1720, 2013.
26. NAZÁRIO, A. C. P. **Boletim da Associação Brasileira de Mastologia Regional de São Paulo**. São Paulo, v. 13, n. 71, p. 1-20, 2008.
27. ONITILLO, A. A. et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 134, n. 1, p. 291-298, 2012.
28. PEREZ, E. A. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2 – positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 29, n. 25, p. 3366-3373, 2011.
29. PEREZ, E. A. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 32, n. 33, p. 3744-3752, 2014.
30. PESSOA, E. C. Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 18-26, 2007.
31. PIOTROWSKI, G. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 a prospective study. **Arch. Med. Sci.**, Torino, v. 8, n. 2, p. 227-235, 2012.
32. ROMOND, E. H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 353, n. 16, p. 1673-1684, 2005.
33. SALGADO, A. A. O papel do ecocardiograma na quimioterapia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 18-23, 2014.
34. SANTOS, T. P. et al. Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumabe no Hospital de Base de Brasília. **Rev. Bras. Oncol. Clin.**, Belo Horizonte, v. 10, n. 36, p. 55-59, 2014.
35. SLAMON, D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 344, n. 11, p. 783-792, 2001.
36. SLAMON, D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 365, n. 14, p. 1273-1283, 2011.
37. TANZ, R. et al. Cardiac safety of trastuzumab in adjuvante: a review across 53 observations. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, Paris, v. 40, n. 2, p. 144-148, 2011.
38. TARANTINI, L. et al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 23, n. 12, p. 3058-3063, 2012.
39. VAN BOXTEL, W. et al. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. **Biomarkers**, London, v. 20, n. 2, p. 143-148, 2015.
40. XUE, J. et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients a prospective observational study. **J. Breast Cancer**, Cambridge, v. 17, n. 4, p. 363-369, 2014.
41. YU, A. F. et al. Cardiac Safety of Paclitaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. **Oncologist.**, Dayton, v. 21, n. 4, p. 418-424, 2016.

Submetido em: 15/06/2016

Aceito em: 22/07/2018