



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG
FACULDADE DE MEDICINA

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA
REVISÃO DE LITERATURA

Vinícius Schammass Penatti

Manhuaçu

2019



VINÍCIUS SCHAMMASS PENATTI

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de conhecimento: Ciências da Saúde

Orientadora: Natália Tomich de Paiva Miranda.

Coorientadora: Emanuele Gama Dutra

Banca Examinadora:

NATÁLIA TOMICH DE PAIVA MIRANDA

EMANUELE GAMA DUTRA COSTA

LORENNY AMARANTO MAGALHÃES

MÁRCIO ROCHA DAMASCENO

Aprovado em: ____/____/____

REVISÃO DE LITERATURA

PENATTI, Vinícius Schammas¹
COSTA, Emanuele Gama Dutra²
MIRANDA, Natália Tomich de Paiva³

¹ Graduando do curso de Medicina do décimo período do Centro Universitário de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, UNIFACIG, viniuspennatti@gmail.com

² Farmacêutica, Bioquímica, Mestre em Ciências Biológicas, Professora no Centro Universitário de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, UNIFACIG, emanuelegdcosta@hotmail.com

³ PhD Bioquímica e Imunologia pela UFMG, Gerente de Inovação Centro Universitário de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, UNIFACIG, ntomich@gmail.com

Resumo: Introdução: O câncer é definido como um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Ao longo dos anos, diversas terapêuticas destinadas ao câncer foram adotadas, estudadas e aprimoradas. Dentre estas, as pesquisas com imunoterapia aplicadas à oncologia recebeu grande enfoque, se tornando um importante meio para o tratamento e melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos. **Objetivo:** O propósito deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica referente ao uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama, a neoplasia de maior incidência entre as mulheres por todo o mundo, sendo responsável por 25,2% dos cânceres que acometem as mulheres. **Metodologia:** Para realização deste estudo foram consultadas plataformas, BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine) e National Institutes of Health, explorando artigos publicados entre 2003 e 2019. **Resultados e discussão:** Tratamentos experimentais utilizando células imunológicas de pacientes, foram capazes de reverter carcinomas de mama em estágio avançado, possibilitando a remissão da doença que até então era improvável. **Conclusão:** As avaliações epidemiológicas sobre a utilização da imunoterapia, bem como pesquisas que visem proporcionar novas drogas e estratégias para o tratamento de carcinomas, são importantes para conhecer melhor o perfil dos pacientes, objetivando ofertar terapêuticas cada vez mais modernas, eficientes e com menores porcentagens de efeitos adversos.

Palavras-chave: Imunoterapia; câncer de mama; transtuzumabe; anticorpo monoclonal

SUMÁRIO

1	Introdução	1
2	Metodologia	2
3	Resultados e Discussão	3
	3.1. Aspectos epidemiológicos do câncer de mama.....	3
	3.2. Fisiopatologia do câncer de mama	5
	3.3. Imunoterapia e outras abordagens do câncer de mama	10
4	Conclusão	16
5	Referências	18

1. INTRODUÇÃO

O câncer de modo geral, é definido como um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Estas células dividem-se rapidamente e tendem a ser agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, culminando no caráter de maior malignidade (INCA, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que os novos casos de tumores em todo o mundo, para o ano de 2030, alcançarão números aproximados dos 21,4 milhões, sendo que 13,2 milhões provavelmente irão evoluir para morte. Diante da relevância epidemiológica, o câncer se estrutura como uma importante doença dentro da saúde pública, uma vez que denota consequências sociais e econômicas (ZIGLER, 2013).

Dentre as variedades clínicas, biológicas e fisiopatológicas que os mais diversos tipos de tumores assumem, especificamente o câncer de mama se enquadra como uma patologia de grande relevância no âmbito mundial, uma vez que se tornou a neoplasia de maior incidência entre as mulheres por todo o mundo, sendo responsável por 25,2% dos cânceres que acometem as mulheres.

Ao longo dos anos, diversas terapêuticas destinadas ao câncer foram adotadas, estudadas e aprimoradas, dentre estas, as pesquisas com imunoterapia aplicadas à oncologia recebeu grande enfoque, se tornando um importante meio no tratamento e melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos (SANTOS et al., 2014). Tal evidência se concretiza com a entrega do prêmio Nobel de Medicina 2018 para dois imunologistas, cujo foco da pesquisa foi o desenvolvimento de medicamentos que permitem que o sistema imunológico possa combater as células cancerígenas (ALLISON et al., 2003).

A ideia de explorar o sistema imunológico do hospedeiro para tratar o câncer remonta décadas e se baseia na percepção de que o sistema imunológico pode eliminar células malignas. Tumores humanos individuais surgem através de uma combinação de alterações genéticas e epigenéticas que facilitam a imortalidade da célula, mas ao mesmo tempo criam antígenos que tornam as células neoplásicas detectáveis pelo sistema imunológico. Embora o sistema imunológico seja capaz de perceber antígenos, as células cancerígenas gerenciam mecanismos para escapar do reconhecimento imunológico e subsequente destruição. Os tumores são capazes

de evadir da resposta imunológica local, induzir tolerância e interromper a sinalização de células (FARKONA et al., 2016).

Apesar de numerosos fracassos e falhas clínicas, o campo da imunoterapia contra o câncer recentemente recebeu impulso significativo, obtendo resultados surpreendentes. A imunoterapia contra o câncer é agora considerada um pilar do tratamento do câncer, ao lado de cirurgia, quimioterapia e radiação (BURUGU et al., 2017).

A imunoterapia direcionada para o tratamento do câncer tem como objetivo o estímulo da imunidade antitumoral, uma vez que os imunoterápicos possuem alta especificidade por células tumorais e limitações quanto à toxicidade para as células normais. Os estímulos podem ocorrer de maneira ativa (potencializando a resposta do sistema imune contra tumores) ou passiva (fornecendo elementos que irão atuar no sistema imunológico) (BORGHAEI, 2009).

Especificamente para o câncer de mama, o anticorpo monoclonal trastuzumabe, foi a primeira droga de ação em sítios específicos das células tumorais a ser empregada com êxito na terapia do câncer de mama. Atualmente, suas indicações abrangem câncer mamário metastático e nos estágios iniciais (LIEDKE, 2006).

O presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão atualizada sobre as principais estratégias em imunoterapia para o câncer e os principais processos fisiopatológicos envolvidos no câncer de mama, bem como, os avanços recentes no uso da imunoterapia, com ênfase para o anticorpo monoclonal transtuzumabe sobre o controle e tratamento do câncer de mama, o qual é a neoplasia maligna de maior acometimento entre as mulheres.

2. METODOLOGIA

O propósito deste estudo quantitativo descritivo é realizar uma revisão bibliográfica proporcionando fundamentação teórica, conhecimento atualizado e análise crítica referente ao tema proposto.

Para realização deste estudo foram consultadas plataformas: BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine) e National Institutes of Health explorando artigos publicados entre 2003 e 2019, bem como, dados obtidos por meio do Sistema de

Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) disponíveis em portal do Ministério da Saúde, buscando desta forma identificar as abordagens mais atualizadas sobre a temática.

A seleção dos artigos foi embasada em pesquisas, através de palavras-chave: “imunoterapia”, “câncer de mama”, “anticorpo monoclonal”, “transtuzumabe”. Dos artigos pesquisados, foram selecionados aqueles de publicação mais recente, com o objetivo de proporcionar maior relevância à pesquisa.

Inicialmente, um total de 40 artigos foram selecionados através do título, resumo e palavras-chaves para determinar a possível inclusão dos mesmos no estudo. Diante dos objetivos a serem atingidos pelo trabalho, foi realizada uma análise mais detalhada do resumo, resultando em 29 artigos selecionados, os quais atendiam a proposta deste estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

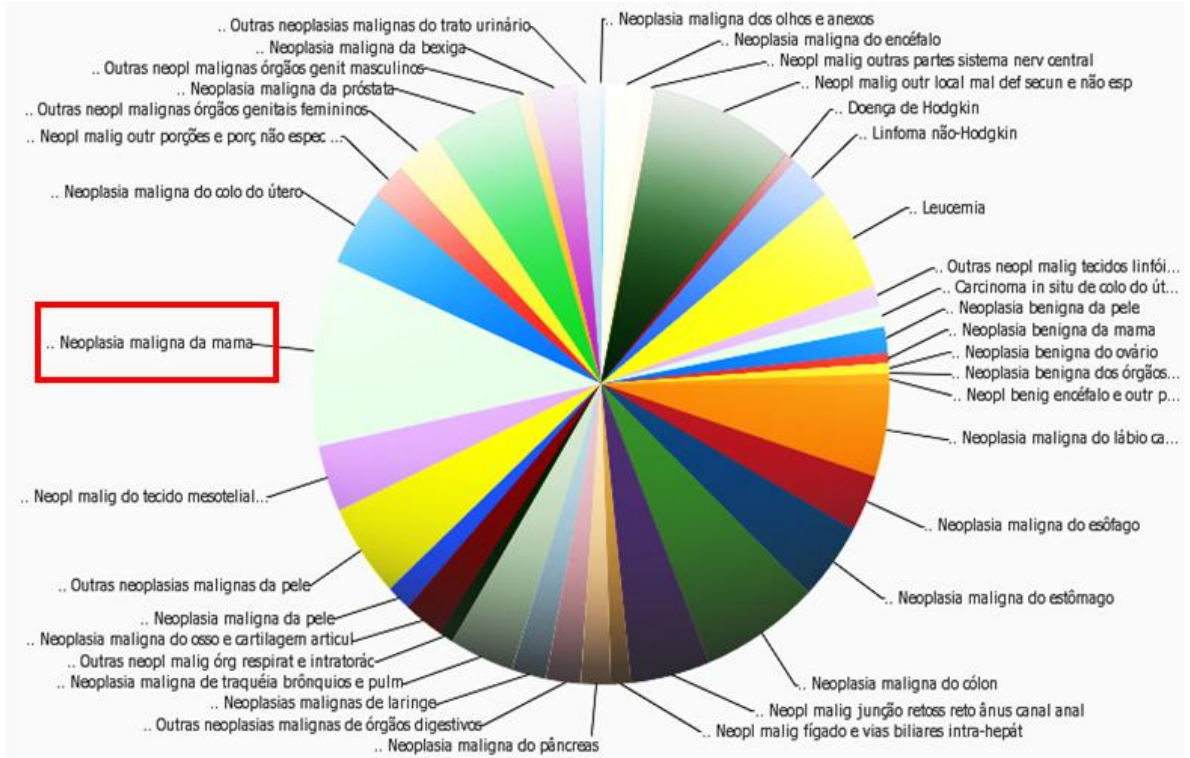
3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DE MAMA

No Brasil, a previsão da incidência de novos casos de câncer de mama para o ano de 2019, perfaz um total de aproximadamente 59.700, denotando um percentual de 29,5% de todos os tipos de câncer malignos que podem acometer as mulheres. Em termos de taxa bruta, estes números perfazem uma média de 56,33 por 100 mil mulheres brasileiras (ALLEMANI et al., 2018).

De acordo com os dados obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) disponíveis no portal do Ministério da Saúde, dentre as Neoplasias malignas, o câncer de mama, foi a principal doença que levou à internações no território nacional, dentre o período de janeiro de 2008 a junho de 2019, perfazendo o total de 615.405 casos, sendo que destes, 51.227 evoluíram para óbito. Quando estes dados são extrapolados para o estado de Minas Gerais, foram registradas 73.336 internações no mesmo período.

Os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) corroboram com as informações do Ministério da Saúde, uma vez que o câncer de mama se apresentou como a neoplasia que mais acometeu as mulheres no ano de 2018, correspondendo a 29,5% dos casos, sendo responsável por 16,1% de todos os óbitos dentre os tumores (INCA, 2018). De acordo com a figura 1, a neoplasia maligna da mama foi a principal patologia que levou à internações no Brasil entre os anos de 2008 a 2019.

Figura 1 - Internações por neoplasias malignas no Brasil entre janeiro de 2008 a junho de 2019. O gráfico mostra que a Neoplasia maligna da mama é a primeira causa de internação, no Brasil, dentre todas as neoplasias malignas.



Alterado pelo autor. Fonte: Ministério da Saúde (2019).

Tabela 1 - Neoplasias de maior acometimento das mulheres em 2018

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	59.700	29,5
Cólon e Reto	18.980	9,4
Colo do útero	16.370	8,1
Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2
Glândula Tireoide	8.040	4,0
Estômago	7.750	3,8
Corpo do útero	6.600	3,3
Ovário	6.150	3,0
Sistema Nervoso Central	5.510	2,7
Leucemias	4.860	2,4
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	202.040	100,0
Todas as Neoplasias	282.450	

Fonte: INCA (2018).

Segundo as estimativas do INCA, o número de casos incidentes estimados de câncer de mama feminina no Brasil, para 2019, será de 59.700. Em termos de taxa bruta, esse número representa uma incidência estimada de 56,33 casos por 100 mil mulheres em todo o território (INCA, 2018).

3.2. FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama são de origem multifatoriais, os quais irão culminar na reprodução descontrolada de células cancerígenas na mama. Os hábitos de vida também podem exercer relação intrínseca com o desenvolvimento e progressão dessa neoplasia (SILVA et al., 2011).

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia de mama, pode-se citar a idade avançada, história hereditária, hábitos de vida, fatores de riscos genéticos e aspectos reprodutivos. Diversos estudos baseados na prevenção desse tipo de câncer, demonstram que tabagismo, alcoolismo, obesidade e sedentarismo assumem relação direta com a progressão do câncer de mama, em contrapartida, o incentivo ao aleitamento materno reduz o risco. Já em relação aos aspectos reprodutivos, por se tratar de uma patologia dependente do estrogênio,

fatores como menarca precoce, menopausa tardia e primeira gestação após os 30 anos, se tornam elementos de risco (DUGNO et al., 2014).

A identificação e prevenção à exposição de determinadas substâncias oncogênicas são capazes de reduzir em cerca de 80% a 90% das neoplasias. Os agentes carcinógenos podem provocar desde alterações nas cadeias de nucleotídeos, bem como translocações cromossômicas, podendo ser agrupados, respectivamente, em três grupos: químicos, radiação e luz ultravioleta (ALBERTS et al, 2009).

Há uma grande complexidade em torno do câncer de mama, uma vez que pode se apresentar através de diversas formas moleculares, as quais refletem na grande heterogeneidade clínica, biológica e morfológica dessa doença. Dessa forma, para a caracterização dos diferentes subtipos do tumor de mama invasivos, o perfil genômico exerce importância fundamental ao se relacionar a diferentes implicações clínicas, como o prognóstico da patologia e resposta a terapias específicas (CIRQUEIRA et al., 2011).

O padrão molecular do câncer de mama pode ser realizado pela imunohistoquímica, permitindo a quantificação dos receptores de estrogênio, progesterona e o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2). Outra classificação dos tumores se dá através do microarranjo, na qual os organiza em subtipos moleculares de acordo com a expressão gênica, podendo ser: luminal A, luminal B, HER-2 e Basal-Like (KAKIMI et al., 2017)

Tabela 2 - Classificação dos padrões moleculares do câncer de mama de acordo com a expressão gênica e a resposta terapêutica aplicada

Subtipos moleculares	Moléculas envolvidas	Resposta terapêutica
Luminal A	Receptores estrogênicos e Progestágenos	Antiestrogênica
Luminal B	Genes de proliferação	Antiestrogênica + Quimioterapia
HER-2	Oncoproteína HER-2	Terapia alvo para bloqueio da atividade HER-2
Basal-like	Genes de células basais	-

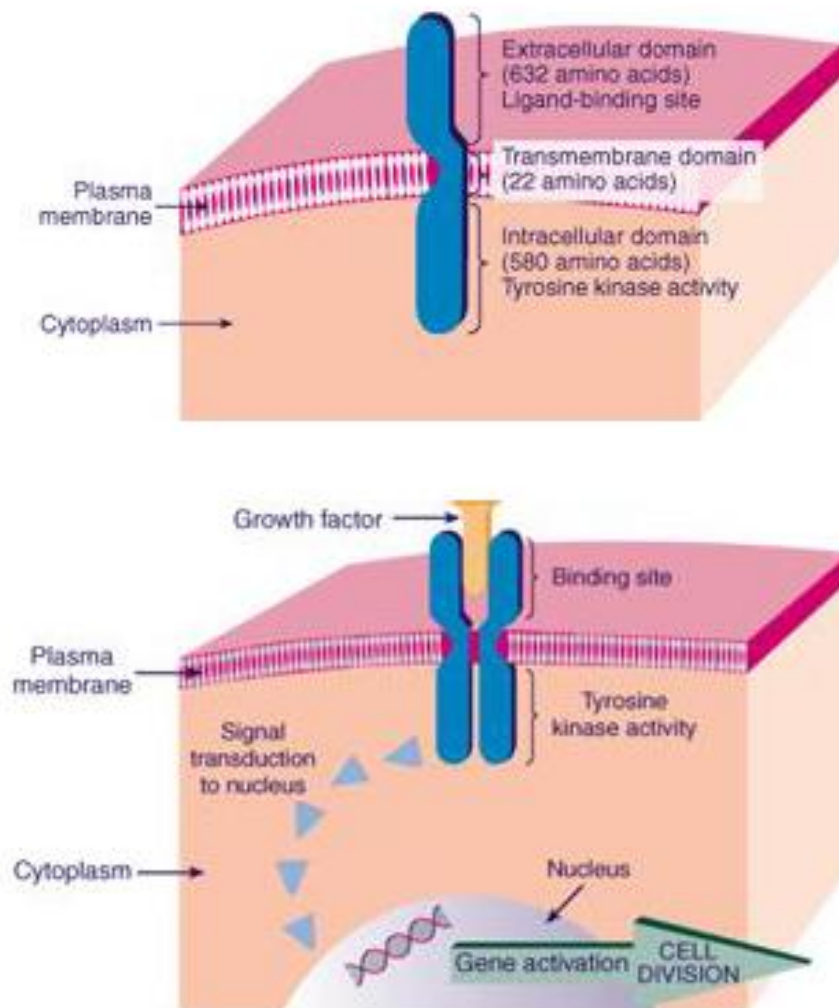
e mioepiteliais da
glândula mamária

Adaptado pelo autor. Fonte: KAKIMI et al., (2017).

O subtipo molecular luminal A é o mais comum, correspondendo a aproximadamente 60% dos casos de carcinoma de mama, sendo também o de melhor prognóstico. É caracterizado por apresentar alta expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, com boa resposta a terapêuticas antiestrogênicas. Já o subtipo luminal B apresenta alta expressão dos genes de proliferação, apresentando pior prognóstico se comparado aos tumores luminal A e com maior probabilidade de recorrência. Em relação à terapêutica, o subtipo luminal B apresenta melhores resultados da associação quimioterapia e propeidêutica antiestrogênica (WEINBERG et al., 2008).

Já o subtipo superexpressão de HER-2 é caracterizado por baixos níveis de receptores estrogênicos e elevada expressão da oncoproteína HER-2. Esta proteína é localizada no cromossomo 17, o qual codifica uma glicoproteína transmembranar de 185 KDa. Vale ressaltar que a proteína HER-2 quando expressa em baixos níveis, exerce atividade intracelular de tirosina-cinase, atuando no crescimento celular normal. O câncer de mama que apresenta superexpressão de HER-2 está relacionado a pior prognóstico. A figura 2 mostra a ação do gene de um receptor tirosina-cinase. Por fim, o subtipo basal-like expressa genes típicos de células basais e mioepiteliais da glândula mamária, portanto, apresenta elevada expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, células adiposas e células estromais, representando somente uma contaminação com o tecido mamário normal (OLIVEIRA et al., 2014).

Figura 2 - Modelo da proteína HER-2 e a atividade do gene de um receptor tirosina-cinase - A figura mostra a estrutura da proteína HER-2 com as suas respectivas porções: extracelular, transmembrana e intracelular. Também é possível observar as etapas envolvidas na tradução do sinal do fator de crescimento, conduzindo a ativação mitogênica.



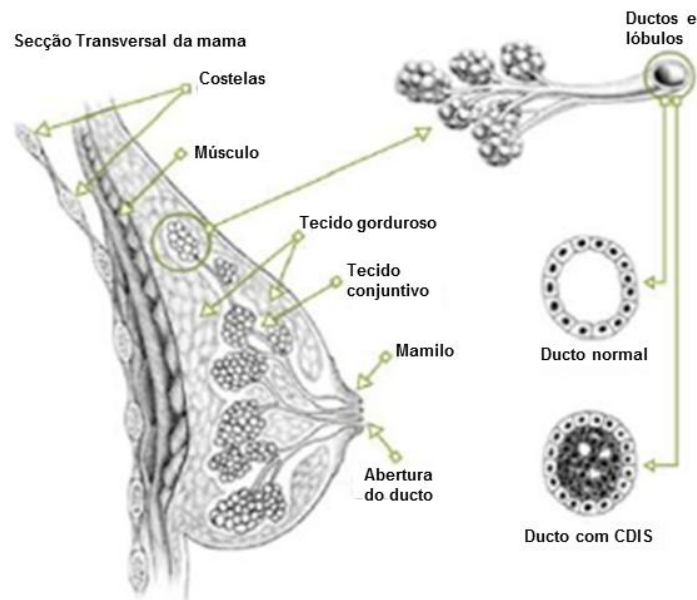
Adaptado pelo autor. Fonte: ROCHE (2012).

Os tumores, de modo geral, podem ser classificados conforme o tecido no qual a célula tumoral se originou. Apesar de aproximadamente 80% dos cânceres serem do tipo carcinoma, ou seja, são tumores malignos originários de epitélios de revestimento externo e interno, a maior parte das neoplasias malignas das mamas são denominadas adenocarcinomas, pois têm sua origem em epitélios de origem

glandular, como nos ductos ou em lóbulos das mamas. Sendo que os tipos mais frequentes são o carcinoma ductal e lobular (PORTAL DE ONCOLOGIA, 2012).

O carcinoma ductal in-situ é o mais frequente, sendo caracterizado pelo aspecto não invasivo e sem capacidade de sofrer metástase. Nos últimos anos, devido ao aumento e eficácia no rastreamento do câncer de mama, a incidência desse tipo de carcinoma está aumentando. A figura 3 mostra o processo fisiopatológico envolvido no carcinoma ductal in situ. Já o carcinoma ductal invasivo corresponde a cerca de 80% dos casos de carcinoma invasivo, apresentando alta capacidade de se disseminar por vasos sanguíneos até atingir órgãos distantes do sítio primário (ALBERTS et al., 2009).

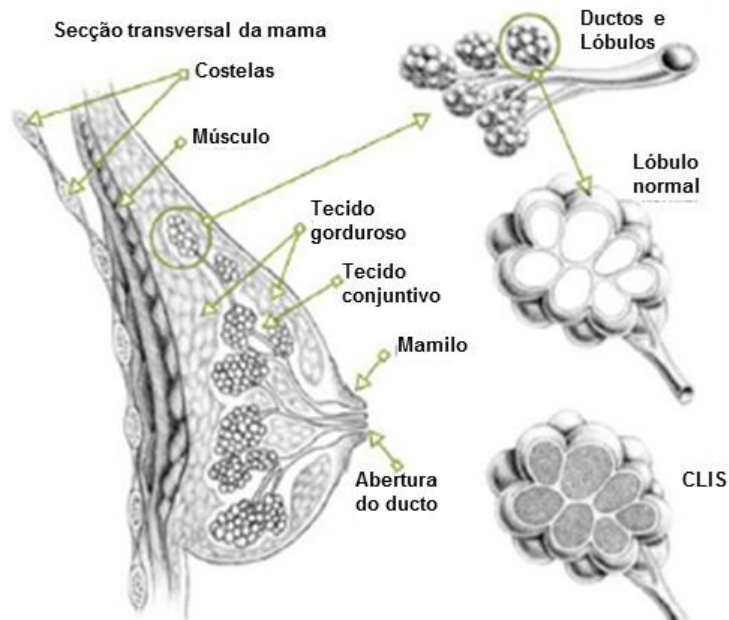
Figura 3 - Carcinoma ductal in-situ



Alterado pelo autor. Fonte: PORTAL DE ONCOLOGIA (2012).

O carcinoma lobular in-situ é um tipo de câncer de mama não invasivo, porém com alta tendência a se desenvolver e invadir tecidos. Já o carcinoma lobular invasivo, o qual é a segunda neoplasia maligna de mama mais comum, é caracterizado por crescimento infiltrativo e reduzido crescimento de tecido fibroso (baixa desmoplasia) (ALBERTS et al., 2009). A figura 4 demonstra o processo fisiopatogênico que ocorre no carcinoma lobular in-situ.

Figura 4 - Carcinoma lobular in-situ



Adaptado pelo autor. Fonte: PORTAL DE ONCOLOGIA (2012).

3.3. IMUNOTERAPIA E OUTRAS ABORDAGENS DO CÂNCER DE MAMA

As principais terapêuticas adotadas ao longo do tempo para abordar o câncer de mama, bem como para os demais tipos de tumores, possuem como enfoque três métodos convencionais: excisão cirúrgica, quimioterapia e radioterapia, cada um desses métodos são marcados por vantagens e desvantagens, como por exemplo, os procedimentos que visam a retirada cirúrgica, raramente são capazes de eliminar as metástases por completo, em contrapartida, o emprego de agentes quimioterápicos e radioterápicos, são capazes de matar a maioria das células cancerosas, mas possuem efeito tóxico para as células saudáveis (SHARMA et al., 2019)

A quimioterapia é uma estratégia terapêutica sistêmica, podendo ser utilizada de maneira neoadjuvante; adjuvante; curativa e paliativa. A abordagem neoadjuvante é empregada quando tem por objetivo reduzir o tamanho do tumor para posterior abordagem cirúrgica e/ou radioterápica; já a quimioterapia adjuvante visa reduzir células residuais e as taxas de metástase após o procedimento

cirúrgico curativo; a terapêutica curativa almeja o controle completo do tumor (pode estar ou não associada a cirurgia e/ou radioterapia); por fim o uso da quimioterapia paliativa tem por finalidade melhorar a qualidade de vida do paciente, através do controle dos sinais e sintomas promovidos pela doença (GOLDRISH, 2013). A tabela 3 mostra os principais agentes quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer de mama. Os agentes alquilantes são compostos que interagem com o DNA, RNA, com o objetivo de interromper etapas da proliferação celular, levando as células em duplicação à morte. Já os antimetabólitos atuam bloqueando a síntese do DNA, restringindo a função normal da célula (KUMAR et al.,2012).

Tabela 3 - Principais agentes quimioterápicos no câncer de mama

Classe	Tipo de agente	Nomes genéricos
Agentes alquilantes	Complexos de coordenação da platina	Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina
Antimetabólitos	Análogo do ácido fólico	Metotrexato

Adaptado pelo autor. Fonte: BRUNTON et al., (2012).

Apesar do sucesso terapêutico obtido pelos agentes quimioterápicos, estes possuem alta toxicidade e índice terapêutico restrito, ou seja, a sua utilização é capaz de comprometer tecidos adjacentes saudáveis de alta proliferação, como medula óssea, folículos pilosos e epitélio intestinal. Deve-se considerar que os principais efeitos colaterais estão associados a náuseas, vômitos, teratogenicidade e esterilidade (KUMAR et al.,2012).

A radioterapia proporciona um tratamento local do câncer, por meio da interação entre radiação com as células malignas, criando um processo de ionização do meio, levando aos processos de hidrólise das moléculas aquosas e ruptura das cadeias de DNA. De modo geral, os efeitos colaterais da radioterapia são menos exuberantes e mais bem aceitáveis pelos pacientes, as principais consequências imediatas são a anovulação, mucosites e mielosupressão (KUMAR et al., 2012).

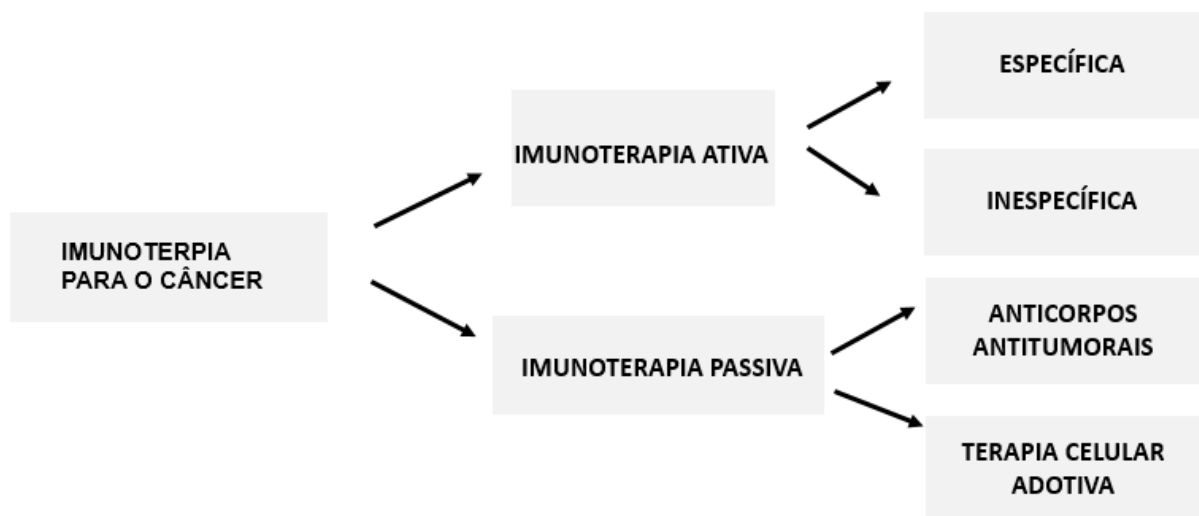
Nos últimos anos, a descoberta e compreensão da interação entre o tumor, seu microambiente e o sistema imunológico permitiu o uso de terapias imunológicas no tratamento de tumores, sendo estas, denominadas imunoterapia. A grande vantagem desse método é a alta especificidade pelas células tumorais, uma vez que

tem sua ação destinada em sítios específicos, bem como a redução da toxicidade para os tecidos normais (CRISCITELLO et al., 2015).

A expectativa em relação ao uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama, foi alcançado quando um tratamento experimental utilizando células imunológicas da própria paciente, foram capazes de reverter carcinomas de mama em estágios avançados, possibilitando remissões da doença que até então eram improváveis (EMENS, 2017).

O principal objetivo da imunoterapia é proporcionar o estímulo da imunidade antitumoral, a qual pode ser obtida de maneira ativa, ao estimular uma resposta imunológica fraca aos tumores; ou passiva, fornecendo agentes imunológicos passivamente (KAKIMI et al., 2017). A figura 5 mostra os tipos de imunoterapia que podem ser aplicadas para o tratamento do câncer de mama.

Figura 5 - Classificação da imunoterapia para o câncer

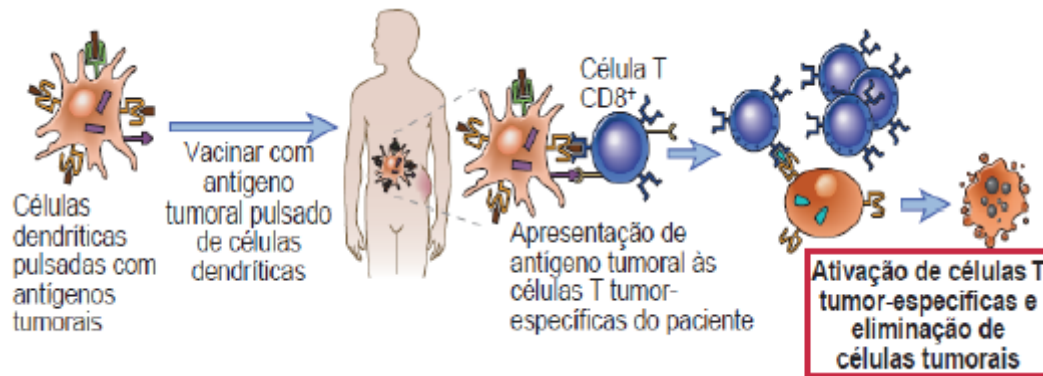


Adaptado pelo autor. Fonte: ABBAS et al., (2012).

A imunoterapia ativa específica utiliza substâncias, como vacinas profiláticas e terapêuticas, as quais irão induzir a resposta imune específica à determinados antígenos tumorais, visando à regressão tumoral por meio de uma resposta imune específica e duradoura. As vacinas terapêuticas têm o intuito de combater, principalmente, os tumores metastáticos, ou seja, aqueles já desenvolvidos, uma vez que objetiva compensar o déficit do sistema imunológico sobre o câncer. As principais vacinas terapêuticas utilizadas para o câncer são compostas por células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais, processo realizado através da

incubação de antígenos tumorais ou genes modificados nas células dendríticas purificadas, as quais são induzidas a desenvolver respostas do tipo B e T (ABBAS et al., 2012). A figura 6 mostra a imunização com células dendríticas autólogas pulsadas com antígenos tumorais.

Figura 6 - Imunoterapia com o uso da vacina terapêutica



Adaptado pelo autor. Fonte: ABBAS et al., (2012).

Já a imunoterapia ativa inespecífica, envolve agentes imunológicos inespecíficos, como as citocinas (agentes imunomoduladores inespecíficos), baseando-se na utilização de substâncias que irão estimular ou potencializar a resposta imune. A imunoterapia passiva utiliza efetores imunológicos, como anticorpos ou linfócitos, os quais são introduzidos nos pacientes com tumores, proporcionando uma resposta rápida e uma imunidade não duradoura, uma vez que não ocorre a ativação do sistema imune do paciente (SHARMA et al., 2019).

Na atualidade, há mais de 100 tipos diferentes de anticorpos monoclonais, seja em estudos com animais ou com humanos, ou então, já empregados na terapêutica do câncer (ABBAS et al., 2012). A tabela 4 mostra os anticorpos monoclonais já aprovados pelo FDA para utilização clínica.

Tabela 4 - Anticorpos monoclonais antitumorais aprovados pelo FDA para uso clínico

Anticorpos monoclonais		
Rituximabe	Ibritumomab tiuxetan	Panitumumab
Transtuzumab	Cetuximab	Ofatumumab
Alemtuzumabe	Bevacizumab	Ipilimumab

Adaptado pelo autor. Fonte: SHARMA et al., (2019).

O trastuzumabe foi a primeira dentre as drogas com ação em sítios específicos nas células tumorais (terapias alvo), a ser utilizada com êxito no câncer de mama, inicialmente foi empregada nos tumores metastáticos, porém atualmente já tem seu emprego para carcinomas de mama em estágios iniciais. O trastuzumabe por se tratar de um anticorpo monoclonal (mAbs), é constituído por anticorpos monovalentes os quais se ligam ao mesmo epítopo e são produzidos a partir de um único clone de linfócito B. Sua ação específica, se dá através da ligação com o sítio extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER -2) (MOJA et al., 2012).

As principais indicações para o uso desse anticorpo monoclonal são câncer de mama metastático com superexpressão do HER-2, podendo ser empregado como monoterapia para pacientes que já haviam sido tratados com quimioterápicos ou em combinação com endocrinoterapia, quimioterapia ou outro agente biológico, em pacientes que não tenham recebido quimioterapia. Deve-se considerar que pacientes que apresentam a superexpressão do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), possuem pior prognóstico, uma vez que desenvolvem uma forma mais agressiva do câncer de mama, com índices aumentados de recidivas e metástase, além de respostas muito oscilantes ao uso da terapia quimioterápica e hormonal (GOLDHIRSCH,2013).

A atuação da terapêutica com o trastuzumabe se dá pelo bloqueio da porção extracelular de receptores presentes nas proteínas transmembranas que atuam como fatores de crescimento, dessa forma, bloqueiam a ligação destes receptores com os fatores de crescimento, inibindo vias de sinalização relacionadas a proliferação celular, com isso executam um efeito citotóxico e citostático (HUDIS, 2007)

Quando utilizado como agente terapêutico isolado, o trastuzumabe gerou respostas acima de 35% nos casos de cânceres mamários metastáticos e quando utilizado em combinação com outros esquemas quimioterápicos, proporcionou efeito sinérgico e melhora considerável, com taxas de resposta em torno dos 84%, com redução da taxa de morte em 1 ano de 33% para 22% (FARKONA et al., 2016). A tabela 5 mostra os resultados dos estudos de eficácia que avaliaram o uso do trastuzumabe como primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático.

Tabela 5 - Tempo mediano de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão dos estudos que avaliaram Trastuzumabe em primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático

Estudos	Sobrevida global mediana (meses)	Valor p	Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	Valor p
H0648g (Eiermann, 2001; Slamon <i>et al.</i> , 2001; Osoba <i>et al.</i> , 2002)				
Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe	26,8		7,8	
Antraciclina + ciclofosfamida	21,4	<0,001	6,1	<0,001
Paclitaxel + trastuzumabe	22,1		6,9	
Paclitaxel	18,4		3,0	
QT + trastuzumabe	25,1	0,046	7,4	<0,001
QT	20,3		4,6	
M77001 (Marty <i>et al.</i> , 2005; Extra <i>et al.</i> , 2005)				
Docetaxel + trastuzumabe	31,2	0,0325	11,7	0,0001
Docetaxel	22,7		6,1	
Gasparini <i>et al.</i>, 2007				
Paclitaxel + trastuzumabe	*	*	10,03	0,076
Paclitaxel	*		6,80	
TAnDEM (Kaufman <i>et al.</i> , 2009)				
Anastrozol + trastuzumabe	28,5	0,325	4,8	0,0016
Anastrozol	23,9		2,4	

*Não foi possível avaliar (> 50% das participantes vivas)

Fonte: Ministério da Saúde (2019).

O tempo mediano até a progressão, definida como aumento de 25% em qualquer dimensão de qualquer lesão mensurável, foi de 7,4 meses para o grupo que utilizou quimioterapia + trastuzumabe e de 4,6 meses para o grupo que não

utilizou trastuzumabe ($p < 0,001$). O uso de trastuzumabe diminuiu o risco de progressão em 49% (risco relativo – RR 0,51, IC95% 0,41 a 0,63). Para antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe o tempo mediano até a progressão foi de 7,8 meses versus 6,1 meses para antraciclina + ciclofosfamida ($p < 0,001$). Para paclitaxel + trastuzumabe o tempo mediano até a falha terapêutica foi de 6,9 meses versus 3,0 meses para paclitaxel (Ministério da Saúde, 2019).

Após um ano no estudo, 78% e 67% das pacientes alocadas para respectivamente, quimioterapia + trastuzumabe e quimioterapia estavam vivas ($p = 0,0080$). O tempo de sobrevida mediano foi de 25,1 meses para o grupo que utilizou quimioterapia + trastuzumabe e de 20,3 meses para o grupo que utilizou quimioterapia ($p = 0,046$). Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de morrer (RR= 0,80; IC95% 0,64 a 1,00). Na análise de subgrupos conforme o medicamento associado a trastuzumabe não foi observada diferença na sobrevida mediana entre os grupos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Os principais motivos da suspensão do tratamento com o uso do transtuzumabe, estão relacionados a cardiotoxicidade (redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva), presente em 0,5 a 4,1% das pacientes. Contudo, para minimizar o efeito cardiotóxico, pode-se associar o uso da doxorubicina lipossomal (SHARMA et al., 2019).

A partir do ano de 2012 o uso do transtuzumabe foi disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para tratamento de câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado (estágio III), porém em 2017 a droga foi estendida para câncer de mama HER-2 metastático (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

4. CONCLUSÃO

As terapias direcionadas ao câncer de mama tipo HER-2, com ênfase para o uso da imunoterapia com transtuzumabe, proporcionaram aumento satisfatório da sobrevida, sendo indicado como terapia de primeira linha no câncer de mama metastático e com aplicabilidade eficaz em tumores nos estágios iniciais.

É importante que ocorra o uso ponderado e racional entre genética, biotecnologia e ensaios clínicos relevantes, com o objetivo de possibilitar fomento para o uso de novas terapêuticas e estratégias para melhor abordagem do câncer de mama. Atualmente, o uso do anticorpo monoclonal transtuzumabe é amplamente

aceito e difundido, uma vez que possibilitou resultados benéficos muito satisfatórios, tanto em termos de cura e melhora da expectativa de vida, quando comparados às terapêuticas tradicionais que até então eram empregadas.

Os principais estudos que abordam a atuação e eficácia do uso deste anticorpo monoclonal no câncer de mama, evidenciaram aumento de sobrevida e do tempo de progressão da doença, bem como menores índices de recidiva da doença, quando comparado às pacientes que receberam os tratamentos quimioterápicos de maneira isolada. Com isso, o uso do transtuzumabe como terapêutica adjuvante no tratamento do câncer de mama, foi o primeiro anticorpo monoclonal a obter êxito e atualmente tem o seu uso autorizado para emprego no Sistema Único de Saúde (SANTOS, 2014).

Dessa forma, avaliações epidemiológicas sobre a utilização da imunoterapia, bem como pesquisas que visem proporcionar novas drogas e estratégias para o tratamento de carcinomas são importantes para conhecer melhor o perfil dos pacientes, objetivando ofertar terapêuticas cada vez mais modernas, eficientes e com menores porcentagens de efeitos adversos.

5. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. *et al.* **Imunologia Celular e Molecular**. n. 7. ed.: Elsevier, 2012.

ALBERTS , B. *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 5. ed. [S. l.]: Porto Alegre: Artmed, 2009.

ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet**, v. 391, n. 10125, p 1023-1075, 2018.

ALLISON, James P *et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. **PNAS**, [S. l.], v. 100, n. 14, 8 jul. 2003. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/pnas/100/14/8372.full.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2019.

BORGHAEI, H.; SMITH, R.M.; CAMPBELL, S.K. Immunotherapy of câncer. **European Journal of Pharmacology**, v. 625, p. 41–54, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série E. Legislação em Saúde). Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/pnab.php>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento**. Brasília, DF, 2019.

BRUNTON, L.L *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed.: Porto Alegre: Artmed, 2012.

BURUGU, Samantha *et al.* Emerging targets in cancer immunotherapy. **Seminars in Cancer Biology**, [S. l.], 1 out. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987965>. Acesso em: 31 ago. 2019.

CIRQUEIRA, M.B *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, [s. l.], v. 39, ed. 10, 2011. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>>. Acesso em: 13 set. 2019.

CRISCITIELLO , C. *et al.* Immunotherapy of Breast Cancer. **Prog Tumor Res.** , [s. l.], v. 42, p. 30-43, 2015. DOI 10.1159/000437183. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377084>. Acesso em: 9 out. 2019.

DUGNO, M.L *et al.* Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. **Revista brasileira de Oncologia Clínica**, [s. l.], v. 10, ed. 36, 2014. Disponível em: < <http://sboc.org.br/revista-sboc/pdfs/36/artigo3.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2019.

EMENS, L.A. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. **American Association for Cancer Research**, [s. l.], 2017. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-16-3001. Disponível em: clincancerres.aacrjournals.org. Acesso em: 22 out. 2019.

FARKONA, S. *et al.* Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 73, p. 1-18, 2016. DOI 10.1186/s12916-016-0623-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151159>. Acesso em: 7 out. 2019.

GOLDHIRSCH, A. Personalizing the Treatment of Women With Early Breast Cancer. **Annals of Oncology**, p. 2206-222, 2013.

HUDIS, C.A. Trastuzumab – Mechanism of action and use in clinical practice. **N Engl J Med**, ed. 4, 2007. DOI 10.1056/NEJMra043186. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611206>. Acesso em: 21 set. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018. 124p.

KAKIMI, K *et al.* Advances in personalized cancer immunotherapy. **Breast Cancer.**, [s. l.], 2017. DOI 10.1007/s12282-016-0688-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-016-0688-1>.

KUMAR, S. *et al.* Principles of cancer treatment by immunotherapy. **Surgery**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 198-202, 2012. DOI 10.1016/j.mpsur.2012.01.009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/257096868_Principles_of_cancer_treatment_by_immunotherapy. Acesso em: 27 ago. 2019.

LIEDKE, P.E.R. Hormonioterapia Adjuvante em Câncer de Mama. | **Rev. Bras. Oncologia Clínica** 2006 . Vol. 3 . N.º 8 (Mai/Ago) 23-27 Disponível em: < <http://sboc.org.br/revista-sboc/pdfs/8/artigo5.pdf>> Acesso em: 24 de agosto de 2019.

MOJA, L. *et al.* Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev** , [s. l.], ed. 4, 2012. DOI 10.1002/14651858.CD006243.pub2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513938>. Acesso em: 13 out. 2019.

OLIVEIRA, T.M *et al.* Evolving concepts in breast lobular neoplasia and invasive lobular carcinoma, and their impact on imaging methods. **Insights Imaging**, [s. l.], v. 5, ed. 2, p. 183-194, 2014. DOI Oliveira, Tatiane M G *et al.* “Evolving concepts in

breast lobular neoplasia and invasive lobular carcinoma, and their impact on imaging methods.” *Insights into imaging* vol. 5,2 (2014): 183-94. doi:10.1007/s13244-014-0324-6. Disponível em: . Acesso em: 22 out. 2019.

PORTAL DE ONCOLOGIA. O cancro de mama. **Portal de Oncologia, Português**, 2012. Disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama/o-cancro-da-mama.html>. Acesso em: 3 set. 2019.

ROCHE. **Cancro de mama**. [S. l.], 2012. Disponível em: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-da-mama/>. Acesso em: 14 out. 2019.

SANTOS, Tiago Pádua et al. Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com transtuzumabe no Hospital de Base de Brasília. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v.10, n. 36, p.55-59, 2014.

SHARMA, P. *et al.* The future of immune checkpoint therapy. **CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY**, [s. l.], v. 348, 2019. Disponível em: <http://science.sciencemag.org>. Acesso em: 7 out. 2019.

SILVA, P.A *et al.* Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista brasileira de Enfermagem**, [s. l.], v. 64, ed. 6, p. 1016-1021, 2011. Disponível em: <http://>. Acesso em: 20 ago. 2019.

WEINBERG, R. A *et al.* **Biologia do câncer**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

ZIGLER, M.; SHIR, A; LEVTZKI, A. Targeted cancer immunotherapy. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 1, p. 504–510, 2013.