



USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA

USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN BREAST CANCER THERAPY

USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

João Lucas Trabulsi Nascimento¹

Centro Universitário Dom Bosco. São Luís, Maranhão

Lucas Salomão de Sousa Ferreira²

Centro Universitário Dom Bosco. São Luís, Maranhão.

Manoela de Moraes Arouche³

Centro Universitário Dom Bosco. São Luís, Maranhão.

RESUMO

No ano de 2020, o câncer de mama foi responsável por 650.000 mortes em mulheres em todo o mundo, o que configura um cenário de saúde mundial preocupante, sendo necessário o desenvolvimento de medidas modernas e eficazes para o combate à esta neoplasia. O desenvolvimento da imunoterapia, como os anticorpos monoclonais, trouxe mecanismos e estratégias inovadoras na identificação e combate ao câncer. Baseado nisso, este trabalho teve como objetivo analisar a aplicabilidade e eficácia dos Anticorpos Monoclonais (mAbs) no tratamento do câncer de mama e conhecer os conceitos que envolvem esse tema, utilizando a análise qualitativa de 5

¹ Acadêmico de medicina. Centro Universitário Dom Bosco. jtrabulsinascimento@gmail.com.

² Professor do curso de medicina. Centro Universitário Dom Bosco. lucas.ferreira@undb.edu.br.

³ Acadêmica de medicina. Centro Universitário Dom Bosco. 002-024993@aluno.undb.edu.br.

artigos que abordavam o uso de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama, selecionados das bases de dados PubMed, Google Scholar e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) com recorte temporal de 2019 a 2023. Constatou-se, após a análise dos resultados obtidos no estudo, que os mAbs têm efetiva aplicabilidade na terapia contra o carcinoma mamário e apresenta resultados satisfatórios, apesar de suas restrições e efeitos colaterais, tendo em vista sua alta especificidade com os alvos hiper expressados nessa neoplasia, como o HER2, e outros mecanismos de ação.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais; câncer de mama; imunoterapia; tratamento de câncer.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa um desafio de saúde global, sendo a neoplasia mais comumente diagnosticada no mundo, com uma estimativa de 2.26 milhões de casos registrados em 2020 e a causa principal de mortalidade por câncer entre mulheres (WILKINSON; GATHANI, 2021). No cenário brasileiro, percebe-se gravidade semelhante, já que no período de 2015 a 2020 foram registrados 199.862 novos casos (MATOS; RABELO; PEIXOTO, 2021) e, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a mortalidade por câncer de mama em 2020 foi de 11,84 óbitos para cada 100 mil mulheres.

Nesse sentido, o tratamento convencional pode ser muito difícil e ter implicações graves para o indivíduo submetido, podendo, ainda, ser ineficazes e gerar mais problemas, o que desperta os olhares para novas terapias que promovam tratamentos eficazes, específicos e menos danosos aos pacientes.

Segundo Guimarães, Silva e Rangel (2008), os anticorpos monoclonais têm sido uma plataforma de sucesso para o mercado de bioterapêuticos, demonstrando alta afinidade, especificidade e baixa toxicidade em relação às drogas clássicas. No que tange o tratamento de câncer de mama, os anticorpos

monoclonais são considerados uma das ferramentas mais promissoras no tratamento do câncer de mama no futuro, tendo como principal alvo terapêutico o HER2 (EINI *et al.*, 2021)

Dessa maneira, a imunoterapia já tem sido usada para o tratamento e diagnóstico de diversas doenças, mais especificamente, a utilização de anticorpos monoclonais tem se mostrado uma alternativa terapêutica promissora no tratamento do câncer, sobretudo o de mama, por possuírem alvos específicos e efeitos colaterais mais brandos.

Portanto, esse estudo tem como objetivo refletir acerca do uso de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama, abordando sua aplicabilidade e eficácia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de mama (Aspectos gerais)

O termo neoplasia é definido, nos padrões atuais, como uma nova formação tecidual monoclonal, cujas células acumularam mutações genéticas através de estímulos mutagênicos, adquirindo vantagem competitiva para a sua sobrevivência e proliferação. Se tratando de câncer de mama, a proliferação celular desordenada pode ocorrer nos ductos, lóbulos ou em todo tecido mamário, este último é chamado de Carcinoma Inflamatório. Possuindo codinome de Carcinoma Ductal, este pode ser classificado em *in situ*, quando não ultrapassa as primeiras camadas de célula dos ductos, ou em invasor, quando ultrapassa essas camadas. Além disso, o lobular possui o codinome Carcinoma Lobular, sendo mais comuns que os ductais, estes geralmente acometem as duas mamas (PICAZO *et al.*, 2022). Outrossim, os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento desta doença são: fatores comportamentais, como o tabagismo e a ingestão de álcool, genéticos e a exposição à agentes ambientais mutagênicos. (SCHMITT *et al.*, 2021).

2.2 Tipos

Carcinomas mamários são classificados em dois parâmetros: *Aspectos morfológicos* e *Achados moleculares*. O primeiro diz respeito à localização, podendo ser nos ductos (carcinoma ductal) ou nos lóbulos (carcinoma lobular) e à extensão do tumor, podendo ser *in situ* ou invasivos. Já o segundo parâmetro, diz respeito à diferenciação dos carcinomas com base em seu perfil de expressão gênica e alterações genômicas, que podem ser classificados em tumores luminais, tumores HER2+ e tumores basais (SCHMITT *et al.*, 2021).

Carcinoma mamário *in situ* (CMIS) não possuem capacidade de invasão do estroma. Este se divide em Carcinoma ductal e lobular. Com base nisso, Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é o tipo não invasivo mais comum na mama. Essa lesão é formada por células coesas, confinadas ao sistema Ducto-lobular e com distribuição segmentar. Já o Carcinoma lobular *in situ* (CLIS) também é uma neoplasia não invasora do estroma mamário, sem sinais clínicos ou de imagem característicos (SCHMITT *et al.*, 2021).

Carcinoma invasivo de mama é o tumor que possui capacidade de infiltração no estroma. Tendo em vista o fator histológico, são divididos em dois grandes grupos: Tipo especial, que apresenta uma característica histológica particular, e não especial, que é a maioria dos cânceres de mama, não possuindo um aspecto particular característico (SCHMITT *et al.*, 2021).

2.3 Os anticorpos monoclonais

A imunoterapia é caracterizada pelo uso de componentes do sistema imune no tratamento de diversas doenças, incluindo o câncer. Os anticorpos monoclonais, ou mABs, são uma coleção de biomoléculas idênticas e com a mesma especificidade. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019, p. 1055). Seu mecanismo está na capacidade de atingir várias proteínas que influenciam a atividade celular como receptores, glicoproteínas e outros componentes existentes na membrana celular e atuam de

forma específica, diminuindo ou até mesmo excluindo os danos às células saudáveis. O mecanismo de ação dessas moléculas envolve vários comportamentos, como dificultar as vias de sinalização de sobrevivência das células neoplásicas, gerar morte celular programada e inibir o escape de checkpoints imunes (BEHL *et al.*, 2023).

2.4 Tipos de anticorpos monoclonais

Segundo Behl *et al.* (2023), os mAbs podem ser classificados de diferentes maneiras: de acordo com a forma de utilização, os anticorpos podem ser não conjugados e conjugados. Os não conjugados compõem anticorpos comumente utilizados, que funcionam se aderindo às células cancerosas, estimulando a resposta imune e ajudando no reconhecimento de checkpoints e aumento a sinalização intracelular para ativação de vias de apoptose um exemplo é o trastuzumab. Os conjugados atuam na entrega de drogas quimioterapêuticas ou espécies radioativas e possuem mais efeitos colaterais comparado aos não conjugados. Os bi-específicos são a combinação de 2 mAbs específicos para dois antígenos simultaneamente, um para a célula cancerígena e o outro para células do sistema imune (células natural killer). Já os tri-específicos são uma evolução dos bi-específicos, podendo interagir com três antígenos diferentes (BEHL *et al.*, 2023).

De acordo com a fonte que são produzidos, tem-se os murinos, produzidos a partir de células B colhidas de camundongos combinadas com células de mieloma. Os quiméricos, que utilizam a região variável específica para o antígeno e cadeias leves e pesadas humanas. Já os humanizados, sendo 95% humanos e 5% murinos, consistem em regiões hipervariáveis de cadeias leves e pesadas fundidas. Por fim, os mAbs humanos são completamente humanos e são mais tolerados pelo organismo (BEHL *et al.*, 2022).

Segundo o autor citado, existem, ainda, os *biosimilars*, os quais são anticorpos monoclonais equivalentes a uma classe nova de mAbs em termos de qualidade, eficiência e segurança. E os *biobetters*, anticorpos monoclonais modificados para obter características aprimoradas.

Apesar do grande avanço no desenvolvimento destas moléculas, a sua produção ainda é difícil e custosa e alguns efeitos adversos do tratamento podem incluir sintomas como febre, tremores, fadiga, dor de cabeça, dor muscular, náuseas e vômitos, dificuldade de respiração, erupções cutâneas e sangramentos (BEHL *et al.*, 2023).

2.5 Anticorpos monoclonais no câncer de mama

De acordo com Eini *et al.* (2021), o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) apresenta uma expressão exacerbada em cerca de 20% dos pacientes com câncer de mama, tornando-o um importante alvo de interesse para o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais. Pesquisas comprovam a eficácia do trastuzumab em casos de metástase quando associado a outros tratamentos. Outro anticorpo utilizado é o pertuzumab que possui como alvo o domínio de dimerização do HER2 (NAMI; MAADI; WANG, 2018; EINI *et al.*, 2021). O margetuximab é um recente mAb quimérico anti-HER2 que se liga ao receptor CD16A de células imunes, estimulando o papel citotóxicos deste conjunto celular. Outras novas alternativas com alvo no HER2 incluem MCLA 128 e ZW25, anticorpos bi específicos. Além do HER2, outros alvos também são usados no desenvolvimento de novos anticorpos monoclonais, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), receptor de prolactina e receptor de Robo1. Um exemplo de cada um destes, são: Bevacizumab, LFA102 e R5, respectivamente (EINI *et al.*, 2021).

Ainda segundo Eini *et al.* (2021), também existem os anticorpos monoclonais conjugados, como TDM-1 e deruxtecan, que tem como alvo diversas moléculas como o HER2 e estão sob testes clínicos.

Ademais, há também o desenvolvimento de anticorpos monoclonais inibidores de PD-1 e PDL-1, como o nivolumab e avelumab, visto que, se a sinalização do PD-1 é bloqueada, estimula-se respostas anti-tumorais (EINI *et al.*, 2021).

3 METODOLOGIA

Trata-se de um resumo expandido, de procedimento bibliográfico, natureza básica e abordagem qualitativa, desenvolvido a partir da seleção de artigos indexados que abordassem temas relacionados ao uso de anticorpos monoclonais no tratamento de câncer de mama.

Foram utilizadas as plataformas Google Scholar, PubMed e SciELO e foram escolhidas literaturas com recorte temporal de 2019 a 2023. Os descritores usados para a escolha dos artigos seguiram os termos Medical Subject Headings (MeSH) e DeCs (Descritores em Saúde), no idioma inglês e português, através da combinação dos termos: (“breast cancer” OR “breast tumor”) AND (“monoclonal antibodies” OR antibody immunotherapy”) e (“câncer de mama” OR “neoplasia mamária”) AND (“anticorpos monoclonais” OR “imunoterapia”).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Livros, documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, revisões de literatura, relatos de caso isolados, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e artigos duplicados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos resultados obtidos, foram encontrados 28 artigos e escolhidos 5 desses de acordo com os critérios de exclusão (documentos desatualizados, livros, relatos de caso isolados, artigos duplicados e artigos fora dos critérios de inclusão). A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, após a aplicação dos critérios de inclusão ou exclusão, do artigo completo.

Segundo Pimentel, Silva e Peder (2021), o tratamento com a utilização de Anticorpos Monoclonais (mAbs) sobre o câncer de mama é satisfatório, pois apresenta menor risco de reações adversas, além disso, apresenta menor tempo no tratamento da doença. Outrossim, o estudo aponta que o uso de mAbs pode apresentar dificuldade em relação ao seu custo, entretanto sua produção poderá

sofrer ampliação. Ademais, enfatiza que outros estudos de aprimoramento de pacientes com câncer de mama submetidos ao tratamento com mAbs são necessários, a fim de elucidar os questionamentos que existem acerca dos mecanismos que envolvem a resistência ao tratamento químico das células cancerígenas. Além disso, vale destacar que tem-se que inibidores de angiogênese, tais como os inibidores monoclonais (mAbs), podem ser deveras positivos ao tratamento de câncer de mama, uma vez que eles atuam nos vasos sanguíneos que fornecem suprimento energético para os tumores. Estes melhoram a circulação dos existentes, impedindo a angiogênese, isso interrompe o crescimento das células neoplasias e melhora o fornecimento de quimioterápicos ao tumor, matando-o.

Além disso, Pennati (2019) enfatiza que terapias voltadas para câncer de mama, como HER-2, com a utilização da droga trastuzumabe, tiveram resultados significativos na sobrevida do paciente, sendo o mais indicado como terapia para o câncer de mama metastático e com efeito eficaz em tumores em estágios iniciais. Atualmente, segundo Miranda et al. (2019), a utilização do anticorpo monoclonal trastuzumabe é amplamente aceita e propagada, pois teve resultados benéficos e pontuais quando se diz à respeito da cura e expectativa de vida em relação às terapias tradicionais que até então são empregadas. Portanto, o uso desta terapêutica, que vem revolucionando a forma que profissionais da saúde encaram o câncer de mama, é eficaz, se tornando o primeiro anticorpo monoclonal a obter êxito para este campo da oncologia.

Conforme Costa e Czerniecki (2020), as imunoterapias, principalmente os anticorpos monoclonais, tem capacidade de grande progresso futuro com o objetivo tanto de melhorar o prognóstico do câncer de mama quanto minimizar a quimioterapia e seus efeitos. Os autores também reforçam que novos mAbs estão em etapa avançada de desenvolvimento, estando na fase 3 de ensaio clínico.

Já Eini et al. (2021), afirma que os anticorpos modernos são considerados uma das ferramentas mais promissoras no tratamento do câncer de mama no futuro, e a administração de *herceptin* é uma parte do padrão de rotina de tratamento que tem melhorado o prognóstico dos pacientes. Projetos como a detecção de novos alvos,

padronização de anticorpos antigos, desenvolvimento e teste de novos anticorpos em experimentos clínicos podem ser programados e performados. Os mAbs conjugados também são uma parte importante do tratamento contra o câncer e seus dados emergentes ajudariam a escolher alvos apropriados, otimizar anticorpos e sua conjugação a outras drogas. Porém ainda há resistência à terapia em alguns casos como HER2+ com metástase proveniente de diferentes razões.

Seguindo a linha de raciocínio de Eini et al. (2021), anticorpos inibidores de *checkpoints* imunes são outros tipos recentes de anticorpos monoclonais que mostraram melhora no controle de tumores avançados e metastáticos ou triplonegativos, tornando a combinação de anticorpos inibidores de *checkpoint* com outros tratamentos outra área emergente de estudo. O valor estimado da terapia com anticorpos monoclonais é de \$100,000 dólares (cerca de R\$500.000 reais) por pessoa, o que o torna muito custoso, porém, é menos caro comparado à outras terapias específicas como a de célula CAR-T.

Para Behl et al. (2023), o padrão de cuidado no tratamento do câncer de mama HER2 positivo é a combinação de tratamento neoadjuvante com quimioterapia e terapias voltadas ao HER2, como lapatinimib, pertuzumab e T-DM1. Além disso, Pertuzumab combinado com trastuzumab tem maior eficácia no tratamento de estágios menos avançados de câncer de mama HER2 positivos.

Seguindo o pensamento do autor supracitado, no câncer de mama, os mAbs que tem como alvo os fatores de crescimento tem apresentado progresso atualmente e são um grande marco para os pesquisadores. Além disso, o maior entendimento das vias de sinalização molecular para o crescimento e sobrevivência tumorais tem facilitado o crescimento das terapias com mAbs no câncer de mama. Alguns avanços técnicos, como mutações no ponto Fc do anticorpo e modificação da glicosilação para aumentar a capacidade de matar as células cancerígenas tem sido recentemente reportadas como método para aprimorar os efeitos da citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpos (BEHL et al. 2023). Apesar do alvo HER2 ser o principal no tratamento com mAbs, diversas pesquisas apontam para anticorpos monoclonais voltados a novos alvos e já estão em fase de ensaios clínicos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da realização deste estudo, tornou-se evidente que diversos tipos de Anticorpos Monoclonais possuem grandes benefícios no tratamento de câncer de mama, podendo ser utilizados como uma nova forma de tratamento em busca de melhores prognósticos e a sobrevida dos pacientes acometidos. Todavia, tal estratégia ainda é inacessível para a maioria dos indivíduos pelo alto custo de produção, além da pouca divulgação da imunoterapia para grande parte da população, situação que pode mudar com o maior desenvolvimento dessa terapêutica no mercado.

Apesar do potencial terapêutico promissor, ao passo que esta é uma alternativa moderna, específica e eficaz, ainda nota-se a necessidade de mais pesquisas e ensaios clínicos, principalmente no câncer de mama, para que os mecanismos dessa terapêutica sejam plenamente elucidados, havendo, assim, aplicações para um prognóstico cada vez mais satisfatório em pacientes acometidos por essa doença.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H.. **Imunologia celular e molecular**. 9 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 565 p.

BEHL, Akanksha *et al.* Monoclonal antibodies in breast cancer: A critical appraisal. **Critical reviews in Oncology / hematology**. ano 2023, v. 183, n. 103915, 23 jan 2023. Disponível em:

www.elsevier.com/locate/critrevonc. Acesso em: 25 ago 2023.

BRASIL. Dados e números sobre câncer de mama. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_site_cancer_mama_setembro2022.pdf. Acesso em: 30 ago 2023.

COSTA, Ricardo L. B.; CZERNIECKI, Brian J. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and

Beyond. **npj Breast Cancer**. Flórida, ano 2020, v. 6, n. 10, 12 mar 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41523-020-0153-3>. Acesso em: 25 ago 2023.

EINI, Maryam *et al.* A review of therapeutic antibodies in breast cancer. **J Pharm Pharm Sci.** ano 2021, v. 24, p. 363-380, 21 jul 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310275/>. Acesso em:

24 ago 2023.

GUIMARÃES, Marcos César Cunegundes; SILVA, Ian Victor; RANGEL, Letícia Batista Azevedo. Anticorpos na terapia contra o câncer. **Revista perspectivas online.** ano 2008, v. 5, n. 2, 30 jun 2014. Disponível em:

https://ojs3.perspectivasonline.com.br/revista_antiga/article/view/305. Acesso em: 28 ago 2023.

MATOS, Samara Elisy Miranda; RABELO, Maura Regina Guimarães; PEIXOTO, Marisa Costa e.

Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020. **Brazilian Journal of Health Review.** Curitiba, v.4, n.3, p. 13320-13330, maio/jun.2021.

Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-282>. Acesso em: 26 ago 2023.

NAMI, Babak; MAADI, Hamid; WANG, Zhixiang. Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. **Cancers**, v. 10, n. 10, p. 342, 2018.

PENATTI, Vinícius. **Imunoterapia no Câncer de Mama: Revisão de literatura.** 2019. 24 F. TCC (Bacharelado em Medicina)-Centro Universitário de Manhuaçu e Região,

Manhuaçu, 2019. Disponível

em: <http://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/repositorioctcc/article/view/184>.

Acesso em: 25 ago 2023.

PICAZO, Joaquin Palmero et al. Câncer de mama: una visión general. **Acta méd. Grupo Ángeles**.

México, v. 19, n. 3, 4 abr 2022. Disponível em:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S187072032021000300354&script=sci_artt ext. Acesso em: 28 ago 2023.

PIMENTEL, Maria; SILVA, Claudinei; PEDER, Leyde. Uso de Anticorpos

Monoclonais no Tratamento do Câncer de Mama: Uma Revisão da Literatura. **Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e**

Educação. São Paulo, v. 7, n. 10, out 2021. Disponível em:

<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2621>. Acesso em: 25 ago 2023.

SCHMITT, Fernando *et al.* Mama *In*: FILHO, Geraldo. **Bogliolo**: Patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 1081-1099.

WILKINSON, Louise; GATHANI, Toral. Understanding breast cancer as a global health concern. **The British Journal of Radiology**. v. 95, n. 1130, 14 dec 2021.

Disponível em: <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>. Acesso em: 26 ago 2023.