

A eficiência da imunoterapia na luta contra o câncer de mama

Beatriz Marinho Sanches¹

Ivanice Rodrigues de Moura²

Kamilly Freitas Rodrigues³

Lorrayne dos Santos Paiva Damaceno⁴

Mayara de Jesus Souza⁵

Silvana Rocha⁶

Resumo

A imunoterapia é uma abordagem inovadora no tratamento do câncer de mama, que se baseia no estímulo do sistema imunológico do paciente para combater as células cancerígenas. Os estudos revelam que a imunoterapia pode não ser eficaz para todos os pacientes e pode estar associada a efeitos colaterais. Portanto, a escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em consideração o perfil do paciente e o tipo específico de câncer de mama. Neste trabalho é apresentado uma revisão de literatura sobre a eficiência da imunoterapia no tratamento de câncer, alguns tipos de imunoterapia utilizados no tratamento de câncer de mama e a metodologia utilizada para inferi-la.

Palavras chaves: Imunoterapia. Anticorpos. Neoplasias. Imunidade. Cancer de mama

Abstract

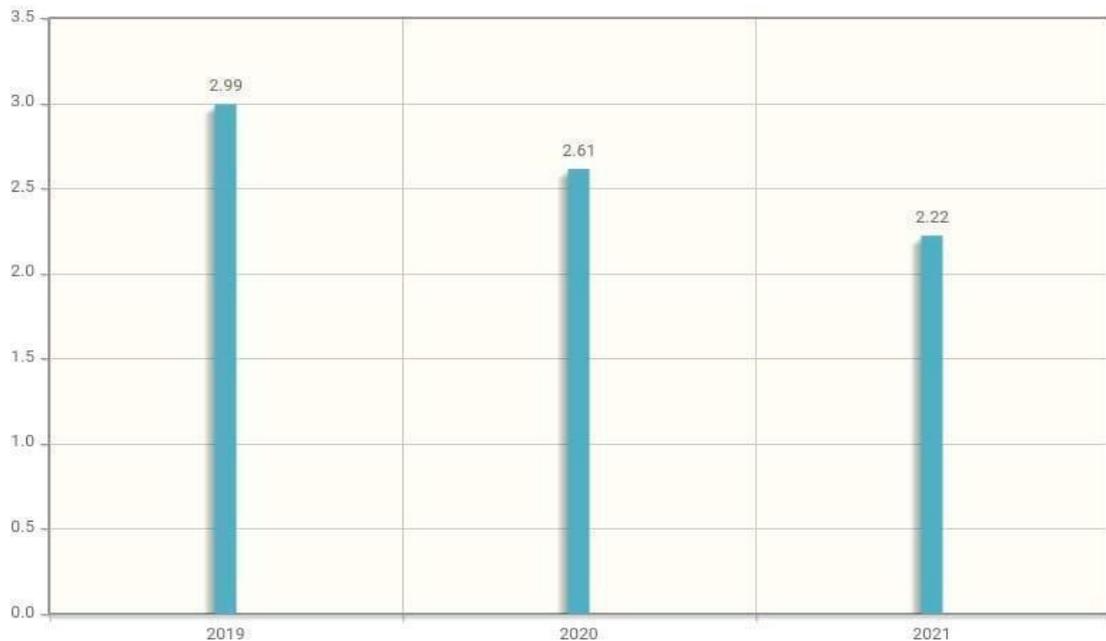
Immunotherapy is an innovative approach to treating breast cancer, which is based on stimulating the patient's immune system to fight cancer cells. Studies reveal that immunotherapy may not be effective for all patients and may be associated with side effects. Therefore, the choice of treatment must be individualized, taking into account the patient's profile and the specific type of breast cancer. This work presents a literature review on the efficiency of immunotherapy in the treatment of cancer, some types of immunotherapy used in the treatment of breast cancer and the methodology used to infer it.

Keywords: Immunotherapy. Antibodies. Neoplasms. Immunity .Breast Cancer

Introdução

O câncer é uma anomalia difícil de se combater e tratar e com a capacidade que o tumor tem de enganar o sistema imunológico, portanto o desenvolvimento incontrolável de células dominam, se locomovem, fazem a metástase, destroem e afeta principalmente o seu material genético. Uma vez fora do controle, por consequência, leva a produção cada vez maior de células anormais, formando um tumor ou neoplasia maligna, que tem capacidade de invadir outros órgãos e tecidos. Porém, também podem se dividir lentamente, parecendo um tecido original, formando neoplasias benignas, sem risco de morte. O câncer de mama é um tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, os homens raramente são afetados por essa malignidade. Normalmente o tumor se inicia na mama ou até mesmo atingir a axila e outros órgãos. Esse câncer normalmente mostra bons resultados de cura em sua fase precoce. Seus tratamentos mais comuns são quimioterapia, cirurgias e radioterapias. De acordo com o INCA (Instituto Nacional de câncer) Estimam-se que no Brasil em 2023 houve cerca de 73.610 novos casos, esse valor corresponde a risco estimado de 30,1% casos novos a cada 100 mil mulheres. [6]

Figura 1 - Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de MAMA, mulheres, Brasil, entre 2019 e 2021.



Fonte: INCA (Instituto Nacional de câncer)

Não há um fator de risco único para o câncer de mama. O câncer de mama pode ser desenvolvido nas mulher devido à fatores comportamentais/ambientais, aspectos de vida reprodutiva/hormônios, hereditários/genéticos.[7]

○ *Fatores comportamentais/ambientais:*

- Obesidade
- Ingestão de bebidas alcoólicas
- Tabagismo
- Exposição a determinadas substâncias.[7,2]

○ *Fatores reprodutivo/hormônios:*

- uso de contraceptivos orais (estrogênio-progesterona)
- terapia de reposição hormonal pós-menopausa (estrogênio-progesterona).[7,2]

○ *Fatores hereditários/genéticos:*

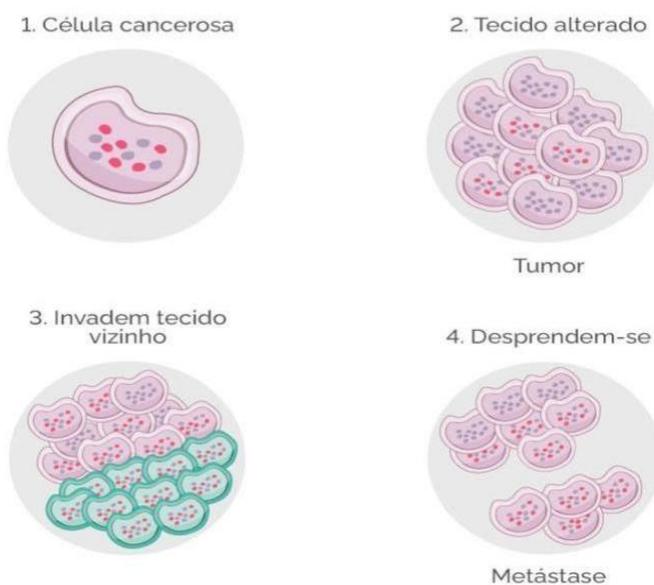
- Mutação dos genes mais comuns: BRCA1 E BRCA2
- Outros genes: PALB2, CHEK2, BARD1, ATM, RAD51C, RAD51D.[7,2]

O câncer de mama ocorre na maioria das vezes em mulher mais velhas, acima de 50 anos, por causa do acúmulo de exposição ao longo da vida e alterações biológicas, com o envelhecimento aumenta esse risco. [7]

O câncer

Existem mais de 100 tipos de câncer, os mais prevalentes no Brasil são pele não-melanoma, próstata no homem, mama na mulher, intestino, pulmão. A origem do câncer vem por mutação genética: 5% mutações hereditárias e 95% mutações por causas adquiridas do ambiente e hábitos de vida como fumo e álcool, radiações e poluição, alguns compostos químicos, vírus HPV, HIV, HTLV, baixa imunidade crônica, em casos mais graves podendo gerar as metástases como representado na figura 2 abaixo.[7]

Figura 2 – Como se comporta as células cancerosas?



Fonte: INCA (Instituto Nacional de câncer)



Desenvolvimento do cancer

O corpo do ser humano é formado por mais de 100 bilhões de células, nas quais tem seu ciclo de vida, ou seja, as células nascem e morrem. Entre nossas bilhões de células, existe uma proteína chamada P53 que está envolvida em muitos dos casos de câncer, dentro do núcleo de uma célula há o cromossomo 17, nele há o DNA onde o gene P53 tem papel importante no controle da vida da célula, o RNA Polimerase produz a síntese de RNA MENSAGEIRO que leva esse RNA até o Ribossomo que tem a função de traduzir as bases de RNA MENSAGEIRO. Feito isso a Proteína p53 é responsável em induzir o processo de apoptose, ou seja, morte da célula. A origem do câncer se deve principalmente pela alteração do DNA, no meio desse processo, há a mutação do gene p53 onde o RNA POLIMERASE produz a síntese do RNA MENSAGEIRO, esse RNA codificado com a mutação vai até o ribossomo que o traduz em p53 defeituosa. A proteína p53 defeituosa não consegue dar o recado para o núcleo realizar a apoptose, ou seja, as células tumorais malignas se recusam a morrer e dar lugar às outras células saudáveis, desobedecendo a regra de convivência biológica e vão se produzindo sem controle, invadindo e destruindo tecidos e órgãos.[3]

Tratamentos do cancer

Quando se fala nas formas de tratamento para o câncer se pensa em quimioterapia, radioterapia ou as cirurgias para a retirada do tumor dependendo do estágio em que ele se encontra. Assim que um paciente é diagnosticado com câncer a primeira opção a se pensar é na cirurgia para remover aquele Tumor, porém ela não é indicada em todos os casos, exemplo se já tiver ocorrido a metástase ela não é uma forma de tratamento indicada pois o câncer já se espalhou para outros locais do corpo. Nesse caso é pensado na quimioterapia, essa forma de tratamento se baseia em um conjunto de medicamentos com o objetivo de atacar as células que estão se multiplicando sem controle, porém ele não consegue diferenciar as células cancerosas das células saudáveis, por isso ocorre os efeitos colaterais que são eles os enjoos, imunidade baixa e a queda de cabelo. Já a radioterapia consiste em atacar diretamente o DNA causando danos graves nele,

isso iria paralisar a principal etapa da multiplicação das células, a duplicação do DNA impedindo a multiplicação do câncer.[3]

Alguns tipos de imunoterapia

Terapia com anticorpos monoclonais

Com o avanço dos estudos por muitos anos foi descoberto uma forma de tratamento que ao contrario dos outros meios, em vez de tentar atacar o tumor diretamente ele mostra para o proprio sistema imune do paciente aonde ele deve atacar, ou seja, este ajuda as células de defesa do corpo humano a reconhecer as células cancerosas e a mata-las, este tratamento é chamado de IMUNOTERAPIA. Nós seres humanos, temos células de defesa, uma delas são as do tipo linfócitos B são elas os responsáveis pela produção de anticorpos, em sua superfície existe uma proteína chamada CD20, essa proteína existe apenas nesta célula. Quando os linfócitos B são atacados pelo cancer eles produzem um tipo de leucemia chamado linfoma-não-rodgkin, ou seja, os linfócitos começam a se multiplicar disparadamente consumindo também os nutrientes do corpo destruindo a saúde do paciente. Embora esses linfócitos estando alterados eles continuam produzindo o CD20, a partir desse fato foi desenvolvido um medicamento chamado RITUXIMABE, ele é um anticorpo que se liga a proteína CD20 nas células, ele tem o objetivo de ajudar a destruir os linfócitos B com defeitos e ajuda também o sistema imunológico da pessoa a reconhecer o tumor e ataca-lo.[8]

Terapia com células CAR-T

Temos outras imunoterapias presentes nos dias de hoje, uma das mais recentes é a chamada **terapia de células CAR-T**, o sistema imune esta a todo momento trabalhando em busca de células defeituosas para elimina-las, o nome da célula que faz esse trabalho chama-se célula T, são elas que podem acabar perdendo a capacidade de conseguir identificar as células cancerosas dependendo das

alterações do material genético do tumor. Assim a terapia CAR-T foi desenvolvida para isso, consiste em modificar as células T já existentes no sangue do paciente para que ela consiga eliminar o cancer por conta própria. Este processo é realizado inicialmente com a coleta do sangue do paciente com o tumor, em seguida o material é levado para o laboratório onde vai ser modificado, lá as células vão ser isoladas e recebem um pedaço de DNA com informações sobre o cancer que ela vai precisar destruir, depois de avaliar a funcionalidade das células modificadas e constatar que não tem nenhum defeito, os profissionais podem injetá-las na corrente sanguínea do paciente novamente, assim as células novas estão instruídas e vão liberar substâncias que vão fazer com que a célula do cancer que estava crescendo sem controle dispare apoptose. O número de sessões a ser feitas irá depender do caso do paciente e de qual cancer está combatendo, podendo ser resolvida com apenas uma já que as células modificadas irão se multiplicar dentro do organismo do paciente podendo circular por até 10 anos do tratamento.[8]

Vacinas

As vacinas também são uma forma de imunoterapia, apesar de ter o nome convencional chamado “vacina” ela não funciona como uma forma de prevenção igual as já existentes e sim como um tratamento contra o câncer pois foi desenvolvida especialmente para essa função. A vacina contra o câncer consiste na ideia de incentivar o próprio sistema imune do paciente para que esse sistema consiga atacar e eliminar as células cancerosas, e pode ser associada aos tratamentos convencionais já existentes para o câncer. Para a descoberta dessa vacina foi injetada em camundongos uma mistura de anticorpos e um pequeno pedaço de DNA derivado de bactérias chamados CpG com o objetivo de ajudar a ativar a resposta imune no sistema, ou seja, ele mostra para os linfócitos T responsáveis pela defesa no sistema imune a atacar as células do tumor.[14]

O câncer de mama

Ao contrário do que muitos pensam, todos nós podemos contrair o câncer de mama, mulheres e homens também, embora as mulheres tenham um risco natural para desenvolver a doença. Todo mês as mulheres passam pela menstruação, onde ela entra no período fértil por um tempo, ou seja, todo mês o corpo da mulher se prepara para uma possível gravidez, onde ela libera um hormônio chamado ESTROGÊNIO.[7]

Sua principal função é agir diretamente no útero, onde o bebê se desenvolve, porém o estrogênio também tem um papel fundamental nas células mamárias nas quais são responsáveis pela produção do leite materno. Essas células estão cheias de receptores de estrogênio esperando o momento de se ligarem, quando essa ligação do estrogênio e dos receptores de estrogênio acontece nas células das mamas durante o período fértil ocorre a multiplicação dessas células. E quando não ocorre a gravidez o estrogênio diminui e essas células morrem logo em seguida. Esse processo do corpo humano é considerado normal e costuma funcionar com eficiência, mas não perfeitamente, há chances de acontecer erros pois cada vez que as células se multiplicam elas precisam copiar o DNA, e é possível o risco do DNA que está sendo copiado sofrer anomalias, ou seja, mutações. Pode acontecer um grande problema, caso essas mutações aconteça nos locais do DNA que dão origem ao receptor do estrogênio, ele pode ser produzido em um estado anormal, defeituoso e automático onde não há mais necessidade que o estrogênio se ligue a ele pra que as células possam se multiplicar. Assim, mesmo sem o estrogênio a célula pode ignorar o comando de autodestruição e continuar a se multiplicar sem parar. Esse erro do receptor de estrogênio auto ativado é um dos muitos mecanismos nos quais o descontrole começa.[6]

As mulheres também tem outro hormônio chamado PROGESTERONA, no qual é responsável pelo ciclo menstrual, e também uma substância chamada fator de crescimento que também tem seus próprios receptores nas células das mamas que quando são ativados disparam essa multiplicação em situações normais. Se houver mutações acumuladas produzindo receptores com defeitos e que estão sendo ativados a todo momento, acontece o mesmo que o estrogênio: multiplicação e se

as mutações desligam as substâncias que inibe a multiplicação o resultado é ainda pior pois ocorre multiplicações sem parar e sem controle, as células tornam-se imortais. Esse ciclo acontece 12 vezes ao ano na vida de uma mulher, desde a adolescência até a menopausa caso a mulher não engravide, a chance de pelo menos uma mutação acontecer ao longo de uma vida inteira é bem alta, por isso o risco é tão grande para as mulheres. O resultado de todo esse descontrole de multiplicação é o tão temido CÂNCER DE MAMA. Um conjunto pequeno e quase imperceptível de células com defeitos que vão aumentando ao longo dos anos podendo de espalhar para outros órgãos acontecendo a metástase.[2]

Outros fatores que contribuem para o surgimento do câncer de mama é a terapia de reposição hormonal (TRH). Quando a mulher da início a menopausa, sua produção de estrogênio começa a diminuir fazendo com que as células mamárias tenham menos estímulos para se multiplicarem, essa falta de estrogênio contribui para o enfraquecimento dos ossos e um grande risco de doenças cardiovasculares, para tentar se prevenir desses problemas as mulheres optam por fazer a terapia de reposição hormonal a fim de repor esses hormônios que estão em falta.[6] Porém o estrogênio e a progesterona podem ativar novamente multiplicação das células das mamas em um momento que isso não deveria acontecer mais, fazendo com que essa produção de novas células com defeitos deem origem ao câncer. O correto é que essa reposição hormonal não ultrapasse 5 anos para que não tenha o risco de ocorrer esses problemas, após esse período de uso o risco de câncer de mama pode aumentar em até 50%, outros medicamentos à base de estrogênio também podem ser um fator como os anticoncepcionais combinados.[7]

Outro causador que contribui para o câncer de mama e pouco conhecido que é a obesidade, além de guardar os nutrientes que a pessoa ingere em excesso, a gordura corporal também pode produzir estrogênio, pessoas com peso acima da média mantêm o estrogênio do corpo acima do normal mesmo depois da mulher entrar na menopausa, momento em que o estrogênio deveria diminuir. Isso faz com que as células mamárias recebam mais estímulos e por mais tempo para se multiplicarem, deixando maior o risco de contrair o câncer e a gravidade da doença. Isso faz o câncer em mulheres obesas serem 46% maior.[7]

O ser humano também pode estar vulnerável ao câncer de mama através de um fator que não pode ser controlado que é a GENÉTICA, o câncer de mama surge quando o DNA sofre mutações em certas regiões que controlam a multiplicação até a morte das células, assim como essas mutações podem acontecer ao longo de toda a vida quando se é exposto a fatores de risco, cerca de 10% também dos casos a mutação para contrair o câncer pode ser herdada dos pais, como outras características genéticas, por isso pode ser que as células tenham uma anomalia nos genes que corrigem a mutação do DNA ou as células mamárias pode ser que sejam mais sensíveis ao estrogênio naturalmente. Isso faz com que o ser humano possa ter um câncer de mama antes dos 50 anos de idade, homens também podem desenvolver o câncer de mama mas representam apenas 1% dos casos. O câncer de mama na mulher sendo descoberto ainda na fase inicial da doença antes que possa se espalhar em outras partes do corpo gerando metástase, tem grandes chances de cura, podendo chegar até 95%.[2]

Câncer de mama: tipos e subtipos

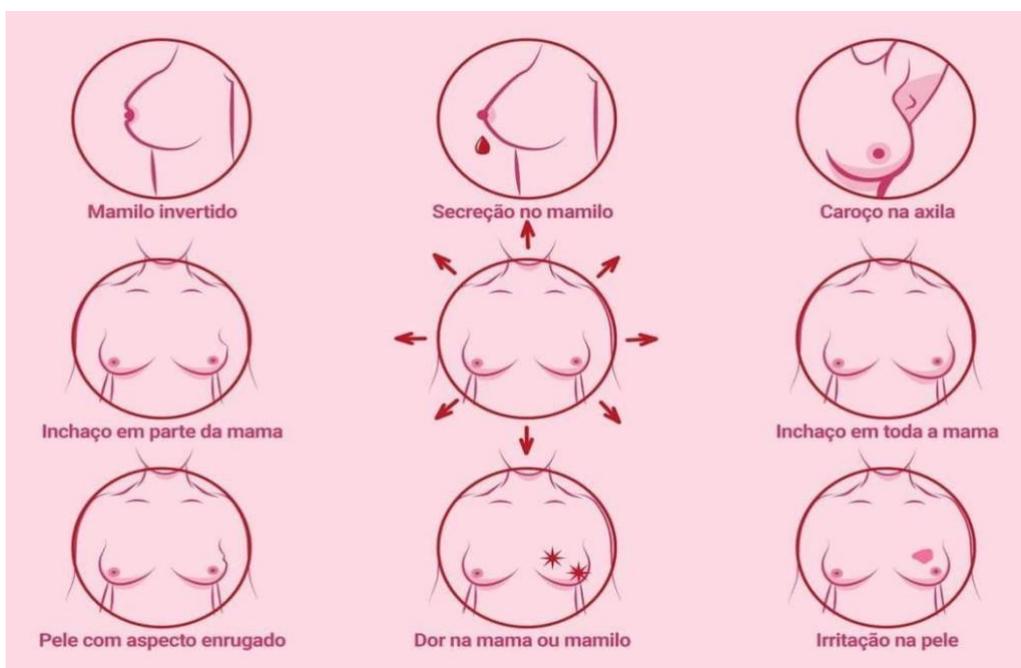
- Carcinoma in situ: refere-se a tumores não invasivos, ou seja, as células cancerosas estão restritas na superfície dos ductos e nos lóbulos mamários, sem haver a penetração na parede e nem atingido os tecidos ao redor da mama.[6]
- Carcinoma invasivo: refere-se quando as células cancerígenas conseguem atravessar a parede dos ductos e dos lóbulos mamários conseguindo atingir o tecido das mamas, dessa forma as células tumorais entram em contato com os vasos sanguíneos e linfáticos ali existentes, isso faz com que as células do câncer possa se espalhar para outros locais causando metástases.[6]
- Carcinoma ductal: responsável por 80% dos casos de câncer de mama sendo o mais comum, formado nas células dos ductos mamários, ricos em receptores hormonais e não tem a proteína her-2 (pequena proteína que fica na superfície da célula cancerosa).[6]
- Carcinoma lobular: formado nos lóbulos e responsável pela fabricação do leite, sendo menos comum responsável pós 10 a 20% dos casos.[6]

○ *divisão perfil biomarcador:*

- Tumores luminais (A e B): referem-se a um grupo que expressam receptores hormonais de estrogênio e progesterona, ou seja, as células cancerosas vão expressar esses receptores e os hormônios tanto o estrogênio quanto a progesterona vão se ligar a eles fazendo com que a multiplicação das células do câncer se tornem mais rápidas. Luminal A: proliferação mais lenta e tem o Her-2 negativo já o Luminal B: proliferação mais acelerada e tem o Her-2 positivo.[12]
- Her2 Positivo: refere-se as células cancerígenas que apresentam uma proteína chamada her2 em sua superfície, ela aparece em níveis altos no qual estimula o crescimento do câncer.[12]
- Triplo-negativo: refere-se a tumores que não tem receptores de estrogênio positivo, não tem receptor de progesterona positivo e não tem her2 positivo, devido a isso sua única opção de tratamento é a Quimioterapia.[12]

Na figura 3 abaixo esta demonstrado os sinais e sintomas do cancer de mama:

Figura 3 – Sinais e sintomas do câncer de mama

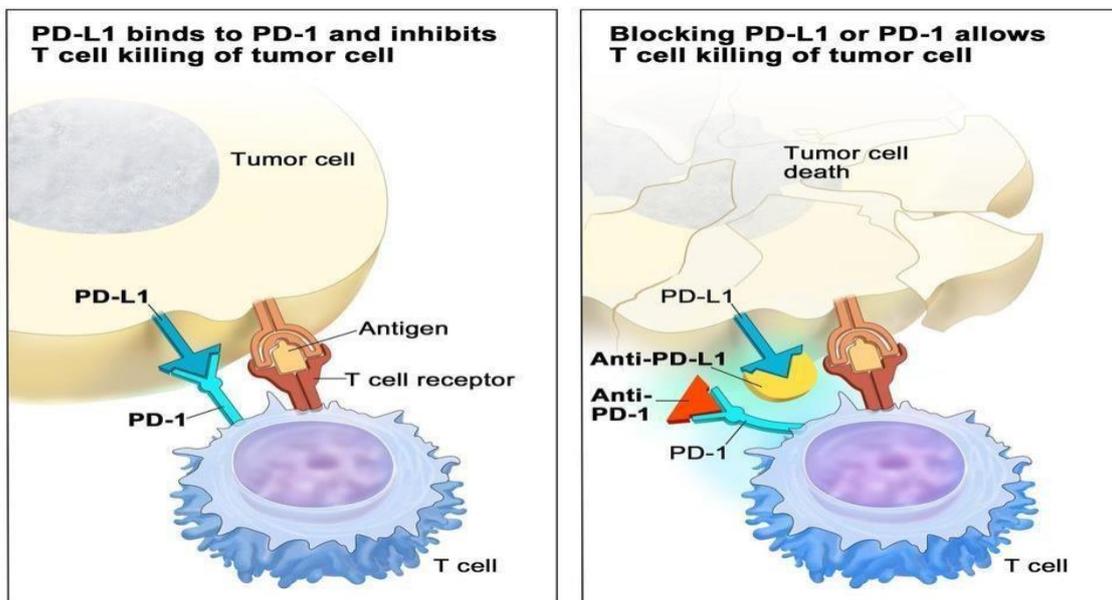


Fonte: INCA (Instituto Nacional de câncer)

Utilização da imunoterapia no cancer de mama

Quando o paciente é diagnosticado com o cancer de mama triplo-negativo na fase inicial, ou seja, na fase precoce dele quando ainda tem grandes chances de cura, o tumor deve apresentar tamanho menor que 1cm sem suspeita axilar pode ser tratado com a cirurgia, podendo ou nao ser acompanhado de quimioterapia, no caso de tumores com tamanho maior que 1cm ou com suspeita do comprometimento da axila o tratamento pode ser neoadjuvante, ou seja, uma quimioterapia antes da cirurgia com o objetivo de eliminar todo o tumor.[12] Existem muitos tipos de câncer de mama porém a imunoterapia nao pode ser usada em todos, há alguns anos este tratamento só se mostrou benéfico no cancer de mama do tipo **triplo-negativo metastática** aquele que nao expressa nenhum dos receptores de hormonio nem o her2 e que o tumor já se espalhou para outras areas do corpo. Para saber se uma paciente é indicada para o tratamento com imunoterapia é pedido um teste imunoistoquimico chamado PDL1, podendo ser feito apenas de o exame der positivo.[9]

Figura 4 - imunoterapia



Fonte: National Cancer Institute

Como representado na figura 4 acima nas células de defesa que são elas as células T existe uma proteína chamada PD-1, na qual age como um receptor que se liga a outra proteína chamada PD-L1 presentes nas células saudáveis, essa ligação indica para a célula T que são células normais, ou seja, que o sistema imune nao

precisa atacar. Porém as células tumorais tem a capacidade de se camuflar como uma normal, então ela faz com que o PD-L1 positivo presente nela se ligue ao PD-1 também, para o tratamento do câncer de mama triplo negativo pode ser usada as imunoterapias PEMBROLIZUMAB e ATEZOLIZUMAB, elas agem como uma ferramenta para que o sistema imunológico reconheça a célula tumoral como uma célula estranha. A Pembrolizumab também reconhecido como Anti-PD-1 vai se ligar ao receptor PD-1 impedindo a ligação das proteínas, sem ela a célula T consegue reconhecer as células cancerígenas e por fim ataca-las. No caso do Atezolizumab ou Anti-PDL1 vai se ligar ao receptor PD-L1 impedindo que a proteína PD-1 presente na célula de defesa se ligue a ele. Dessa forma ambos os tratamentos conseguem ajudar as células de defesa do sistema imunológico a combater o câncer.[9,8]

Partindo dessa mesma linha de pensamento no caso do câncer de mama tipo **Her2 Positivo** também pode ser usada através de anticorpos monoclonais, o receptor her-2 positivo está presente na superfície da célula cancerosa 100x mais do que em uma célula normal, refere-se a tumores agressivos e mais extensos, seu tamanho pode ser visualizado através da ressonância magnética e costumam estar associados a tumores in situ, ou seja, sem ter invadido o tecido ao redor da mama.[13] Nas células cancerosas existe também os Her-1, Her3 e Her-4 são eles os responsáveis por captar sinais presentes no organismo que ao se ligar aos Her-2 conseguem levar esse sinal até o núcleo da célula, através dessa transmissão de sinais a célula cancerígena consegue sobreviver, e se multiplicar cada vez mais.[16] Para tumores maiores que 2cm ou com a axila comprometida usa-se o tratamento neoadjuvante também, consiste na quimioterapia mais o uso da imunoterapia antes da cirurgia. Para este processo utiliza-se os imunoterápicos Trastuzumab e o Pertuzumab, eles vão se ligar ao receptor Her-2 Positivo ajudando na indução da resposta imune, ou seja, as células de defesa conseguem identificar o tumor através dos receptores Her-2 que estão sinalizados com os imunoterápicos. O Pertuzumab inibe diretamente a ligação dos Her-1, Her-3 e Her-4 com o Her-2 e impede a sinalização intracelular e a proliferação da célula para outros locais. Um outro imunoterápico também é o TDM1 - Trastuzumab mais o Emtansina que é um quimioterápico, quando o trastuzumab se liga no Her-2 o Emtansina invade a célula e a induz a apoptose, ou seja, a morte da célula cancerosa.[5,1]

As vacinas também podem ser usadas contra o câncer, elas são destinadas e desenvolvida especialmente para um tipo de cancer, isso ocorre porque para a produção da vacina é necessário encontrar uma molécula específica do célula de cada câncer, ou que não esteja sendo produzida por outras células do corpo, assim a vacina é feita destinada apenas para aquele tipo de câncer. No caso do câncer de mama, existe uma molécula chamada a-lactalbumina responsável por incentivar as células da mama a produzir o leite durante a gravidez e amamentação, único momento da vida de uma mulher que ela a a-lactalbumina é produzida. Quando surge um câncer em uma mulher em um estágio mais agressivo ele pode ativar essa molécula, a partir desse fato foi desenvolvida uma vacina contra o câncer de mama com o objetivo de TRATAMENTO do tumor, partindo do mesmo princípio das outras vacinas, foi feita a junção da alactalbumina com substâncias que ativam o sistema imune fazendo com que a vacina direcione o organismo que aquela molécula deve ser eliminada, assim qualquer célula que produzir a-lactalbumina sera atacada pelo sistema imunológico. Visando a PREVENÇÃO do câncer de mama esse ataque pode sim ser suficiente para eliminar as primeiras células do câncer de mama na fase inicial do seu surgimento prevenindo a formação completa do tumor.[14]

Objetivo

Avaliar a eficiência da imunoterapia no tratamento do câncer de mama, a neoplasia de maior incidência entre as mulheres por todo o mundo, sendo responsável por 30,1% de casos novos a cada 100 mil mulheres no Brasil.

Metodologia

A metodologia usada neste trabalho foi feita através de pesquisas bibliográficas por meio de plataformas digitais: PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), National Institute of Health e Inca (Instituto Nacional de Câncer), com um conjunto de dados obtidos foi realizado no mês de Outubro de 2023 por meio de 16 artigos, foram encontrados 3 que visam esclarecer o objetivo da pesquisa: a eficiência da imunoterapia na luta contra o Câncer de mama.

Resultados e Discussão

De acordo com Morales e Silva foi realizado um trabalho na Pontifícia Universidade Católica de Goiás no ano de 2020 com o objetivo de mostrar a eficácia da imunoterapia no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, foi analisado por meio de 10 artigos com pesquisas dos últimos 5 anos e considerados elegíveis para a construção do trabalho. Os estudos avaliaram cerca de 1.400 pacientes que estavam diagnosticados com o câncer de mama triplo-negativo e realizando tratamento com imunoterapias, os fármacos usados foram: atezolizumabe, com e sem associação ao nab-paclitaxel; pembrolizumabe; cabozantinibe; ciclofosfamida; mesna; tiotepa; e carboplatina.

Ainda de acordo com Morales e Silva se obteve a confirmação histopatológica da doença e na maior parte deles já haviam surgido as metástases, alguns já tinham feito tratamento neoadjuvante com quimioterápicos como taxanos e antraciclina. Foi feito o teste imunohistoquímico de PD-L1 em oito dos dez estudos com o objetivo de quantificar a expressão do ligante de morte celular programada, apenas dois deles tinham como critério de inclusão, Os pacientes com a expressão de PD-L1 positivo tiveram melhor resposta para o tratamento, foi feito um acompanhamento de cerca de 10 meses e obtiveram-se efeitos adversos em todos os casos de forma variável já os considerados graves foram raros. Dentre os fármacos utilizados os que resultou em melhor resultado foi o conjunto do atezolizumab com o nab-paclitaxel, a doença teve tempo de progressão livre cerca de 4,4 meses já a sobrevida média mediada pelos estudos foi de 13,6 meses. De acordo com as análises feitas concluiu-se que o uso da imunoterapia no câncer de mama triplo-negativo é bastante promissora tendo em vista os pacientes que expressam o PD-L1 foram essenciais para uma resposta positiva do tratamento.

Conforme o artigo de Goes e colaboradores, publicado no ano de 2022 para o estudo do câncer de mama tipo Her2+. Nele foi feita uma pesquisa através de um conjunto de 17 artigos acadêmicos extraídos de estudos no período de 2018 - 2022, o artigo visa evidenciar a eficácia da imunoterapia contra o câncer de mama Her2+. O Trastuzumab é um anticorpo monoclonal específico para as células tumorais

onde ele se liga a proteína Her2 e ajuda o sistema imunológico a identificar as células cancerígenas, podendo ser contraindicado devido a cardiotoxicidade nos casos de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva presentes e alguns casos. Este tratamento quando usado sozinho apresentou 35% de eficácia nos casos de câncer de mama já associado ao uso de quimioterápicos obteve-se resultados excelentes e melhora considerável com eficácia de 84% e redução do percentual de mortalidade de 33% para 22%. Estudos dizem que o Pertuzumab sendo associado ao Trastuzumab possui efeitos maiores tanto nos estágios iniciais quanto nos mais avançados da doença.

De acordo com Azarias e colaboradores, HCFMUSP selecionaram pacientes que receberam Trastuzumab desde 2007 até junho de 2019, banco de dados observou a presença de 390 pacientes com câncer HER-2 de locais diferentes, estudos afirmam que mulheres jovens, até 39 anos (5,9%), exibiram uma taxa de óbito de 47,8%, indicando uma possível resistência ao tratamento com trastuzumabe, conforme observado em estudos anteriores. Em contraste, 94% das pacientes com 40 anos ou mais apresentaram uma taxa de mortalidade de 20%. Embora a faixa etária mais avançada tenha uma taxa mais baixa, é importante considerar que o registro local de óbitos pode subestimar o número real. A verificação desses dados possibilitará conclusões mais precisas sobre os potenciais efeitos do tratamento na sobrevida global.

Conclusão

De acordo com o que foi apresentado no trabalho nós observamos que a imunoterapia mostrou resultados promissores em alguns casos de câncer de mama, especialmente em subtipos específicos. A eficácia pode variar dependendo do perfil molecular do tumor, estágio da doença e de outros fatores individuais do paciente. Alguns subtipos de câncer de mama, como os triplo-negativos, parecem responder melhor à imunoterapia devido à sua maior carga mutacional e à presença de alvos imunológicos, como o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal direcionado contra o domínio extracelular do HER-2, melhora a sobrevida e a qualidade de vida em mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo que recebem quimioterapia.

Portanto, o tratamento do câncer de mama deve ser individualizado, levando em consideração a biologia do tumor e a situação clínica do paciente. Recomendamos verificar as informações mais recentes em artigos científicos e consultando um profissional de saúde atualizado sobre os avanços nessa área, uma vez que podem ter ocorrido avanços significativos desde a última atualização.

Referências:

1. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist*. 2006.
2. Câncer de mama José Carlos Santos Junior, Luanne Fortes Monte Soares *Oncologia Básica* 41, 2012
3. Diego Freire. Imunoterapia: uma virada do sistema imunológico contra o câncer. 2019
4. GOES, Marcela; LOPES, Beatriz; SANTOS, Regis; VIEIRA, Mariana; SILVA, Suzany. Imunoterapia contra o cancer de mama sobre a proteína Her2. In: *Anais de Iniciação Científica*. 23 de Maio de 2023.
5. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina . O tratamento do câncer de mama HER2 Positivo e o acesso ao trastuzumabe em Um Hospital Público Universitário Disponível em: <https://www.hcrp.usp.br>. Acesso em: 27 nov. 2023.
6. Instituto Nacional de Câncer (Brasil) www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tipos/mama. Atualizado 2023
7. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Câncer de mama : vamos falar sobre isso? / 8. ed. rev. e atual. – Rio de Janeiro : INCA, 2023.
8. Imunoterapia no tratamento do câncer. Juliano José Jorge. *Arq Asma Alerg Imunol* 3 (2), 133-8, 2019

9. Mallmann, P. Mammakarzinom: terapia adjuvante com trastuzumabe. Internista 47 (2006).
10. National Institute: Immune Checkpoint Inhibitors; Revisado: 7 de abril de 2022 <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
11. MORALES, Bruna; SILVA, Elen. A imunoterapia no tratamento do câncer de mama triplo-negativo: evidências baseadas na revisão sistemática de ensaios clínicos.
12. Principais tratamentos utilizados no combate ao câncer de mama: uma revisão de literatura. Augusto Santana Nascimento, Eleri Vieira de Souza Leite Mello, Larissa Carla Lauer Schneider, Fernanda Losi Alves de Almeida 2019
13. RELAÇÃO DE SOBREVIDA DOS PACIENTES E OS PRINCIPAIS SUBTIPOS DE CÂNCER DE MAMA Wamberto Cordeiro ; Larissa Maris; Giovanni Tavares; Revisado em 2016
14. Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer. Giovana Giacomini, Hercules Menezes. Saúde e Pesquisa 5 (3), 2012
15. Trastuzumabe (herceptin) para câncer de mama em estágio inicial Gustavo Ismael et al. Hematol Oncol Clin North Am . 2007 abril .
16. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas Claudia Sondermann Freitas; Revista brasileira de Cancerologia 54 (1), 79-86, 2008

