

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

HUGO FERREIRA CONDE
JOAS EVARISTO RAMOS SANTOS
JOSÉ VICTOR DA SILVA

**O USO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE/2024

HUGO FERREIRA CONDE
JOAS EVARISTO RAMOS SANTOS
JOSÉ VÍCTOR DA SILVA

**O USO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Professor Orientador: Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE/2024

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Laís Cardoso, CRB-4/PE-1753/P.

C745u Conde, Hugo Ferreira.

O uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama: uma
revisão de literatura / Hugo Ferreira Conde, Joas Evaristo Ramos
Santos, José Victor da Silva. - Recife: Edição do Autor, 2024.

32p. : il. color.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário Brasileiro –
Unibra. Curso Graduação em Bacharel em Biomedicina, 2024.

Inclui Referências.

1. Oncologia. 2. Sistema imunológico. 3. Células cancerígenas. 4.
Imunoterapia. I. Santos, Joas Evaristo Ramos. II. Silva, José Victor da.
III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaríamos de expressar os sinceros agradecimentos ao nosso orientador, Dr. Andriu dos Santos Catena, por toda a disponibilidade, paciência e dedicação, compartilhando seus conhecimentos e experiências para desenvolver um trabalho consistente e de qualidade. Também agradecer aos demais professores e colegas que nos apoiaram durante todo o processo, oferecendo feedbacks valiosos diante dos desafios. Por fim, agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, ajudaram no sucesso deste trabalho, seja por meio de uma conversa inspirada, de uma referência bibliográfica importante ou de um simples gesto de apoio.

RESUMO

O câncer é conceituado como um conjunto de enfermidades caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células que invadem os tecidos e órgãos. No decorrer dos anos, várias abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas, estudadas e melhoradas para o tratamento do câncer de diversos tipos, inclusive, para o câncer de mama que atinge principalmente as mulheres. Nesse sentido, investigações sobre imunoterapia aplicada à oncologia têm recebido considerável atenção, emergindo como tratamento importante para melhoria do prognóstico de pacientes com câncer no âmbito da saúde pública. O estudo atual concentra-se em uma análise fundamentada em artigos científicos relevantes sobre o assunto, através de uma revisão de literatura, com o propósito de abordar o uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama, visando uma compreensão mais aprofundada da necessidade dos avanços de terapias mais eficazes e menos tóxicas, com uma perspectiva revolucionária explorando o próprio sistema imunológico do corpo para combater as células cancerígenas. Os resultados e discussões apontam que a imunoterapia representa uma melhor qualidade no tratamento do câncer de mama e os avanços até o momento são promissores para a imunoterapia desempenhar um papel importante no futuro relacionado as técnicas de combate ao câncer de mama.

Palavras-chave: Oncologia; Sistema imunológico; Células cancerígenas; Imunoterapia

ABSTRACT

Cancer is conceptualized as a set of diseases characterized by the uncontrolled growth of cells that invade tissues and organs. Over the years, several therapeutic approaches have been developed, studied and improved for the treatment of cancer of different types, including breast cancer, which mainly affects women. In this sense, investigations into immunotherapy applied to oncology have received considerable attention, emerging as an important treatment for improving the prognosis of cancer patients in the public health context. The current study focuses on an analysis based on relevant scientific articles on the subject, through a literature review, with the purpose of addressing the use of immunotherapy in the treatment of breast cancer, aiming for a more in-depth understanding of the need for advances of more effective and less toxic therapies, with a revolutionary perspective exploiting the body's own immune system to combat cancer cells. The results and discussions indicate that immunotherapy represents a better quality in the treatment of breast cancer and the advances to date are promising for immunotherapy to play an important role in the future related to techniques for combating breast cancer.

Keywords: Oncology; Immune system; Cancer cells; Immunotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Câncer de mama	14
Figura 2 – Estágios do tumor de mama	14
Figura 3 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes	15
Figura 4 – Classificação da imunoterapia para o câncer	17
Figura 5 – Imunoterapia com o uso da vacina terapêutica	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CM – Câncer de Mama

CAR-T – Receptor Quimérico de Antígeno

CTC – Células-Tronco Cancerígenas

OMS – Organização Mundial de Saúde

INCA – Instituto Nacional de Câncer

TILs – Transferência de Linfócitos Infiltrantes de Tumor

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 A origem do câncer	13
3.2 O câncer de mama.....	13
3.3 Imunoterapia	16
3.4 Tipos de Imunoterapia, classificação e tratamento.....	17
3.5 Inibidor de Checkpoint imunológico e Terapia com células CAR-T	20
4. METODOLÓGICA CIENTÍFICA	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23-27
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
7. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

O câncer, de uma maneira geral, é caracterizado como um conjunto de enfermidades que compartilham o crescimento descontrolado de células que invadem tecidos e órgãos. Essas células se multiplicam rapidamente e tendem a ser agressivas e incontidas, resultando na formação de tumores que podem se disseminar para outras áreas do corpo, aumentando seu grau de malignidade (INCA, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que os novos casos de tumores em todo o mundo, até o ano de 2030, atingirão aproximadamente 21,4 milhões, com uma projeção de 13,2 milhões evoluindo para óbito. Dada sua relevância epidemiológica, o câncer se configura como uma doença grave no âmbito da saúde pública, acarretando consequências sociais e econômicas.

O câncer de mama representa a forma de tumor maligno mais comum em mulheres no mundo, sendo atualmente um dos problemas de grande relevância que demanda cada vez mais atenção no âmbito da saúde pública mundial. Atrasos no diagnóstico e/ou na terapêutica são fatores críticos que afetam o prognóstico da enfermidade, resultando no crescimento do tumor e potencialmente diminuindo as chances de cura, aumentando a taxa de mortalidade dos pacientes. A incidência do câncer de mama é significativamente maior entre mulheres, com apenas cerca de 1% dos casos ocorrendo em homens (INCA, 2022).

Com a expansão de várias abordagens terapêuticas contra o câncer que estão sendo desenvolvidas, estudadas e melhoradas, a imunoterapia como procedimento ganhou destaque, tornando-se um meio importante para o tratamento e aprimoramento do prognóstico dos pacientes oncológicos. (JUNIOR et al., 2021). A estratégia de utilizar o sistema imunológico do hospedeiro para combater o câncer tem sido explorada por muitos anos e se baseia na noção de que o sistema imunológico tem a capacidade de eliminar células malignas.

Os tumores individuais surgem devido a uma combinação de mudanças genéticas e epigenéticas que conferem imortalidade às células, mas também geram antígenos que as tornam visíveis ao sistema imunológico. Apesar de o sistema imunológico conseguir identificar esses antígenos, as células cancerosas desenvolvem mecanismos para escapar do reconhecimento imunológico e da subsequente destruição. Os tumores têm a capacidade de escapar da reação

imunológica local, promovendo tolerância e interferindo na comunicação celular (RIBEIRO et al., 2021).

Independentemente de várias tentativas mal sucedidas e decepções clínicas, a área da imunoterapia contra o câncer experimentou recentemente um avanço significativo, alcançando resultados notáveis. A imunoterapia tornou-se agora um componente fundamental no tratamento do câncer, ao lado da cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O intuito da imunoterapia direcionada ao câncer é estimular a resposta imune antitumoral, uma vez que os agentes imunoterápicos possuem alta seletividade por células tumorais e apresentam limitações em termos de toxicidade para as células saudáveis.

Com os avanços das abordagens terapêuticas que envolve várias estratégias de imunoterapia, incluindo a estimulação do sistema imunológico para atacar as células cancerígenas, e a modificação das células dos sistemas imunológicos para torná-las mais eficazes no combate ao câncer reforçando a resposta imune contra tumores ou fornecendo elementos que atuam no sistema imunológico e consequentemente diminuindo o impacto da doença com as variadas formas de imunoterapias (RIBEIRO et al., 2021).

Nesse contexto, o propósito desta pesquisa é uma revisão de literatura abordando o uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama, visando uma compreensão mais aprofundada da necessidade dos avanços de terapias mais eficazes e menos tóxicas, com uma perspectiva revolucionária explorando o próprio sistema imunológico do corpo para combater as células cancerígenas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Discutir a influência do uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama e seu avanço como terapia mais eficaz e menos tóxica.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a fisiopatologia do câncer de mama.
- Avaliar novas abordagens terapêuticas com a imunoterapia.
- Enfatizar a importância dos tratamentos com imunoterapia.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A origem do câncer

O conceito de câncer é utilizado para descrever um conjunto de patologias bastante intrincadas, resultantes de alterações genéticas em células individuais ou em grupos celulares, resultando em um rompimento na interação entre as proteínas. Diversas teorias foram propostas para explicar a origem das neoplasias, dentre as quais duas se destacam.

A primeira sugere que elas se originam a partir de células normais que acumularam múltiplas mutações, ultrapassando as barreiras genéticas e epigenéticas, além de desenvolverem vias de sinalização descontroladas e induzirem modificações no microambiente adjacente (CLARA et al., 2020; WALCHER et al., 2020). A segunda teoria propõe que, em algum ponto do processo neoplásico, uma célula ou um pequeno agrupamento celular em um tecido específico adquire mutações suficientes para se transformar em uma subpopulação de células neoplásicas, conhecidas como células-tronco cancerígenas (CTCs), as quais podem acumular ainda mais mutações e se converter em células mais agressivas (CLARA et al., 2020; REYA et al., 2001).

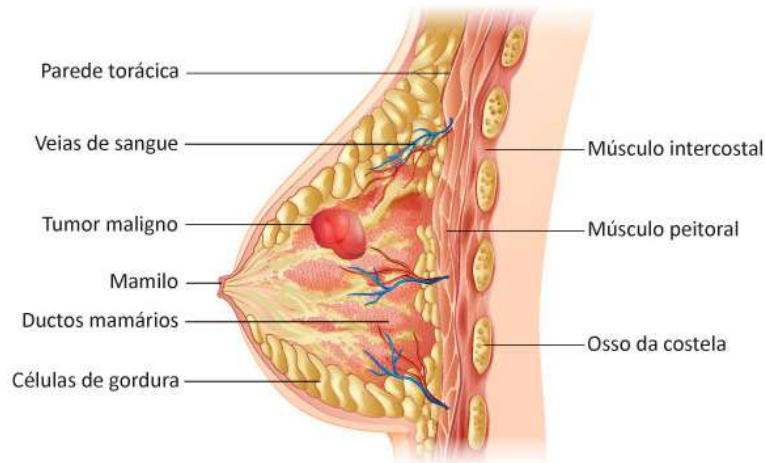
Nesta perspectiva, a segunda teoria destaca as CTCs, também referidas como células iniciadoras de tumores, como uma minoria dentro do tecido neoplásico, caracterizadas por uma maior capacidade de autorrenovação, disseminação metastática e resistência aos tratamentos convencionais. Esta teoria foi inicialmente delineada por observações em casos de leucemia mieloide aguda e, desde então, tem sido corroborada por diversos estudos, inclusive em neoplasias sólidas (CLARA et al., 2020; WALCHER et al., 2020; BATTLE & CLEVERS, 2017).

3.2 O Câncer de mama

O câncer de mama é uma condição complexa com ampla diversidade em suas características morfológicas e moleculares, bem como em sua resposta clínica. A maioria dos casos, quando tratada de maneira adequada e precoce, apresenta um prognóstico favorável. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2021b; WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020). Por isso é

importante a realização de exames para identificar qualquer tipo de alterações na mama.

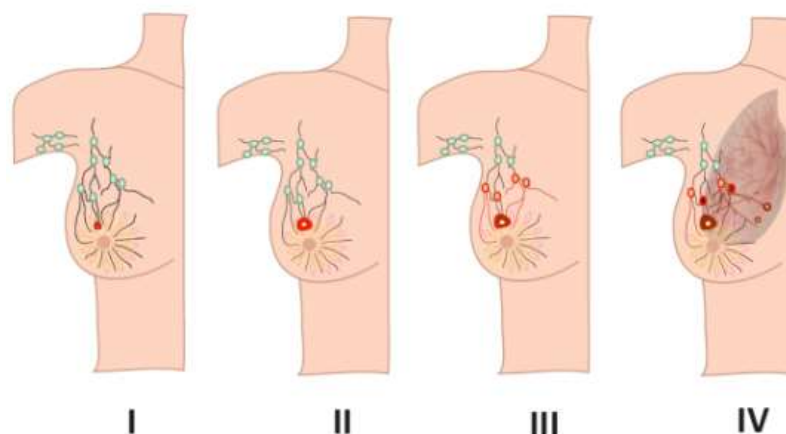
Figura 1 – Câncer de mama



Adaptado pelo autor. Fonte: Hospital IGESP (2021)

O câncer de mama é a forma mais comum de tumor maligno entre mulheres globalmente, e é considerado um dos principais desafios de saúde pública em todo o mundo. O tumor passa por diferentes estágios em sua evolução e a detecção e tratamento tardios são fatores cruciais que impactam negativamente o prognóstico da doença, levando ao crescimento do tumor e possivelmente reduzindo as chances de cura entre os pacientes.

Figura 2 – Estágios do tumor de mama



Adaptado pelo autor. Fonte: Hospital IGESP (2021)

Como podemos observar na figura 2, no estágio I o tumor possui um diâmetro de até 2 centímetros, não se estende para os linfonodos axilares, ou se houver

extensão, é limitada a até 2 milímetros de invasão; No estágio II o tumor mamário tem um diâmetro de até 5 centímetros e pode afetar de 0 a 3 linfonodos axilares, ou é maior que 5 centímetros sem invadir a musculatura, a pele ou os linfonodos; O estágio III é qualquer tumor que invada mais de 10 linfonodos axilares, um tumor de até 5 centímetros que se estenda para até 9 linfonodos axilares, ou um tumor mamário que afete a parede torácica e/ou a pele, independentemente da invasão dos linfonodos; Já no estágio IV é um tumor mamário de qualquer tamanho que se estenda para órgãos distantes (IGESP, 2021).

Universalmente, o câncer de mama é a principal causa de incidência, representando 11,7% de todos os casos diagnosticados em pacientes.

Em 2020, foram registrados aproximadamente 2,3 milhões de novos casos, o que corresponde a 24,5% de todos os cânceres em mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma. Essa taxa equivale a um risco estimado de 47,80 casos por 100 mil mulheres. As maiores taxas de incidência foram observadas na América do Norte, Oceania e países do Oeste da Europa (FERLAY et al., 2021; SUNG et al., 2021).

As taxas de incidência do câncer de mama estão em ascensão em países com baixo e médio desenvolvimento, como os da América do Sul, África e Ásia. Esse aumento está relacionado ao envelhecimento da população, mudanças no comportamento e estilo de vida, além do diagnóstico excessivo associado à disseminação do rastreamento mamográfico, recomendado no Brasil para mulheres entre 50 e 69 anos (MIGOWSKI et al., 2018; SUNG et al., 2021).

Figura 3 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Côlon e reto	21.970	9,2%			Côlon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Adaptado pelo autor. Fonte: INCA (2022)

Com o intuito de evitar o avanço do câncer de mama, diversos tratamentos surgiram nos últimos anos, vale a pena destacar o método da imunoterapia que estimula o sistema imunológico para combater o câncer, também conhecido como terapia biológica. Ele envolve a ativação do próprio sistema de defesa do corpo contra as células cancerosas. Uma parte crucial desse tratamento é o uso de anticorpos monoclonais, os quais se ligam a receptores na membrana celular, bloqueando funções celulares tumorais específicas e atraindo o sistema imunológico para eliminar as células cancerosas. Este mecanismo geralmente apresenta efeitos colaterais menores. (PAN et al., 2020; CARTER et al., 2018).

3.3 Imunoterapia

Nos últimos tempos, a revelação e compreensão da interação entre o tumor, seu ambiente microscópico e o sistema de defesa do organismo permitiu a aplicação de terapias que estimulam a imunidade no tratamento de tumores, conhecidas como imunoterapia. Uma das principais vantagens desse método é sua precisão direcionada às células tumorais, agindo em locais específicos e minimizando a toxicidade nos tecidos saudáveis (FREIRE, 2019).

As expectativas em relação ao emprego da imunoterapia no tratamento do câncer de mama foram atingidas quando um tratamento experimental usando células de defesa do próprio paciente conseguiu reverter carcinomas mamários em estágios avançados, levando a remissões da doença que anteriormente eram consideradas improváveis (JUNIOR, 2020). A imunoterapia funciona de maneira diferente em comparação com outros métodos de tratamento contra o câncer. Enquanto os métodos utilizados na quimioterapia e pelas drogas de alvos moleculares se concentram em atacar as células cancerígenas diretamente, a imunoterapia trabalha para fortalecer o sistema imunológico do paciente, capacitando-o a reconhecer e combater o câncer por conta própria (JUNIOR, 2020).

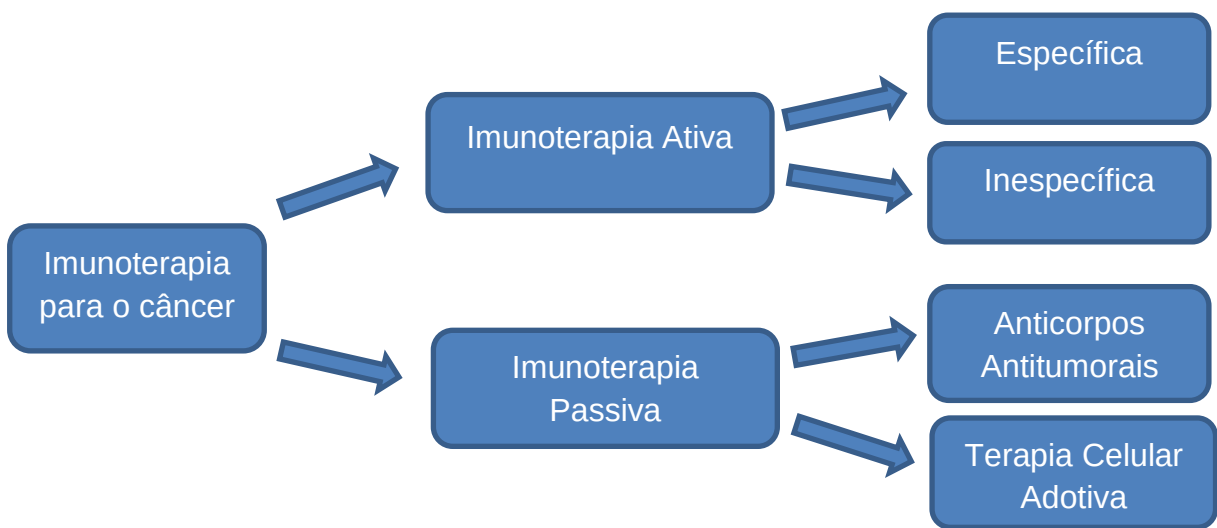
A imunoterapia representa uma inovação marcante na esfera médica e tem apresentado avanços promissores em diversos domínios, especialmente no contexto do tratamento oncológico. Diferentemente das terapias tradicionais, como a quimioterapia e a radioterapia, que têm como alvo direto as células cancerosas, a imunoterapia concentra-se em potencializar o sistema imunológico, capacitando-o a identificar e eliminar as células anômalas com maior eficiência (FREIRE, 2019).

3.4 Tipos de imunoterapia, classificação e tratamento

A intenção primordial da imunoterapia é estimular a resposta imune contra o tumor, podendo ser alcançado de forma ativa, ao reforçar uma resposta imunológica enfraquecida contra os tumores, ou de maneira passiva, fornecendo agentes imunológicos de forma direta (Bayraktar, 2019).

A figura 4 mostra os tipos de imunoterapia que podem ser aplicadas para o tratamento do câncer de mama.

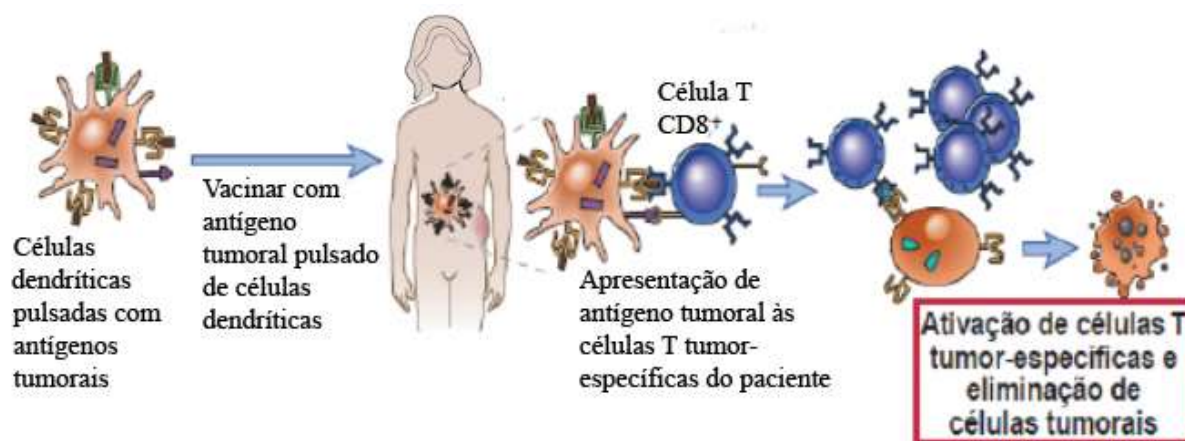
Figura 4-Classificação da imunoterapia para o câncer.



Adaptado pelo autor. Fonte: Penatti (2019)

A imunoterapia ativa específica emprega agentes, como vacinas preventivas e curativas, que estimulam a resposta imunológica específica a antígenos tumorais específicos, visando a redução do crescimento do tumor através de uma resposta imunológica específica e prolongada. As vacinas curativas visam principalmente combater tumores metastáticos, ou seja, aqueles que já se desenvolveram, buscando compensar a deficiência do sistema imunológico contra o câncer. As principais vacinas curativas utilizadas contra o câncer consistem em células dendríticas carregadas com antígenos tumorais, um procedimento realizado pela incubação de antígenos tumorais ou genes alterados nas células dendríticas isoladas, que então são estimuladas a gerar respostas das células B e T (Penatti, 2019).

A figura 5 mostra a imunização com células dendríticas autólogas pulsadas com antígenos tumorais.

Figura 5 – Imunoterapia com o uso da vacina terapêutica

Adaptado pelo autor. Fonte: Penatti, 2019

Em relação a terapia imunoterapia inespecífica, implica o uso de agentes imunológicos não direcionados, tais como citocinas (substâncias moduladoras do sistema imunológico), com o propósito de estimular ou intensificar a resposta do sistema imunológico. Por outro lado, a terapia imunológica passiva emprega efetores do sistema imunológico, como anticorpos ou linfócitos, os quais são introduzidos nos pacientes portadores de tumores, resultando em uma resposta imunológica imediata e temporária, já que não há ativação do sistema imunológico do próprio paciente (SHARMA et al., 2019).

Portanto, no âmbito do combate ao câncer, há diversas abordagens de imunoterapia disponíveis, como podemos observar na tabela abaixo:

Tabela 1: Formas de Imunoterapia

Inibidores de Checkpoint Imunológico	Estes fármacos bloqueiam as proteínas reconhecidas como "pontos de controle", que impedem o sistema imunológico de atacar as células cancerígenas. Ao bloquear essas proteínas, a imunoterapia permite que o sistema imunológico ataque as células cancerígenas.
Terapia Celular CAR-T	Neste tipo de imunoterapia, ocorre a alteração genética das células T do paciente para expressar receptores de antígenos quiméricos (CARs), tornando-as mais eficazes na detecção e eliminação das células cancerígenas.

Vacinas Terapêuticas contra o Câncer	Estas vacinas estimulam o sistema imunológico a reconhecer e combater antígenos específicos associados às células cancerígenas.
Transferência de Linfócitos Infiltrantes de Tumor (TILs)	Este método envolve a extração de linfócitos T do tumor do paciente, a sua expansão em laboratório e posterior reintrodução no paciente para aumentar a resposta imunológica contra o câncer.
Imunoterapia com Células Dendríticas	As células dendríticas, que têm um papel central na ativação do sistema imunológico, são retiradas do paciente e expostas a antígenos associados ao câncer em laboratório. Depois, são reintroduzidas no paciente para estimular uma resposta imunológica específica contra as células cancerígenas.

Adaptado pelo autor. Fonte: ZUQUI (2020)

No cenário revolucionário da oncologia, a imunoterapia emerge como uma abordagem promissora para o tratamento do câncer. Com base em princípios fundamentais do sistema imunológico, essa modalidade terapêutica representa uma mudança paradigmática na maneira como enfrentamos a malignidade, buscando mobilizar as defesas naturais do organismo para combater as células cancerosas.

A imunoterapia busca reverter a evasão imunológica do câncer, promovendo respostas imunológicas específicas e eficazes contra as células malignas. Uma das abordagens mais destacadas na imunoterapia é a utilização de inibidores de checkpoint imunológico, como os que bloqueiam as proteínas PD-1 e PD-L1. Essas proteínas desempenham um papel crucial na regulação da resposta imunológica, e sua inibição permite que as células T do sistema imunológico reconheçam e ataquem as células cancerosas (BARZAMAN, 2021).

Outro princípio fundamental da imunoterapia é a terapia com células CAR-T (células T com receptor de antígeno quimérico), uma abordagem inovadora que envolve a modificação genética das células T do paciente para expressar receptores específicos que as capacitam a reconhecer e destruir células cancerosas. Essa técnica personalizada tem demonstrado eficácia em certos tipos de câncer hematológico, representando um avanço significativo no campo (ZUQUI, 2020).

O papel dos antígenos tumorais é essencial nos princípios fundamentais da imunoterapia. A identificação de antígenos específicos presentes nas células

cancerosas permite a formulação de terapias direcionadas, promovendo uma resposta imunológica seletiva contra as células malignas, minimizando danos às células saudáveis.

Apesar dos avanços promissores, é crucial reconhecer que a imunoterapia apresenta desafios, incluindo a variabilidade na resposta entre pacientes e a identificação de biomarcadores confiáveis para prever a eficácia do tratamento. A heterogeneidade do câncer também influencia a resposta à imunoterapia, tornando a pesquisa contínua e o desenvolvimento de abordagens combinadas vitais para otimizar os resultados clínicos.

Em síntese, a imunoterapia no contexto do câncer fundamenta-se na ativação do sistema imunológico para combater as células cancerosas, representando uma promissora fronteira terapêutica. Os princípios fundamentais dessa abordagem abrem caminho para uma nova era na luta contra o câncer, onde aproveitamos o poder intrínseco do sistema imunológico para oferecer tratamentos mais eficazes e personalizados.

3.5 Inibidor de Checkpoint imunológico e Terapia com Células CAR-T

No avançado campo da imunoterapia, diferentes estratégias têm se destacado, cada uma oferecendo uma perspectiva única no fortalecimento do sistema imunológico para combater o câncer. Duas abordagens notáveis são os inibidores de checkpoint imunológico e a terapia com células CAR-T, ambas revolucionando a forma como enfrentamos a malignidade.

Os inibidores de checkpoint imunológico representam uma classe importante de medicamentos na imunoterapia. Esses medicamentos visam desbloquear os freios impostos pelo câncer ao sistema imunológico, permitindo que as células T ataquem as células cancerosas de forma mais eficaz. Proteínas como PD-1 (programmed cell death protein 1) e PD-L1 (programmed death-ligand 1) desempenham um papel central na regulação da resposta imunológica. Os inibidores de checkpoint bloqueiam a interação dessas proteínas, desencadeando uma resposta imunológica mais robusta contra as células cancerosas. Essa abordagem tem demonstrado sucesso em diversos tipos de câncer, oferecendo respostas duradouras em alguns pacientes. (ZUQUI, 2023).

A terapia com células CAR-T é outra inovação impressionante na imunoterapia. Ela envolve a modificação genética das células T do paciente para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para as células cancerosas. Essas células modificadas são então reintroduzidas no paciente, capacitando-as a reconhecer e destruir seletivamente as células malignas. Essa abordagem personalizada tem mostrado notável sucesso em certos tipos de câncer hematológico, como a leucemia e o linfoma. No entanto, desafios, como a gestão de efeitos colaterais potencialmente graves, estão sendo abordados para aprimorar ainda mais essa técnica inovadora (JORGE, 2019).

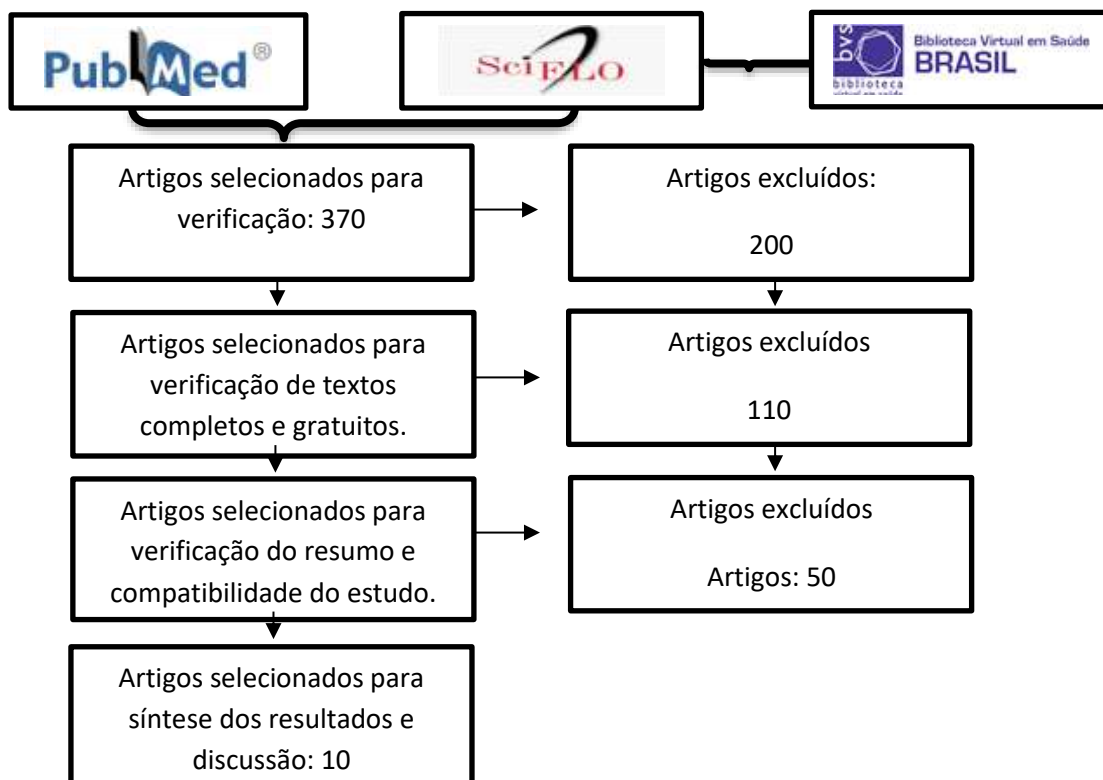
Ambas as abordagens, inibidores de checkpoint e terapia com células CAR-T, representam uma mudança de paradigma no tratamento do câncer, oferecendo alternativas mais direcionadas e menos tóxicas em comparação com as terapias convencionais. No entanto, é importante notar que nem todos os pacientes respondem da mesma forma a essas terapias, destacando a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento para compreender e superar as variações na resposta imunológica (ZUQUI, 2023).

A imunoterapia pode resultar em respostas mais prolongadas em comparação com outros métodos de tratamentos alternativos, o que implica que os efeitos benéficos podem resistir por um período estendido após o término da terapia. Em relação com a terapia de quimioterapia convencional, que pode induzir efeitos adversos graves e prejudicar células saudáveis, a imunoterapia geralmente exibe menor impacto tóxico nos tecidos normais do organismo, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes e ocasionando menos efeitos colaterais. Adicionalmente, ela pode contribuir para um tratamento mais direcionado e personalizado do paciente, sendo aplicável em combinação com outras modalidades terapêuticas, como radioterapia ou quimioterapia (RADOSA, 2020).

4. METODOLOGIA CIENTÍFICA

A metodologia adotada neste estudo de natureza quantitativa e descritiva, consiste em uma revisão da literatura, fornecendo uma fundamentação teórica, atualizando conhecimentos e realizando uma análise crítica sobre o tema abordado. Para este fim, foram utilizadas fontes como a SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), explorando artigos publicados entre os anos de 2015 a 2023. Adicionalmente, os dados foram coletados através do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), disponíveis no portal do Ministério da Saúde, a fim de identificar abordagens mais recentes sobre a temática.

A escolha dos artigos foi baseada em pesquisas utilizando palavras-chave específicas, tais como "imunoterapia" e "câncer de mama". Dentre os artigos consultados, foram escolhidos os mais contemporâneos, visando proporcionar maior relevância à pesquisa. Inicialmente, um total de 370 artigos foram selecionados com base no título, resumo e palavras-chave para determinar sua possível inclusão no estudo. Posteriormente, uma análise mais detalhada dos resumos resultou na seleção de 10 artigos que obtiveram mais destaques nos objetivos propostos pelo estudo.



5. RESULTADO E DISCUSSÃO

Com base no estudo realizado por meio da pesquisa, a utilização da imunoterapia no combate ao câncer de mama pode contribuir para a diminuição dos índices de mortalidade, sendo um tratamento importante contra o câncer de mama metastático.

A tabela a seguir contém os dados dos artigos utilizados na formação dessa pesquisa, foram especificados o autor, ano de publicação do artigo, objetivo da pesquisa e considerações finais.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Basu et al. (2019)	Immunotherapy in breast cancer: Current status and future directions	Discutir o estado atual da imunoterapia no tratamento do câncer de mama.	A imunoterapia multifatorial e a sua combinação com a terapêutica existente contra o câncer podem melhorar as respostas imunitárias antitumorais e melhorar os resultados e a sobrevivência dos pacientes.
Barzaman et al. (2021)	Breast cancer immunotherapy: Current and novel approaches	Discutir vários aspectos da imunoterapia em combinação com abordagens terapêuticas convencionais em relação ao tratamento do câncer de mama.	A imunoterapia combinada é percebida como uma abordagem potencial contra o câncer de mama. Os resultados da imunoterapia podem diferir de um indivíduo para o outro. Portanto, deve-se considerar a imunoterapia personalizada para cada paciente.
Junior et al. (2020)	Immunotherapy – a review of new horizons in the fight against cancer	Definir alguns mecanismos que baseiam a imunoterapia, além de citar suas classes e em quais tipos de câncer essas terapias tem sido utilizadas.	A ascensão da imunoterapia é uma alternativa para os pacientes com câncer, pois ela pode contornar problemas e limitações das terapias convencionais. Destaca-se também que as abordagens imunoterápica podem ser associadas aos tratamentos convencionais, apresentando resultados

			mais satisfatórios quando comparado a aplicação unicamente da imunoterapia no tratamento do câncer de mama.
Quaglino et al. (2020)	Breast cancer stem cell antigens as targets for immunotherapy	Discutir os antígenos de células-tronco como bons candidatos a imunoterapia contra o câncer e descrever os resultados pré-clínicos obtidos com vacinas.	Embora o caminho para traduzir o BCSC imunoterapias na prática clínica diária não é tão simples, a identificação de antígenos abre o caminho para o desenvolvimento de novas terapias com redução de inibidores de checkpoint imunológico para o tratamento do câncer de mama.
Ribeiro et al. (2021)	The use of immunotherapy in the treatment of lung and breast cancer: A literature review	Revisar literatura atual referente ao uso da imunoterapia como tratamento de câncer, especificamente no câncer de pulmão e mama, relatando os principais mecanismos da técnica e sua ação no sistema imune.	Apesar da imunoterapia ser uma grande evolução na medicina para o combate ao câncer, ainda é considerada uma técnica limitada devido ao seu alto custo. Com aplicações em massa, pode existir a diminuição nos custos tornando assim cada vez mais acessível, podendo representar, no futuro, uma mudança na forma de como vemos os tratamentos de câncer de mama.
Pilipow et al. (2021)	T-cell-based breast cancer immunotherapy	Destacar o estado atual do uso de células T como marcadores para a prática clínica e opções terapêuticas para Câncer de mama	Modalidades combinadas são necessárias para produzir os melhores resultados, como inibidores de checkpoint mais quimioterapia ou, em um futuro próximo, CAR-T mais inibidores de checkpoint imunológico.
Gagliato et al. (2020)	Immunotherapy in Breast Cancer – Current Practice and Clinical Challenges	Discutir o conhecimento atual sobre inibidores de checkpoint imunológico na	Direcionar o sistema imunológico é uma estratégia bem-sucedida em pacientes com diagnósticos de CM avançado. A associação de

		prática clínica e benefícios da imunoterapia e de novas estratégias	inibidores de checkpoint imunológico com outros agentes, como terapia direcionada e quimioterapia, também pode expandir a indicação de imunoterapia para mais pacientes.
Radosa et al. (2020)	Clinical Data on Immunotherapy in Breast Cancer	Discutir os melhores parceiros para a terapia combinada e os biomarcadores preditivos para orientar a imunoterapia para o câncer de mama	Estudos iniciais estabelecem o papel dos agentes imunoterapêuticos como inibidores de checkpoint no cenário metastático. As questões que ainda precisam ser respondidas incluem qual a base qual é a base quimioterápica ideal para a terapia combinada e quais combinações com outras substâncias são eficazes.
Alshehri et al. (2021)	Immunotherapy – New insights in breast cancer treatment	Destacar o envolvimento completo do sistema imunológico na recidiva ou recorrência do tumor de mama e também o papel das vacinas	Apesar dos avanços a imunoterapia no câncer de mama está na fase inicial do seu desenvolvimento e começando a evoluir. Apesar de várias opções de tratamentos disponíveis para combater o CM, a recidiva e recorrência da tumorigênese tem representado um grande desafio no tratamento do CM.
Zahang et al. (2021)	Immunotherapeutic strategies in breast cancer: A clinical update	Revisar vários dados atuais de ensaios clínicos que indicam o bloqueio do ponto de verificação para mediar respostas clinicamente significativas	Os inibidores de checkpoint de agente único não são tão eficazes quanto a terapia combinada. A combinação com nab-paclitaxel foi o primeiro inibidor de checkpoint a ser aprovado no câncer de mama.

Fundamentado na análise conduzida através da pesquisa realizada nos 10 artigos selecionados, a revisão de literatura contemplou as principais contribuições dos autores.

Para Basu et. al. (2019), embora a eficácia das terapias específicas disponíveis atualmente para o tratamento do câncer de mama, o reaparecimento da doença tem sido identificada como uma questão significativa em cerca de 20% dos pacientes. A maioria dos pacientes que sofrem de câncer de mama em estágio avançado e metastático desenvolve resistência às terapias e imunoterapias específicas, o que resulta em prognósticos clínicos desfavoráveis. Adicionalmente, estão em curso diversos esforços substanciais na área de pesquisa para abordar esse problema, e várias abordagens complementares estão atualmente sendo investigadas para potencializar a resposta imunológica contra as células mamárias cancerosas.

Porém, Junior et. al. (2020), contesta et. al. Basu (2019), afirmando que, a imunoterapia emerge como um campo em rápida expansão no tratamento do câncer. Embora o reconhecimento do potencial do sistema imunológico contra células cancerígenas não seja recente, a adoção das estratégias de imunoterapia tem crescido substancialmente nos últimos tempos. Cada vez mais pesquisas são conduzidas para elucidar e manipular os mecanismos imunológicos envolvidos na luta contra essa enfermidade, impulsionadas pelo avanço de novas tecnologias. A imunoterapia já é reconhecida como uma das terapias mais promissoras na batalha contra o câncer.

O estudo realizado por Barzaman et. al. (2021), apoia o que foi dito por Basu et. al. (2019), os desfechos clínicos da terapia imunológica apresentam uma diversidade notável e uma controvérsia considerável entre os pacientes com câncer de mama. Essas diferenças surgem devido às disparidades no estado de defesa imunológica dos pacientes, nas condições do ambiente local do tumor, no equilíbrio das substâncias sinalizadoras do sistema imunológico e no perfil genético das células cancerígenas.

Na análise feita por Quaglino et. al. (2020), a terapia com redução de inibidores de checkpoint imunológico representa uma promissora adição ao conjunto terapêutico contra o câncer de mama e Pilipow et. al. (2021), complementa essa análise constatando que, a imunoterapia, empregando inibidores de checkpoints imunológicos ou terapia celular adotiva, trouxe uma perspectiva renovada para resultados de longo prazo em uma parcela específica de pacientes com cânceres

hematológicos e sólidos em estágio avançado, porém ainda não demonstrou influência significativa no CM. Esses tratamentos dependem das células T como agentes antitumorais diretos e indicadores de prognóstico clínico.

Conforme Ribeiro et. al. (2021), embora a Imunoterapia represente um avanço significativo na medicina para enfrentar o câncer, permanece em fase de pesquisa, enfatizando a necessidade de investigações adicionais para melhorar sua eficácia e aperfeiçoamento no tratamento. Nesse sentido, Radosa et. al. (2020), revela em suas observações que é essencial compreender o ambiente microscópico do tumor, os papéis desempenhados pelos sistemas imunológicos inato e adaptativo na evolução e avanço do câncer de mama, além dos fatores que influenciam as respostas aos agentes imunoterapêuticos. Essa compreensão é fundamental para possibilitar que a imunoterapia alcance sua plena eficácia no tratamento do câncer de mama.

Gagliato et. al. (2020), afirma que é imprescindível a busca por biomarcadores urgentes capazes de identificar uma variedade maior de pacientes e que a combinação de bloqueadores de checkpoint imunológico com outras substâncias, como terapias direcionadas e quimioterapia, igualmente pode ampliar a aplicabilidade da imunoterapia para um número maior de pacientes. Seguindo essa mesma perspectiva, Zahang et al. (2021), acrescenta que, os inibidores de checkpoint de agente único não são tão eficazes quanto a terapia combinada.

Previamente, as investigações de Alshehri et al. (2021), evidencia que apesar dos avanços a imunoterapia no câncer de mama está na fase inicial do seu desenvolvimento e com várias opções de tratamentos disponíveis mas que ainda precisam evoluir.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia pode conduzir a respostas mais prolongadas em comparação com outros métodos de tratamentos alternativos, sugerindo que os efeitos positivos podem perdurar por um período estendido após o término do tratamento. Diferentemente da terapia de quimioterapia convencional, que pode causar efeitos adversos severos e danificar células saudáveis, a imunoterapia geralmente causa menor impacto tóxico nos tecidos normais do corpo, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes e resultando em menos efeitos colaterais.

Por fim, a imunoterapia representa uma melhor qualidade no tratamento do câncer de mama e os avanços até o momento são promissores para a imunoterapia desempenhar um papel importante no futuro relacionados as técnicas de combate ao câncer de mama.

7. REFERÊNCIAS

ALSHEHRI, Bader. Immunotherapy: New insights in breast cancer treatment. **Human Antibodies**, v. 29, n. 3, p. 193-202, 2021.

BAYRAKTAR, Soley. Immunotherapy in breast cancer. **Breast Disease: Management and Therapies, Volume 2**, p. 541-552, 2019.

BARZAMAN, Khadijeh et al. Breast cancer immunotherapy: Current and novel approaches. **International immunopharmacology**, v. 98, p. 107886, 2021.

BASU, Amrita et al. Immunotherapy in breast cancer: Current status and future directions. **Advances in cancer research**, v. 143, p. 295-349, 2019.

DE MELO GAGLIATO, Debora et al. Immunotherapy in breast cancer: current practice and clinical challenges. **BioDrugs**, v. 34, n. 5, p. 611-623, 2020.

Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. FREIRE, Diogo. *Cienc. Cult.* [online]. 2019, vol.71, n.4, pp.13-15. ISSN 2317-6660. <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602019000400006>.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa [Internet]. 2023 [acessado 2023 out 5]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.

JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do cancer Immunotherapy in cancer treatment. *Arq Asma AlergImunol.* 2019; 3 (2).

JÚNIOR, Aldren Thomazini Falçoni et al. Immunotherapy-a review on the new horizons of cancer-fighting. **Revista de Medicina**, v. 99, p. 148-155, 2020.

LOPES, Angela Maria Moed et al. Avaliação de um novo protocolo de imunoterapia com células dendríticas no tratamento de tumores experimentais de mama induzido com células 4T1. 2019.

MOREDO, Tânia de Fátima. Entenda o câncer de mama. Hospital Igesp, 2021.

Disponível em: <https://hospitaligesp.com.br/entenda-o-cancer-de-mama/> Acesso em: 27 mar. 2024

PENATTI, Vinícius Schammass. **Imunoterapia no câncer de mama**. Monografia (Bacharel em medicina) – Ciências da Saúde, Centro Universitário UNIFASIG, Manhuaçu, p. 24. 2019.

PILIPOW, Karolina; DARWICH, Abbass; LOSURDO, Agnese. T-cell-based breast cancer immunotherapy. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2021. p. 90-101.

QUAGLINO, Elena; CONTI, Laura; CAVALLO, Federica. Breast cancer stem cell antigens as targets for immunotherapy. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2020. p. 101386.

RADOSA, Julia Caroline et al. Clinical data on immunotherapy in breast cancer. **Breast Care**, v. 15, n. 5, p. 450-469, 2020.

RIBEIRO, Maria Luisa Candido; BARBOZA, Caroline Mota Souza; DE SÁ, Leonardo Figueira Reis. A Utilização da Imunoterapia no Tratamento de Câncer de Pulmão e Mama: uma revisão da literatura. *Revista Transformar*, v. 15, n. 1, p. 533-547, 2021.

TEIXEIRA, Henrique Couto et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. *HU Revista*, v. 45, n. 3, p. 325-333, 2019.

ZHANG, Jennifer Q.; PLITAS, George. Immunotherapeutic strategies in breast cancer: A clinical update. **Journal of surgical oncology**, v. 123, n. 3, p. 710-717, 2021.

ZUQUI, Robert et al. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DO CÂNCER: TERAPIAS ALVO E IMUNOTERAPIA. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 9, n. 7, p. 1292-1302, 2023.