

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO -
UNIBRA CURSO DE GRADUAÇÃO EM
FARMÁCIA

FERNANDA GLEICE COSTA DE MEDEIROS
MICHELE MEIRA DO NASCIMENTO
THAÍS VIRGÍNIA DA SILVA RODRIGUES ALENCAR

O USO DE IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA

RECIFE/2024

FERNANDA GLEICE COSTA DE MEDEIROS
MICHELE MEIRA DO NASCIMENTO
THAÍS VIRGÍNIA DA SILVA RODRIGUES
ALENCAR

O USO DE IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA

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

Orientador(a): Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

RECIFE

2024

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

M488u Medeiros, Fernanda Gleice Costa de.

O uso de imunoterapia no câncer de mama / Fernanda Gleice Costa de Medeiros, Michele Meira do Nascimento, Thaís Virgínia da Silva Rodrigues Alencar. - Recife: Edição do Autor, 2024.

33 p. : il. color.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

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

Inclui Bibliografia.

1. Câncer de mama. 2. Inibidores de Checkpoints. 3. Células CAR-T. I. Nascimento, Michele Meira do. II. Alencar, Thaís Virgínia da Silva Rodrigues. III. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. Iv. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por nos proporcionar a oportunidade de viver intensamente este momento e, realizar este sonho;

Agradecemos aos nossos familiares, que sempre nos apoiaram nesse longo percurso. Agradecemos ao nosso orientador, por ter incentivado a continuidade deste trabalho.

À banca examinadora, pelas colocações e contribuições para o aperfeiçoamento deste trabalho.

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.” (Robert Collier).

RESUMO

O câncer de mama é a segunda forma mais comum de câncer a nível global, com aproximadamente 1,67 milhões de novos casos e 521 mil mortes anualmente. Existem diferentes grupos de câncer de mama, e o subtipo HER2-positivo é particularmente agressivo e está associado a um prognóstico desfavorável. Tendo em vista as diversas formas de tratamento, a imunoterapia tem se destacado no tratamento de diversos tipos de câncer de mama. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o uso de imunoterápicos para o tratamento do câncer de mama. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cujas buscas foram realizadas na SCIELO, BVS e MEDLINE. Foram utilizados os seguintes descritores: imunoterapia, tratamento do câncer e câncer de mama. Foi possível constatar que a imunoterapia é um tratamento que fortalece o sistema imunológico, estimulando-o a reconhecer e atacar as células cancerígenas. Diferentemente da quimioterapia, que atua diretamente nas células tumorais, a imunoterapia visa potencializar a resposta imune do próprio corpo contra o câncer. Ela pode ser usada em diversos tipos de tumores, no entanto tem sido expressivamente utilizada no tratamento do câncer de mama. Entre as principais estratégias imuniterápicas utilizadas para o tratamento do câncer de mama, destacam-se os Inibidores de Checkpoints Imunológicos, os anticorpos monoclonais, as Células CAR-T. Um dos maiores benefícios dessa estratégia é que ela pode promover uma resposta imune duradoura, potencialmente resultando em um controle prolongado do tumor mesmo após a interrupção do tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama; Inibidores de Checkpoints; Células CAR-T.

ABSTRACT

Breast cancer is the second most common form of cancer globally, with approximately 1.67 million new cases and 521,000 deaths annually. There are different groups of breast cancer, and the HER2-positive subtype is particularly aggressive and is associated with an unfavorable prognosis. Considering the different forms of treatment, immunotherapy has stood out in the treatment of different types of breast cancer. In this context, the aim of this study was to evaluate the use of immunotherapies for the treatment of breast cancer. This is a narrative review of the literature, whose searches were carried out in SCIELO, VHL and MEDLINE. The following descriptors were used: immunotherapy, cancer treatment and breast cancer. It was found that immunotherapy is a treatment that strengthens the immune system, stimulating it to recognize and attack cancer cells. Unlike chemotherapy, which acts directly on tumor cells, immunotherapy aims to enhance the body's own immune response against cancer. It can be used in different types of tumors, however it has been extensively used in the treatment of breast cancer. Among the main immunotherapy strategies used for the treatment of breast cancer, the following stand out: Immune Checkpoint Inhibitors, monoclonal antibodies, and CAR-T Cells. One of the greatest benefits of this strategy is that it can promote a long-lasting immune response, potentially resulting in prolonged tumor control even after treatment is stopped.

Keywords: Breast cancer; Checkpoint Inhibitors; CAR-T cells.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diferenças entre tipos de tumores.....	14
Figura 2 - Processo de Imunoterapia por Células CAR-T.....	17

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Benefícios da imunoterapia.....	27
---	-----------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Aspectos Gerais Sobre o Câncer.....	14
3.2 Câncer de Mama.....	16
3.2.1 Diagnóstico.....	18
3.2.2 Tratamento.....	20
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1 Tipos de Imunoterapia e Imunoterápicos no Câncer de Mama.....	22
5.1.1 Inibidores de Checkpoints Imunológicos.....	22
5.1.2 Anticorpos Monoclonais.....	24
5.1.3 Células CAR-T.....	25
5.2 Benefícios e Limitações da Imunoterapia.....	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, à exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais comum entre mulheres em todas as áreas do país, sendo mais prevalente nas regiões Sul e Sudeste. Para cada ano entre 2023 e 2025, estima-se que ocorram 73.610 novos casos, resultando em uma taxa de incidência ajustada de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022).

Atrasos no diagnóstico e no início do tratamento do câncer de mama contribuem para aumentar a ansiedade entre as mulheres afetadas, além de poderem prejudicar os tratamentos curativos, resultando em taxas de sobrevivência reduzidas. Estudos indicam que um atraso superior a três meses entre o surgimento dos sintomas e o início do tratamento está correlacionado com taxas mais baixas de sobrevida. Além disso, a evolução natural do câncer de mama demonstra que o curso da doença e as chances de sobrevivência variam de paciente para paciente (Sartori; Basso, 2019).

Por muitos anos, a luta contra o câncer tem se baseado em três modalidades principais de tratamento: quimioterapia, radioterapia e, ocasionalmente, cirurgia. Embora essas abordagens tenham demonstrado taxas crescentes de sucesso, a progressão da doença tem sido um desafio persistente para os pacientes com câncer. Atualmente, há discussões globais sobre novas terapias para diferentes tipos de tumores, sendo a Imunoterapia uma das principais alternativas em destaque, com potencial para beneficiar uma parte significativa dos pacientes com câncer (Ribeiro; Barboza; De Sá, 2021).

A imunoterapia tem despertado interesse devido ao aumento dos estudos pré-clínicos e clínicos com resultados promissores. Esta abordagem terapêutica oferece uma alternativa para pacientes com câncer que não respondem satisfatoriamente às terapias convencionais. Especificamente no combate ao câncer de mama, os benefícios desse método de tratamento estão relacionados à sua capacidade de direcionar alvos específicos e à sua tendência a causar efeitos colaterais menos severos (Júnior *et al.*, 2020).

O princípio da imunoterapia é potencializar o sistema imunológico do paciente para que ele possa identificar e atacar as células cancerígenas, superando as defesas imunossupressoras impostas pelo tumor. Portanto, a estratégia visa reintroduzir agentes celulares na luta contra o câncer, os quais originalmente

deveriam ter detectado e impedido a mutação celular antes da formação do tumor (Freire, 2019).

Dessa forma, a imunoterapia se baseia no conceito de vigilância imunológica, desempenhada por células efetoras como linfócitos T, macrófagos e células natural killer, as quais podem ser subvertidas pelas táticas imunossupressoras do câncer, resultando no desenvolvimento da doença. Terapia com células T modificadas e Terapia com anticorpos monoclonais são algumas das técnicas de imunoterapia mais modernas e exploradas para o tratamento do câncer de mama (Costa; Czerniecki, 2020; Nascimento; Ferreira; Arouche, 2023).

Diante da importância da imunoterapia no contexto atual, faz-se necessário refletir acerca do uso de desse método de tratamento para o câncer de mama, abordando sua aplicabilidade e eficácia. Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o uso de imunoterápicos para o tratamento do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o uso de imunoterápicos para o tratamento do câncer de mama.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar os fármacos imunoterapêuticos que vêm sendo utilizados no tratamento do câncer de mama;
- Avaliar os benefícios demonstrados pelas pacientes com câncer de mama que fizeram ou fazem o uso da imunoterapia;
- Identificar as possíveis limitações da imunoterapia no câncer de mama.

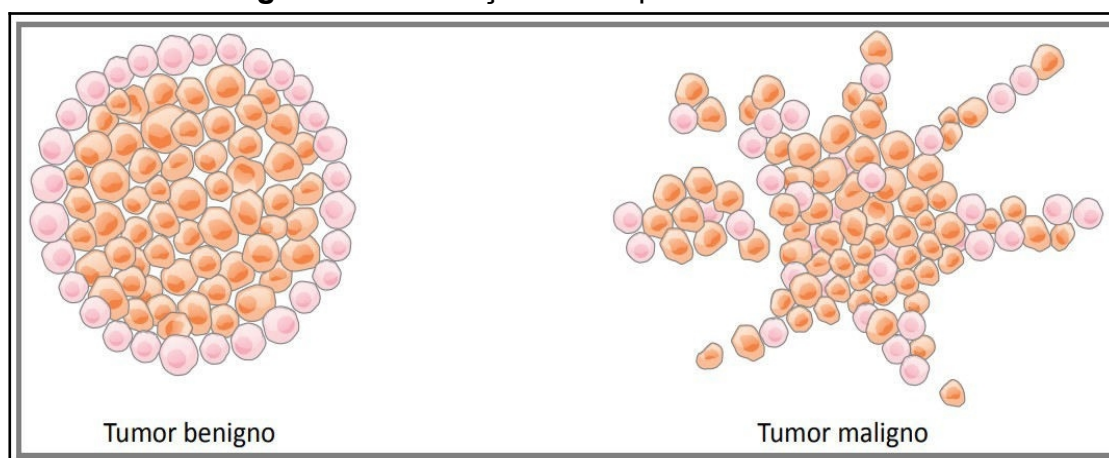
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos gerais sobre o câncer

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022) define o câncer como um grupo de doenças que podem acometer qualquer órgão ou tecido do corpo e ocorre quando células anormais crescem desordenadamente, com o potencial de invadir áreas próximas e/ou se espalhar para outros órgãos. O câncer é considerado um problema de saúde pública global, e apresenta a segunda maior causa de óbitos no Brasil dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. A princípio sabe-se que não é uma doença nova, constata-se a sua existência há mais de 3 mil anos antes de Cristo em múmias egípcias. O termo câncer vem do grego karkínos, que significa caranguejo. E foi utilizada pela primeira vez por Sócrates, considerado o pai da medicina (INCA, 2023).

No crescimento celular natural, as células se desenvolvem de maneira contínua, crescendo, multiplicando-se e após morrem de modo ordenado. Por sua vez, o crescimento de células cancerosas se difere, ao invés de haver a morte das células, elas continuam crescendo de maneira desordenada, formando novas células anormais, que se dividem de maneira rápida, agressiva e incontrolável. Espalhando-se para todas as regiões do corpo (Santos et al., 2024). Contudo a neoplasia é apontada como uma proliferação anormal do tecido, possuindo efeitos agressivos, e que pode ser classificada como benigna e maligna (Yoshida; Sarian; Andrade, 2019), conforme ilustra a figura 1.

Figura 1 - Diferenças entre tipos de tumores



Fonte: INCA, 2023

A neoplasia benigna dispõe de um crescimento organizado, lento, expansivo e apresenta limites notórios. Por sua vez, a neoplasia maligna possui maior autonomia e é capaz de invadir tecidos provocando metástase, com potencial de resistência ao tratamento que pode levar o hospedeiro a óbito (Santos et al., 2024).

A carcinogênese é o processo pelo qual células normais sofrem alterações e se convertem em células cancerosas devido à influência de fatores adquiridos ou hereditários. A progressão do câncer de mama é gradual, muitas vezes levando vários anos para que um tumor se desenvolva o suficiente para ser detectado clinicamente, o que geralmente resulta em uma maior incidência em mulheres com mais de 55 anos. Esse processo é caracterizado por três estágios distintos: iniciação, promoção e progressão (Kuş et al., 2020).

Na etapa inicial, chamada de iniciação, ocorre a exposição a carcinógenos, como substâncias químicas, fatores físicos e agentes biológicos, que escapam dos mecanismos enzimáticos normais e causam alterações na estrutura genética do DNA celular. Durante essa fase, as células sofrem alterações genéticas (Santana; Borges, 2015).

Na etapa seguinte (promoção), os agentes promotores, como co-carcinógenos, provocam a expressão de informações genéticas anormais ou mutantes através de exposições repetidas. Mesmo após longos períodos de latência, esses agentes podem alterar a expressão genética das células alvo, incluindo hormônios, produtos vegetais e fármacos. Embora esses agentes não causem câncer por si só, podem desencadear efeitos temporários ou reversíveis. Interromper o contato com esses agentes muitas vezes pode interromper o processo nessa fase. A terceira etapa, conhecida como progressão, é caracterizada pela transformação das células alteradas durante as etapas anteriores em células mais agressivas. Essas células têm maior propensão para invadir tecidos adjacentes e causar metástase (Boaretto, et al., 2023).

No Brasil, é estimado para o triênio de 2023 a 2025 cerca de 704 mil novos casos de câncer. Dentre os casos mais comuns, se destacam o câncer de pele não melanoma, com aproximadamente 31,3% de novos casos, seguido pelo câncer de mama (10,5%), próstata (10,2%), colón e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%), portanto, esses casos figurarão os principais tipos de câncer. Além disso, a taxa de incidência é mais predominante em homens do que em mulheres, sendo considerada compatível com taxas apresentadas em países em desenvolvimento.

Dados ainda sugerem que a predominância será de cerca de 70% nas Regiões Sul e Sudeste, sendo que, na Região Sudeste, encontra-se a metade dos casos (INCA, 2023).

3.2 Câncer de mama

Nos últimos anos, vem se observando um declínio dos tipos de câncer relacionados a infecções e um significativo aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas, como hábitos e atitudes ligadas à urbanização (alimentação inadequada, sedentarismo e outros). Estimativas apontam que o câncer de pulmão é o mais incidente no mundo, seguido pelo câncer de mama, cólon e reto e próstata. Nas mulheres, as maiores incidências são de câncer de mama, 24,2% dos casos (Matos; Rabelo; Peixoto, 2021).

No Brasil, em 2020, estima-se que deverão ocorrer 66.280 casos novos de câncer de mama, o que equivale a 29,7% dos casos na população feminina. Apesar disso, no Brasil, apesar diversas iniciativas médicas e políticas públicas, as taxas de mortalidade desse tipo de câncer permanecem altas, além de ser a patologia mais comum entre as mulheres (Teixeira; Neto, 2020).

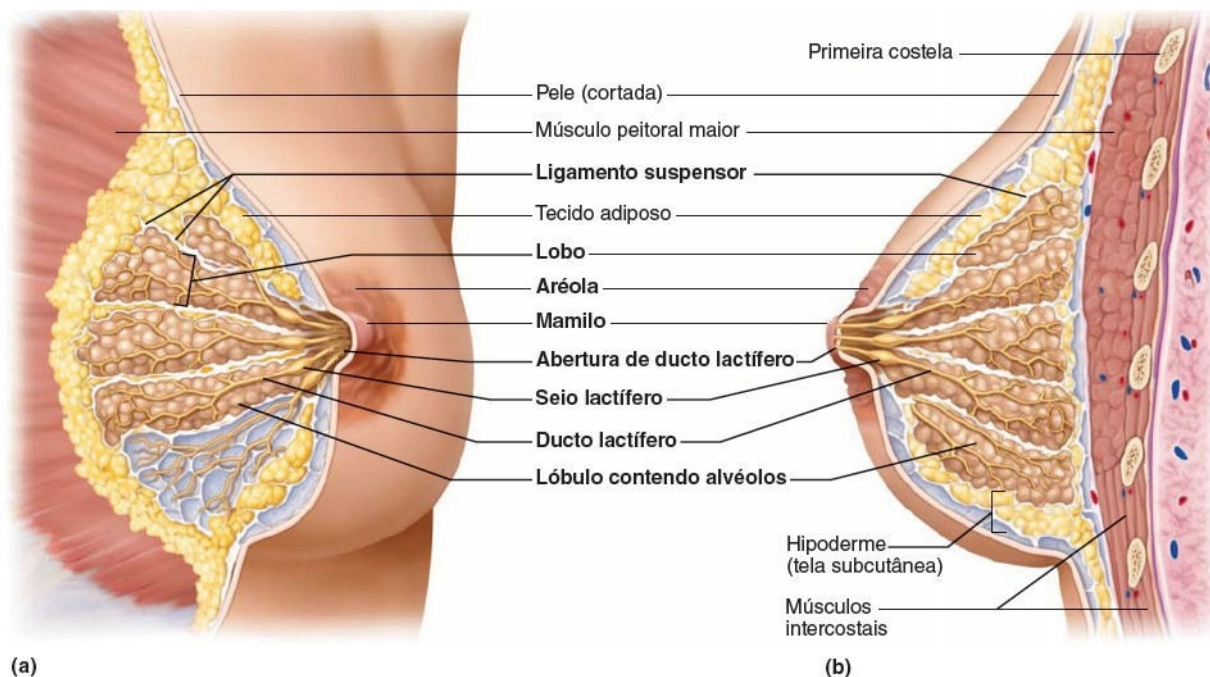
O câncer de mama é a condição médica mais prevalente entre as mulheres tanto no Brasil quanto globalmente, sendo uma causa significativa de mortalidade e um desafio substancial para os sistemas de saúde pública. Essa enfermidade é multifacetada, resultante da interação de diversos elementos, incluindo fatores ambientais, genéticos, culturais, hábitos de vida e o processo natural de envelhecimento (Francisco *et al.*, 2020).

As mamas são estruturas anatômicas bilaterais, simétricas, localizadas anteriormente aos músculos peitorais maior, serrátil anterior e oblíquo externo, na parede frontal do tórax. Sua posição varia entre a terceira e a sétima costela no plano sagital e do esterno até a linha axilar anterior no plano axial (Tortora, 2023).

A estrutura da mama compreende o parênquima, que consiste na glândula mamária, composta por 15 a 20 lobos piramidais, orientados tanto para a superfície quanto para a parte mais profunda da mama. Cada lobo é constituído por lóbulos e ductos lactíferos responsáveis pelo transporte do leite até a papila, sendo esta região detectável por meio da palpação. A outra parte da mama é formada pelo estroma, composto por tecido conjuntivo, que envolve o corpo mamário,

predominando o tecido adiposo e sustentado por trabéculas de tecido conjuntivo denso. Além disso, a mama é revestida pela pele, que abriga glândulas sebáceas e sudoríparas, conforme ilustrado na figura 2 (Marieb; Hoehn 2022).

Figura 2 - Anatomia das mamas feminina. (a) Vista anterior de uma mama parcialmente dissecada. (b) Corte sagital de uma mama



Fonte: Adaptado de Marieb; Hoehn (2022).

A configuração da mama varia conforme a quantidade de tecido adiposo presente, sendo comum observar que a mama esquerda é ligeiramente menor que a direita. O desenvolvimento da mama tem início durante a puberdade, impulsionado pelo aumento na produção de estrogênio e progesterona. O primeiro sinal desse desenvolvimento é a formação do broto mamário, e sua maturação completa ocorre após a gravidez e o período de lactação. Durante a gestação, a aréola tende a escurecer, mantendo essa pigmentação após o parto, e é possível que seu volume triplique na fase final da gestação. É importante ressaltar que o câncer de mama pode surgir em qualquer momento e em qualquer região da mama (Lombaldo; Oliveira; Geisler, 2023).

O carcinoma ductal invasivo é o tipo mais comum de câncer de mama e tem origem nas células dos ductos mamários, enquanto o carcinoma lobular invasivo é o segundo tipo mais comum, originando-se nos lóbulos mamários. Ambos podem ser

subdivididos com base no padrão e aspecto das células. Entre os tipos não invasivos, o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é o mais comum, originando-se também nos ductos mamários. Quando detectado precocemente e tratado com remoção adequada, não apresenta risco de metástase. O segundo tipo não invasivo mais comum é o carcinoma lobular *in situ* (CLIS), caracterizado pelo crescimento anormal das células nos lóbulos mamários, podendo evoluir para carcinoma invasivo se o crescimento persistir (ACS, 2019).

Outro tipo é o câncer de mama inflamatório, no qual as células malignas bloqueiam os vasos linfáticos, infiltram-se na pele e nos vasos linfáticos, resultando em vermelhidão na mama, aumento da temperatura local e aparecimento de gânglios linfáticos aumentados na axila. Além disso, existe o câncer de mama triplo negativo, assim chamado porque não apresenta receptores hormonais (estrogênio e progesterona) nem o gene HER2 (*human epidermal growth factor receptor-type 2*) (Santana; Borges, 2015).

O câncer pode surgir no mamilo, resultando em descamação e vermelhidão, frequentemente associados ao carcinoma ductal *in situ* ou outras formas invasivas, conhecido como doença de Paget. Quando o câncer retorna após tratamento ou se espalha para outras áreas, é denominado câncer de mama recorrente e metastático. Os tumores mamários são classificados com base em padrões moleculares em quatro subgrupos: Luminal (A e B), Basal-like, superexpressão de HER2 e normal (ACS, 2019).

3.2.1 Diagnóstico

Devido à sua alta incidência e à importância do diagnóstico precoce para o sucesso do tratamento, diversas técnicas e métodos foram desenvolvidos ao longo dos anos para detectar essa doença de forma eficaz. Neste texto, exploraremos as principais formas de diagnosticar o câncer de mama, fornecendo uma visão abrangente das ferramentas e procedimentos disponíveis para esse fim (Lombaldo; Oliveira; Geisler, 2023).

A mamografia é frequentemente considerada a pedra angular do diagnóstico precoce do câncer de mama. Este exame de imagem utiliza raios-X de baixa dose para produzir imagens detalhadas dos tecidos mamários. Durante o procedimento, a mama é comprimida entre duas placas enquanto as imagens são capturadas, o que

pode causar desconforto temporário, mas é fundamental para garantir uma visualização clara dos tecidos (Assis; Santos; Migowski, 2020).

O exame mamográfico é especialmente eficaz na detecção de pequenos nódulos e outras anomalias nos tecidos mamários, muitas vezes antes que se tornem palpáveis durante um exame clínico. Recomenda-se que as mulheres realizem mamografias de rotina a partir dos 40 anos de idade, embora as diretrizes específicas possam variar de acordo com o histórico médico individual e os fatores de risco (Assis; Santos; Migowski, 2020).

A ultrassonografia mamária é geralmente usada como um complemento à mamografia, especialmente em casos onde são encontradas anormalidades durante o exame de rastreamento ou em mulheres com mamas densas, onde a mamografia pode ser menos eficaz. Este exame utiliza ondas sonoras de alta frequência para criar imagens dos tecidos mamários, oferecendo uma visão detalhada das estruturas internas da mama (Rezende et al., 2023).

O exame ultrassonográfico da mama é particularmente útil para distinguir entre lesões sólidas e císticas, bem como para avaliar nódulos detectados durante a mamografia. Embora seja menos eficaz do que a mamografia na detecção de microcalcificações, que podem ser um indicador precoce de câncer de mama, a ultrassonografia desempenha um papel importante na avaliação e no acompanhamento de lesões suspeitas (Rezende et al., 2023).

A ressonância magnética (RMN) mamária é um exame de imagem avançado que utiliza campos magnéticos e ondas de rádio para criar imagens altamente detalhadas dos tecidos mamários. Geralmente reservada para casos em que a mamografia e a ultrassonografia não fornecem informações conclusivas ou quando há suspeita de doença mais avançada, a RMN mamária oferece uma visão abrangente da mama, incluindo detalhes sobre a vascularização e a estrutura dos tecidos (Assis; Santos; Migowski, 2020).

A RMN mamária é particularmente útil em mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama, como aquelas com histórico familiar significativo da doença ou portadoras de mutações genéticas hereditárias. Embora seja mais sensível do que a mamografia na detecção de certos tipos de câncer de mama, a RMN mamária também pode resultar em um maior número de falsos positivos, o que pode levar a procedimentos adicionais e ansiedade para a paciente (Lombardo; Oliveira; Geisler, 2023).

A biópsia é o único método capaz de confirmar definitivamente a presença de câncer de mama. Durante esse procedimento, uma amostra de tecido mamário suspeito é coletada e examinada em laboratório para identificar a presença de células cancerosas. Existem vários tipos de biópsia disponíveis, incluindo a biópsia por agulha fina, a biópsia por *core needle* e a biópsia cirúrgica, cada uma com suas indicações específicas com base no tamanho e na localização da lesão (Riganti, 2021).

A biópsia é geralmente realizada após a identificação de uma anomalia nos exames de imagem, como a mamografia ou a ultrassonografia, e é um passo crucial no processo de diagnóstico do câncer de mama. Os resultados da biópsia não apenas confirmam a presença de câncer, mas também fornecem informações importantes sobre o tipo de câncer, seu estágio e suas características específicas, que ajudarão a orientar o plano de tratamento (Assis; Santos; Migowski, 2020).

Os biomarcadores moleculares, são marcadores biológicos encontrados em tecidos ou fluidos corporais que podem indicar a presença, a gravidade ou a progressão do câncer de mama. Esses biomarcadores incluem genes específicos, proteínas e outras moléculas associadas ao desenvolvimento do câncer. A análise desses biomarcadores permite a personalização do tratamento do câncer de mama, ajudando os médicos a selecionar as terapias mais adequadas com base nas características individuais do tumor e na resposta do paciente. Trata-se de uma das formas modernas utilizadas para o diagnóstico do câncer de mama (Łukasiewicz et al., 2021).

3.2.2 Tratamento

Tendo em vista que o câncer de mama é uma das doenças mais prevalentes entre as mulheres em todo o mundo, são necessárias abordagens terapêuticas eficazes e inovadoras para combater essa condição. Portanto, diversas abordagens são utilizadas para o tratamento do câncer de mama (Nascimento *et al.*, 2019).

A cirurgia é frequentemente a primeira linha de tratamento para o câncer de mama e desempenha um papel fundamental na remoção do tumor primário. As opções cirúrgicas incluem a mastectomia, na qual toda a mama é removida, e a lumpectomia (ou quadrantectomia), que envolve a remoção apenas do tumor e uma pequena porção do tecido circundante. Além disso, a cirurgia pode ser seguida pela

reconstrução mamária, oferecendo opções para restaurar a forma e a aparência da mama (Jomar *et al.*, 2023).

Por sua vez, a radioterapia é uma forma de tratamento que utiliza feixes de radiação de alta energia para destruir as células cancerígenas e reduzir o tamanho do tumor. Este tratamento é frequentemente utilizado após a cirurgia para eliminar quaisquer células cancerígenas remanescentes e reduzir o risco de recorrência. A radioterapia pode ser administrada externamente, através de uma máquina que direciona os feixes de radiação para a área afetada, ou internamente, por meio de implantes radioativos colocados diretamente no tecido mamário (Nascimento *et al.*, 2019).

A quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos para destruir as células cancerígenas em todo o corpo. Este tratamento é frequentemente administrado após a cirurgia para eliminar quaisquer células cancerígenas restantes e reduzir o risco de recorrência. A quimioterapia também pode ser usada antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor e facilitar a remoção. Embora a quimioterapia possa causar efeitos colaterais significativos, como náuseas, fadiga e perda de cabelo, os avanços na medicina têm levado ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e menos tóxicas (Jomar *et al.*, 2023).

A terapia-alvo é uma forma de tratamento que utiliza medicamentos específicos para atacar as células cancerígenas, visando proteínas ou moléculas específicas que estão envolvidas no crescimento e na disseminação do câncer. Esses medicamentos são projetados para serem mais seletivos e menos tóxicos do que a quimioterapia tradicional, proporcionando uma abordagem mais precisa e eficaz para o tratamento do câncer de mama. Alguns exemplos de terapias-alvo incluem inibidores de HER2, que são usados para tratar tumores que superexpressam o receptor HER2, e inibidores de CDK4/6, que visam enzimas envolvidas no ciclo celular (Boaretto *et al.*, 2023).

A imunoterapia é uma forma inovadora de tratamento que utiliza o sistema imunológico do próprio corpo para combater o câncer. Esta abordagem envolve o uso de medicamentos que estimulam o sistema imunológico a reconhecer e destruir as células cancerígenas. Embora a imunoterapia ainda esteja em fase de desenvolvimento para o câncer de mama, os resultados de estudos clínicos iniciais

são promissores, sugerindo que essa abordagem pode ser eficaz, especialmente em combinação com outras formas de tratamento (Pedro Júnior *et al.*, 2023).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O método utilizado para a confecção deste trabalho baseia-se em uma revisão da literatura, cuja modalidade empregada foi a pesquisa narrativa de caráter descritivo. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e MEDLINE. Os seguintes descritores foram utilizados na busca dos artigos: imunoterapia, tratamento do câncer e câncer de mama. Como critérios de inclusão, destacam-se os artigos publicados entre 2017 e 2024, trabalhos publicados em português ou inglês, textos disponíveis na íntegra e estudos dentro da temática proposta. Foram considerados inelegíveis os estudos fora do espaço temporal e aqueles que traziam respostas à pergunta norteadora da pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Tipos de Imunoterapias e Imunoterápicos no Câncer de Mama

A imunoterapia é uma abordagem moderna e promissora para o tratamento do câncer, que se baseia no fortalecimento ou na modificação do sistema imunológico para ajudar a combater as células cancerígenas. Existem vários métodos imunoterápicos utilizados para o tratamento do câncer de mama, os incluindo inibidores de *checkpoints* imunológicos, anticorpos monoclonais, terapia com células T modificadas (Células CAR-T) e imunomoduladores. Embora as vacinas contra o câncer de mama estejam ainda em fases iniciais de desenvolvimento, algumas vacinas experimentais visam estimular o sistema imunológico a reconhecer e atacar as células cancerígenas (Lustosa et al., 2024).

5.1.1 Inibidores de Checkpoints Imunológicos

Os inibidores de *checkpoint* imunológico são uma classe de medicamentos que têm revolucionado o tratamento de vários tipos de câncer, incluindo o câncer de mama. Esses medicamentos trabalham modulando a resposta do sistema

imunológico ao câncer, especialmente em casos de câncer de mama triplo negativo ou em subtipos que expressam PD-L1 (Heinhuis et al., 2019).

Os *checkpoints* imunológicos são mecanismos regulatórios essenciais que mantêm o sistema imunológico sob controle para evitar ataques a células saudáveis do próprio corpo. No entanto, em casos de câncer, as células tumorais podem explorar esses checkpoints para escapar da detecção e destruição pelo sistema imunológico. Desta forma, os inibidores de checkpoint imunológico agem bloqueando essas interações inibidoras entre as células imunes e as células cancerígenas, permitindo que o sistema imunológico ataque o tumor (Lustosa et al., 2024).

O PD-1 (proteína de morte celular programada 1) é um receptor expresso em células T, que regula a resposta imune. Sua interação com seu ligante, PD-L1, presente em células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, inibe a atividade das células T, permitindo que o câncer escape da resposta imunológica (Reis; Machado, 2020).

Os inibidores de PD-1, como o pembrolizumabe, ou de PD-L1, como o atezolizumabe, bloqueiam essa interação, reativando a função das células T para atacar as células cancerígenas. Em casos de câncer de mama, especialmente no subtipo triplo negativo, o uso de inibidores de PD-1/PD-L1 mostrou melhorias na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global dos pacientes (Freire, 2019).

Estudos recentes mostraram que a inclusão do inibidor de *checkpoint* imunológico pembrolizumabe no regime de tratamento com quimioterapia pode ser promissora, pois atua diretamente no aumento da taxa de resposta patológica completa e/ou melhora os resultados a longo prazo do câncer de mama triplo-negativo (CMTN), possui um mau prognóstico devido ao seu caráter agressivo. A taxa de resposta patológica completa é definida como a ausência de células tumorais invasivas no tecido mamário após o tratamento. Portanto, é frequentemente associada a melhores desfechos a longo prazo, incluindo maior sobrevida livre de doença (Deng et al., 2023).

Quando utilizado como monoterapia, o pembrolizumabe ainda não é recomendado para o CMTN, pois apresentou uma resposta modesta sem um aumento significativo na taxa de resposta global, e os benefícios foram observados apenas em um grupo restrito de pacientes. Em contraste, a combinação de

inibidores de *checkpoints* imunológicos com quimioterapia, demonstrou um sinergismo eficaz e desejado ao criar um microambiente tumoral inflamado que favorece a resposta à imunoterapia (Moreira *et al.*, 2024).

Outro grupo de inibidores de *checkpoints* imunológico utilizados no combate ao câncer de mama é representado pelos Inibidores de CTLA-4 (antígeno 4 citotóxico de linfócitos T). O CTLA-4 é outra proteína que regula negativamente a resposta imune, especialmente durante a ativação inicial das células T. Ao se ligar a moléculas coestimuladoras, como o CD80 ou CD86, o CTLA-4 limita a resposta imune. Inibidores de CTLA-4, como o ipilimumabe, bloqueiam essa interação, permitindo uma maior ativação das células T e, conseqüentemente, um ataque mais efetivo contra as células cancerígenas (Teixeira *et al.*, 2019).

5.1.2 Anticorpos Monoclonais

Após 25 anos da aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do primeiro anticorpo monoclonal (mAb) para tratamento de câncer (rituximabe), o uso desses fármacos biológicos já é uma realidade nos protocolos terapêuticos para essa doença. Estruturalmente, os mAbs podem ser categorizados em quatro tipos: murinos, quiméricos, humanizados e humanos. As três últimas categorias surgiram como resultado de modificações no processo de desenvolvimento para aumentar a semelhança dos mAbs com anticorpos humanos e, assim, minimizar os eventos adversos frequentemente associados aos mAbs totalmente murinos. Além disso, alguns anticorpos monoclonais são conjugados a medicamentos (ADC – *antibodies conjugated to drugs*) ou marcados com substâncias radioativas, desempenhando um papel relevante no diagnóstico e na terapia. Esses mAbs também auxiliam no direcionamento de fármacos citotóxicos diretamente para as células tumorais (Menezes *et al.*, 2014).

Os anticorpos monoclonais podem marcar as células cancerígenas para reconhecimento pelo sistema imunológico. Eles podem recrutar células imunes, como macrófagos e células natural killer (NK), para atacar e destruir as células tumorais. Desta forma, atuam como ativadores do sistema imunológico. Alguns anticorpos monoclonais podem se ligar a receptores de crescimento nas células cancerígenas, bloqueando sinais que promovem a proliferação celular. Por exemplo,

o trastuzumabe se liga ao receptor HER2, bloqueando seu sinal de crescimento em câncer de mama HER2-positivo (Zahavi; Weiner, 2020).

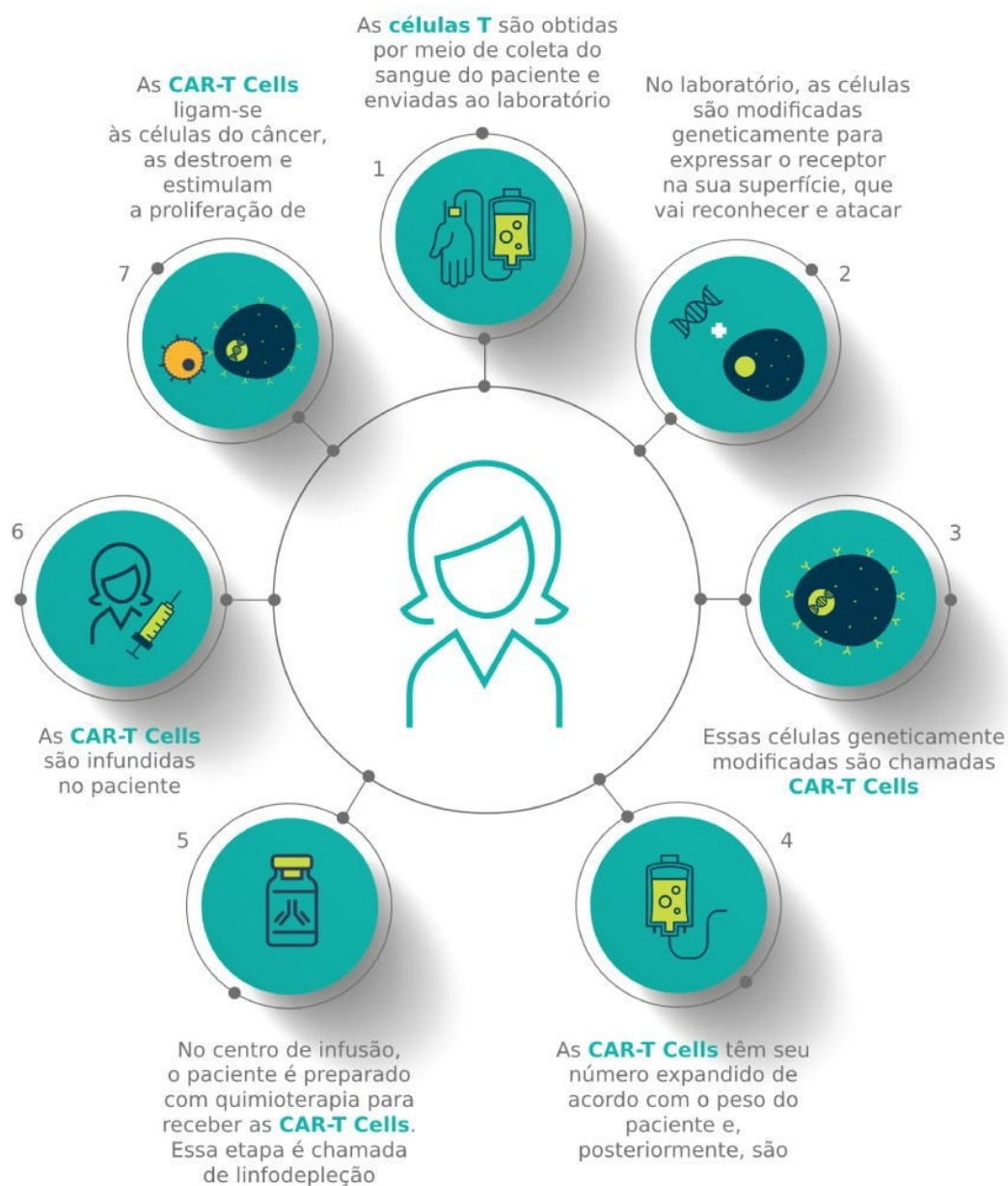
Embora não haja consenso absoluto sobre o mecanismo de ação do trastuzumabe, acredita-se que ele atue tanto na imunomodulação quanto na inibição do crescimento tumoral 2. No contexto de câncer de mama inicial, o trastuzumabe é indicado após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (Lustosa et al., 2024).

5.1.3 Células CAR-T

Outro tipo de imunoterapias disponível é a terapia de células CAR-T, também conhecidas como células T com receptor de antígeno quimérico. O sistema imunológico está constantemente procurando por células defeituosas para eliminá-las, e as células T desempenham esse papel, embora possam perder a capacidade de identificar células cancerosas devido às alterações genéticas do tumor. Assim, a terapia CAR-T foi desenvolvida para modificar as células T existentes no sangue do paciente, capacitando-as a eliminar o câncer sozinhas. O uso da terapia CAR-T em câncer de mama é um campo ainda em desenvolvimento e pesquisa (Tchou *et al.*, 2017).

Tal como ilustrado na figura 2, o processo começa com a coleta de sangue do paciente com tumor, que é levado ao laboratório para modificação. Lá, as células T são isoladas e recebem um pedaço de DNA com informações sobre o câncer que precisam destruir. Assim, as células T são modificadas geneticamente para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para um antígeno presente nas células tumorais. O CAR é uma proteína de fusão que inclui uma parte de reconhecimento de antígenos (geralmente um fragmento de anticorpo) e uma parte de sinalização que ativa as células T. Após avaliar a funcionalidade das células modificadas e confirmar que não apresentam defeitos, os profissionais as reintroduzem na corrente sanguínea do paciente. Dessa forma, as células modificadas são instruídas a liberar substâncias que induzem a apoptose das células cancerosas (Hong; Clubb; Chen, 2020).

Figura 2 – Processo de Imunoterapia por Células CAR-T.



Fonte: <https://gruponcoclinicas.com/cartcell>

O número de sessões necessárias varia de acordo com o caso do paciente e o tipo de câncer em questão, podendo ser suficiente apenas uma sessão, já que as células modificadas podem se multiplicar dentro do organismo e circular por até 10 anos após o tratamento (Voordeckers *et al.*, 2024).

5.2 Benefícios e Limitações da Imunoterapia

A imunoterapia tem trazido vários benefícios para o tratamento do câncer de mama. Pacientes tratadas com imunoterapia, especialmente quando combinada com outras terapias, têm demonstrado melhorias na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão. Além disso, o tratamento imunoterápico tem mostrado eficácia particularmente em subtipos agressivos de câncer de mama, como o câncer de mama triplo-negativo (CMTN) (Tavares *et al.*, 2021).

Outro aspecto importante da imunoterapia, é que ela pode promover uma resposta imune duradoura, potencialmente resultando em um controle prolongado do tumor mesmo após a interrupção do tratamento. Também, pacientes que respondem bem à imunoterapia podem apresentar uma redução nas taxas de recorrência do câncer (Vito *et al.*, 2021).

Quando combinada com quimioterapia, a imunoterapia pode criar um microambiente tumoral mais propício à resposta imunológica, aumentando a eficácia do tratamento. Ademais, comparada à quimioterapia tradicional, a imunoterapia geralmente apresenta um perfil de efeitos colaterais mais manejável, embora ainda existam riscos. O tratamento imunoterápico permite uma abordagem mais personalizada, já que pode ser direcionada a marcadores específicos expressos pelas células tumorais, aumentando a precisão do tratamento (Keenan; Tolaney, 2021). O quadro 1 resume os principais benefícios do uso da imunoterapia no tratamento do câncer de mama.

Quadro 1 – Benefícios da imunoterapia.

Aspectos	Descrição
Melhora da Sobrevida	Melhorias na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão.
Eficácia em Subtipos Agressivos	Eficácia em subtipos agressivos de câncer de mama
Resposta Imune Duradoura	resposta imune duradoura, potencialmente resultando em um controle prolongado do

	tumor
Redução de Recorrências	Pacientes que respondem bem à imunoterapia podem apresentar uma redução nas taxas de recorrência do câncer.
Efeito Sinérgico com Quimioterapia	Criação de um microambiente tumoral mais propício à resposta imunológica, quando combinada a quimioterapia
Menos Efeitos Colaterais	A imunoterapia geralmente possui um perfil de efeitos colaterais mais controlável

Fonte: Keenan; Tolaney, 2021.

Tal como mencionado, a imunoterapia tem se destacado como uma abordagem promissora no tratamento do câncer de mama, especialmente no subtipo triplo-negativo. No entanto, é importante reconhecer suas limitações. Alguns imunoterápicos baseiam-se na inibição de *checkpoints* imunológicos, como PD-1 e PD-L1. No entanto, a expressão desses biomarcadores é baixa em tumores de mama triplo-negativos, o que limita a eficácia da terapia (Reis; Machado, 2020).

Alguns tumores de mama triplo-negativos apresentam resistência intrínseca à imunoterapia. Mecanismos como a perda de antígenos tumorais ou a ativação de vias de escape imunológico podem comprometer a resposta. Além disso, a ativação do sistema imunológico pode levar a efeitos colaterais imunorrelacionados, como pneumonite, colite e hepatite. O manejo dessas toxicidades requer atenção especial. (Cortes et al., 2020).

A imunoterapia já está sendo amplamente utilizada e, aparentemente, sua aplicação se expandirá para outros tipos de câncer. No entanto, o alto custo pode resultar em uma despesa anual de centenas de milhares de dólares por paciente, tornando-se um fator limitante significativo para a disponibilização desses medicamentos no Brasil. Nos Estados Unidos, por exemplo, os custos anuais para tratamentos imunoterápicos podem facilmente ultrapassar \$100.000. Em sistemas de saúde públicos, como no Brasil, alguns tratamentos podem ser fornecidos gratuitamente ou com subsídios, mas a disponibilidade e o acesso podem variar (Oliveira; Gomide, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo apontam que a imunoterapia é um tratamento que fortalece o sistema imunológico, estimulando-o a reconhecer e atacar as células cancerígenas. Diferentemente da quimioterapia, que atua diretamente nas células tumorais, a imunoterapia busca aumentar a resposta imune do próprio corpo contra o câncer. Embora possa ser utilizada em diversos tipos de tumores, tem sido amplamente aplicada no tratamento do câncer de mama.

As principais estratégias imunoterápicas para o tratamento desse tipo de câncer incluem os inibidores de checkpoints imunológicos, os anticorpos monoclonais e as células CAR-T. Um dos maiores benefícios dessa abordagem é a promoção de uma resposta imune duradoura, que pode resultar em um controle prolongado do tumor mesmo após a interrupção do tratamento. Vale mencionar a importância de estudos que possam identificar os subtipos de câncer de mama mais adequados ao uso de imunoterápicos, bem como os aspectos epidemiológicos envolvidos.

REFERÊNCIAS

ACS. American Cancer Society. about breast cancer. 2019 Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8577.00.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2024.

ASSIS, M. D.; SANTOS, R. O. M. DOS.; MIGOWSKI, A. Detecção precoce do câncer de mama na mídia brasileira no Outubro Rosa. **Physis: Revista de saúde coletiva**, v. 30, n. 1, e300119, 2020.

BOARETTO, N. et al. Câncer: Uma revisão integrativa por estudantes de medicina. **Boletim do Curso de Medicina da UFSC**, v. 9, n. 2, 2023.

CORTES, J. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10265, p. 1817–1828, 5 dez. 2020.

COSTA, R. 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**, v. 6, n. 10, 2020.

DENG, H. et al. Neoadjuvant checkpoint blockade in combination with Chemotherapy in patients with tripe-negative breast cancer: exploratory analysis of real-world, multicenter data. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, p. 29–9, 2023

FRANCISCO, P. S. B. et al. Prevalência de diagnóstico e tipos de câncer em idosos: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, v.23, n.2, p. e200023, 2020.

FREIRE, D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. **Ciência e cultura**, v. 71, n. 4, p. 13-15, 2019.

GUIMARÃES, M. C. M. Atualização sobre o uso da imunoterapia no tratamento do Câncer. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 12101–12114, 2023.

HEINHUIS, K. M. et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 2, p. 219–235, fev. 2019.

HONG, M.; CLUBB, J. D.; CHEN, Y. Y. Engineering CAR-T Cells for NextGeneration Cancer Therapy. **Cancer Cell**, v. 38, n. 4, p. 473-488, 2020.

INCA-Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Câncer de mama**. Portal Gov.br Ministério da Saúde. 2022. Acesso em: 12/03/2024. Disponível em: Incidência — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br).

INCA – Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **O que é o Câncer**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 24 set. 2023.

JOMAR, R. T. et al. Fatores associados ao tempo para submissão ao primeiro tratamento do câncer de mama. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 7, 2023.

JÚNIOR, A. T. F. et al. Imunoterapia: uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 2, p. 148-155, 2020.

KEENAN, T. E, TOLANEY, Sara. M. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**. v.8, p. 1-11, 2020.

KUŞ, A. et al. Efeito do bloqueio paravertebral torácico na redução de seroma em cirurgia de mama – estudo randomizado controlado. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 70, n. 3, p. 215–219, 2020.

LOMBALDO, P. A.; OLIVEIRA, VT. F.; GEISLER, S. A. Detecção precoce do câncer de mama – revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, e24512541727, 2023.

ŁUKASIEWICZ, S. et al. Breast cancer epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies — an updated review. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4287, 2021.

LUSTOSA, A. et al. Imunoterapia no tratamento do câncer: avanços recentes e futuras direções na oncologia. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 813–820, 2024.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Human Anatomy & Physiology**. Global Edition. 12ª edição, Pearson, 2022.

MATOS, S. E. M., RABELO, M. R. G., PEIXOTO, M. C. Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 13320-13330, 2021.

MENEZES, J. T. de; THEISEN, M. C.; FLORES, V. da C.; FUMAGALLI, F. Fármacos Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: uma Perspectiva Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 70, n. 1, p. e–174462, 2024.

NASCIMENTO, A. S. et al. Principais tratamentos utilizados no combate ao câncer de mama: uma revisão de literatura. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 23, n. 3, p. 201–219, 2019.

NASCIMENTO, J. L.; FERREIRA, L. S.; AROUCHE, M. M. Uso de anticorpos monoclonais no tratamento de câncer de mama. **Revista de Estudos Multidisciplinares**, São Luís, v. 3, n. 3, 2023.

OLIVEIRA, B. A.; GOMIDE, L. M. M. Imunoterapia no tratamento do Câncer. **Revistas Publicadas FIJ-até 2022**, v. 1, n. 2, p. 89-100, 2020.

PEDRO JÚNIOR, J.; GOMES, J. P.; GAMA, J. M. B. M.; DE SALES, I. S. L.; SMIT, S. B. A.; DA SILVA, M. F.; SOUSA, T. da S.; DO NASCIMENTO, C. V. C.;

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. **Metodologia do trabalho científico: método e técnicas de pesquisa e do trabalho acadêmico**. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

REIS, A. P. D.; MACHADO, J. A. N. Immunotherapy and immune checkpoint inhibitors in cancer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, 2020.

REZENDE, L. F. de et al. Uso de anticorpos monoclonais no tratamento de câncer de mama. **J. Vasc. Bras.**, v. 22, e20220144, 2023.

RIBEIRO, M. L. C.; BARBOZA, C. M. S.; DE SÁ, L. F. R. 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.

RIGANTI, P. El tamizaje de cáncer de mama con mamografía reduce la mortalidad específica en mujeres de 40 a 48 años. **Evidencia, Actualizacion Em La práctica Ambulatoria**, v. 24, n. 1, e002110, 2021.

SANTANA, N. P.P; BORGES, A. R. Exames de imagem no rastreio e diagnóstico do câncer de mama: Ressonância Magnética das mamas em face da mamografia. **Psicologia e Saúde em Debate**, v. 1, n.1.p. 19-38, 2015.

SANTOS, D. V. et al. Estratégias para Prevenção do Seroma em Pacientes Submetidos ao Tratamento Cirúrgico do Câncer de Mama: Revisão Sistemática da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 70, n. 2, p. e-164616, 2024.

SARTORI, A. C. N.; BASSO, C. S. Câncer de mama: uma breve revisão de literatura. **Perspectiva, Erechim**, v. 43, p. 161, 2019.

TAVARES, D. F. et al. O estado da Arte da Imunoterapia no Tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo: Principais drogas, Associações, Mecanismo de Ação e Perspectivas Futuras. **Revista Brasileira de Cancerologia (RBC)**. v. 67, n.2, p.1-10, 2021.

TEIXEIRA, H. C. 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, 28 nov. 2019.

TEIXEIRA, L. A.; NETO, L. A. Câncer de mama no Brasil: medicina e saúde pública no século XX. **Saúde e Sociedade**, v. 29, n. 3, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/dtTQhvkW8hzw9mSRYTQCT9v/?lang=pt>. Acesso em 04 out. 2022.

TCHOU, J. et al. Safety and Efficacy of Intratumoral Injections of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Metastatic Breast Cancer. **Cancer Immunol**, v. 5, n. 12, p. 1152-1161, dec. 2017.

TORTORA, G. J. **Princípios de anatomia humana**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.

VITO, A. et al. Immune checkpoint blockade in triple negative breast cancer influenced by B cells through myeloid-derived suppressor cells. **Communications Biology**. p. 1-19. n.859, 2021.

VOORDECKERS, L. B.; BALESTRINI, L. G.; COSTA, P. N.; BOZ, N. W. Imunoterapia com células car-t como nova perspectiva de tratamento das neoplasias hematológicas. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 2666–2678, 2024.

YOSHIDA, A. SARIAN, L. O, ANDRADE, L. A. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. **FEMINA**, v. 47, n. 2, 105-92018, 2019.

ZAHAVI, D.; WEINER, L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. **Antibodies**, v. 9, n. 3, p. 34, 20 jul. 2020.