

TERAPIA ALVO PARA O CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Vitória Cristina Benevides¹

Raphael Carpinter Batista²

Leonardo de Figueiredo Vilela³

Resumo

O câncer de mama é uma patologia que acomete numerosamente as mulheres de todo o mundo. E dentre os subtipos moleculares encontrados, destaca-se a ¹superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2), esse receptor é extremamente importante para o controle da proliferação celular. Sua desregulação está diretamente relacionada a um mal prognóstico e a maior agressividade do tumor. No entanto, existem biofármacos, denominados anticorpos monoclonais, que vêm crescendo consideravelmente no mercado, pela sua alta especificidade, possuindo a capacidade de se ligar unicamente ao seu alvo, reduzindo os efeitos colaterais. Os anticorpos monoclonais humanizados pertuzumabe e trastuzumabe, além do inibidor de tirosina quinase, lapatinibe, são empregados terapêuticamente para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo, apresentando expressivos resultados. Ligam-se em diferentes locais do receptor do fator de crescimento, o que possibilita, muitas vezes, a combinação desses medicamentos, denominada terapia sinérgica. Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de apresentar as diferentes propostas terapêuticas que podem ser utilizadas para o carcinoma mamário HER2 positivo, além do mecanismo de ação de cada medicamento abordado, utilizando como metodologia a revisão bibliográfica de artigos publicados que apresentaram de forma relevante o tema abordado.

Palavras-chave: Trastuzumabe. Pertuzumabe. Lapatinibe. HER2. Câncer de mama. Terapia

TARGET THERAPY FOR HER2 POSITIVE BREAST CANCER

¹Graduada em Biomedicina pelo UGB/FERP.

²Graduado em Biomedicina pelo UGB/FERP.

³Doutor em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Abstract

Breast cancer is a disease that affects women all over the world. And among the molecular subtypes found, stands the overexpression of the epidermal growth factor receptor type of human 2 (HER2), this receptor is extremely important for the control of cell proliferation. Its deregulation is directly related to a bad prognosis and the largest tumor aggressiveness. However, there are biopharmaceuticals, called monoclonal antibodies, which have grown considerably in the market, due to its high specificity, possessing the ability to connect only to your target, reducing the side effects. Humanized monoclonal antibodies pertuzumab and trastuzumab, in addition to tyrosine kinase inhibitor, lapatinib, are used therapeutically to HER2-positive breast cancer, with significant results. They bind at different sites of the growth factor receptor, which often makes it possible to combine these drugs, called synergistic therapy. This work was developed with the aim of presenting the different therapeutic proposals that can be used for HER2 positive breast carcinoma, in addition to the mechanism of action of each drug addressed, using as methodology the bibliographic review of published articles that presented in a relevant way the theme addressed.

Keywords: Trastuzumab. Pertuzumab. Lapatinib. HER2. Breast cancer. Therapy.

Introdução

O câncer é uma patologia multifatorial caracterizada pela transformação de um tipo celular normal em uma célula tumoral, onde diversos fatores ambientais e genéticos estão associados a tal modificação celular. Os citados fatores são os responsáveis diretos em ocasionar uma lesão pré-cancerígena que, lentamente, pode progredir a um tumor maligno (WHO, 2018).

O câncer de mama é proveniente da multiplicação desordenada de células da mama desencadeada por modificações genéticas (INCA, 2014a), sendo a neoplasia maligna que atinge com maior frequência o sexo feminino em todo o mundo (HADDAD, 2010).

O Instituto Nacional do Câncer (2019) calculou 59.700 novos casos de câncer de mama para o Brasil, em 2019. Estudos apontam que de 15 a 20% dos tumores mamários apresentam amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico

humano do tipo 2 na superfície das células tumorais. (ARIAS *et al.*, 2017; HADDAD, 2010). Este receptor atua ativamente na multiplicação celular, contribuindo para a capacidade de metástase do tumor, levando a uma maior agressividade e progressão. O que torna importante discorrermos sobre os diferentes meios terapêuticos próprios para o variante HER-2 positivo, devido à sua significativa frequência, progressão e agressividade (ARIAS *et al.*, 2017; VIDAL *et al.*, 2018).

Atualmente, com o aumento da compreensão do câncer de mama, do seu mecanismo de ação e da vasta gama de seus variantes histológicos e moleculares, foi possível o surgimento de novos métodos terapêuticos altamente específicos, utilizando anticorpos monoclonais (INCA, 2019a; HADDAD, 2010; VIDAL *et al.*, 2018).

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas, provenientes de um único clone de um linfócito B, que interagem com apenas um sítio de determinado antígeno. São indicados para alguns tipos de câncer, como o de mama, devido a sua capacidade de minimizar os efeitos citotóxicos, gerados pelos tratamentos convencionais, graças à sua seletividade (VIDAL *et al.*, 2018).

Alguns medicamentos comercializados que utilizam anticorpos monoclonais e são aplicados ao câncer de mama, são os Trastuzumabe e o Pertuzumabe. Ambos têm como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e são anticorpos humanizados, apresentam uma pequena porção da sua estrutura derivada do camundongo, chamada de região hipervariável, e o restante da sua estrutura é humana. Além dos monoclonais, é utilizado também, um inibidor de tirosina quinase, o Lapatinibe (VIDAL *et al.*, 2018; AFONSO, 2015).

O trastuzumabe (TZB) é um anticorpo monoclonal empregado na terapia do câncer de mama dos pacientes que superexpressam receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), tendo a capacidade de desacelerar a progressão desse tipo de câncer (HADDAD, 2010; MATA; ÁLVARES, 2012; DORES *et al.*, 2013).

O anticorpo TZB apresenta características sinérgicas com outras drogas, o que torna-se possível administrá-lo durante um processo quimioterápico, potencializando seu efeito terapêutico, proporcionando uma linha de defesa

primária para os pacientes HER2 positivos (MCKEAGE; PERRY, 2002; CONITEC, 2017).

Já o Pertuzumabe, é um anticorpo monoclonal pertencente a uma classe de inibidores de dimerização, seu mecanismo consiste na ligação ao domínio II do receptor HER2, bloqueando seu sítio de interação, incapacitando a dimerização, ou seja, seu pareamento com outro receptor, apresentando uma competência de diminuição dos fatores de crescimento das células tumorais (AGUS *et al.*, 2005).

Utiliza-se também, o Lapatinibe, um inibidor de tirosina quinase que apresenta qualidades significativas na terapia alvo do câncer de mama. O receptor HER2 por ser uma proteína transmembranar, pode ser bloqueado tanto em domínio extracelular, quanto em domínio intracelular. Com isso, Lapatinibe apresenta seu mecanismo de ação na porção intracelular do receptor HER2, bloqueando-o, por se ligar diretamente à molécula trifosfato de adenosina (ATP), inibindo a atuação da tirosina quinase na molécula de ATP (AFONSO, 2015).

Este trabalho apresenta como principal objetivo, compreender o uso da terapia alvo para o tratamento de pacientes HER2 positivos. E como objetivos específicos, apresentar um tipo particular de câncer de mama, o HER2 positivo, descrever os diferentes anticorpos monoclonais que podem ser utilizados na terapia alvo desse tipo de câncer e definir os mecanismos de ação de cada proposta terapêutica apresentada, bem como suas aplicações.

Metodologia

Consiste em um trabalho descritivo de revisão bibliográfica. As fontes utilizadas para coleta de informações foram artigos, revistas eletrônicas, jornais científicos, além de endereços eletrônicos, todos publicados entre 2002 e 2020. Foram priorizadas fontes com data de publicação de 2010 em diante, correspondendo a 75,56% delas. Entretanto, foi relevante a utilização de datas inferiores para o embasamento teórico. Foram obtidas através do Google acadêmico, Pubmed, Scielo e por pesquisa direta no Google.

Foram utilizados como critérios de exclusão data de publicação inferior à 2002- 2019 e os meios que não apresentavam informações relevantes para o desenvolvimento do trabalho. Para a busca, foram empregadas palavras chaves como monoclonais, terapia alvo, HER-2 positivo, câncer de mama, Trastuzumabe, Pertuzumabe, Lapatinibe, monoclonal antibodies e breastcancer.

No total, foram consultadas 45 fontes, dentre elas 4 foram de sites eletrônicos, 7 revistas eletrônicas publicadas por órgãos públicos de saúde, 1 tese de doutorado, 3 dissertações de mestrado, 2 pareceres técnicos científicos e 28 artigos científicos publicados em jornais e revistas eletrônicas. Desses artigos, 17 são em língua vernácula e 11 em língua estrangeira.

Desenvolvimento

Câncer

O câncer é uma doença que acomete a população desde a antiguidade. É definido como o conjunto de patologias que compartilham o processo de mutação no material genético de um determinado tipo celular, seguida da sua multiplicação desordenada surgindo, assim, os tumores. É uma doença multifatorial, onde diversos fatores estão relacionados ao seu surgimento, chamados de fatores de risco, podemos citar o etilismo, tabagismo, alimentação inadequada e exposição à radiação (INCA, 2013; INCA, 2019a; TEIXEIRA; PORTO; NORONHA, 2012).

O processo de desenvolvimento de um tumor é chamado de carcinogênese ou oncogênese, sendo um processo lento, dependente da constante exposição aos fatores de risco. A carcinogênese pode ser dividida em três fases que englobam a etapa de iniciação, onde ocorre a modificação no material genético da célula e ela fica preparada para a segunda etapa, chamada de promoção, como consequência do contato frequente com esses fatores, a célula modificada passa a ser maligna. E, na última etapa, na fase de progressão, as células que foram modificadas e se

tornaram malignas, crescem rapidamente e desordenadamente, originando os tumores (INCA, 2019a; INCA, 2013).

Os tumores apresentam diferenciações de acordo com a capacidade de propagação das células tumorais para outros tecidos e órgãos, sendo então classificados em tumores malignos e benignos. Os tumores malignos possuem a competência necessária para disseminação de suas células tumorais a outros órgãos e tecidos, utilizando a circulação sanguínea proveniente do processo de formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) ou por via do sistema linfático, esse método de proliferação tumoral é denominado metástase. Já os tumores benignos são restritos a uma única massa tumoral, não são invasivos, seu grau de multiplicação celular é geralmente mais lento e não apresentam a capacidade de realizar metástase, no entanto, não são chamados de câncer (INCA, 2019b; INCA, 2013).

Cada tipo de câncer está diretamente relacionado aos vários tipos celulares presentes no organismo humano, podendo ser identificado como carcinomas, quando o tecido de iniciação tumoral se diz respeito ao epitélio, pele ou mucosas e sarcomas, quando o tecido atingido é o conjuntivo (osso, músculo, cartilagem) (INCA, 2019b).

Câncer de mama

O câncer de mama é uma doença resultante da multiplicação incontrolável de células da mama, as quais sofreram alteração no seu material genético e também possuem capacidade de se disseminar para outras partes do corpo. Sua causa é múltipla, onde diferentes fatores ambientais, genéticos e hormonais estão envolvidos (INCA, 2014a; INCA, 2014b; TIEZZI *et al.*, 2019).

O Instituto Nacional do Câncer (2019) calculou quase 60.000 casos para o ano de 2019, o que equivale a praticamente 30% dos cânceres que afetam as mulheres brasileiras. As regiões do país com maior incidência são a Sudeste, Sul, Centro-Oeste e Nordeste. E somente no ano de 2017 foram 16.927 mortes, sendo

203 do sexo masculino (INCA, 2019a; INCA, 2019b).

Atualmente, com o grande avanço da ciência, tornou-se possível consolidar pesquisas que têm por objetivo o entendimento das características celulares e moleculares normais, quanto suas anomalias e alterações dinâmicas no material genético, que influenciam diretamente na formação do câncer de mama (STRATTON; CAMPBELL; FUTREAL, 2009). As estruturas observadas e estudadas são conhecidas como genes, compostos formados por ácido desoxirribonucleico (DNA), e que constituem a formação dos cromossomos. No processo de transcrição os genes vão servir de modelo para a formação de uma molécula de mRNA que será utilizada como código na formação de determinada proteína, carregando a função propriamente dita do gene (DE MELLO-COELHO, V. ; HESS, K. L, 2005). A grande missão no campo oncogenômico é entender como a variação estrutural cromossômica e fatores epigenéticos estão ligados diretamente no acúmulo de mutações genômicas que contribuem diretamente no mau funcionamento das diretrizes de controle do crescimento e morte celular, refletindo no estabelecimento do carcinoma de mama (STRATTON; CAMPBELL; FUTREAL, 2009).

Essa neoplasia maligna apresenta diversidade histológica e molecular. Podendo se originar nos lóbulos e nos ductos mamários, mais frequentemente, sendo chamados de carcinoma lobular e ductal. Os tumores também podem ser classificados de acordo com sua delimitação no momento em que foram identificados por meio do diagnóstico. São chamados de infiltrantes, quando apresentam potencial metastático e *"in situ"* quando a massa tumoral apresenta delimitação. Sendo o carcinoma ductal infiltrante não especificado, a classe invasora mais incidente (INCA, 2014b; INCA, 2019c).

Em relação à classificação a nível molecular, pode ser feita por meio da técnica de imunohistoquímica, que mensura os receptores presentes tanto para hormônios femininos quanto para o fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2, identificando o perfil de expressão de proteínas. Apresentando a vantagem de ter um melhor custo, diante da escassez de recursos. E também pode ser realizado o microarranjo, sendo considerada a técnica padrão ouro para identificação do

subtipo molecular do tumor, pois permite a análise de expressão de milhares de genes simultaneamente. Por meio dessas técnicas, podemos classificá-los, molecularmente, em alguns subtipos: Luminal A, Luminal B, Superexpressão de HER2, Basaloide, normal like. E, foi relatado mais recentemente outro subtipo, chamado Claudin-low (INCA, 2019a; CIRQUEIRA *et al.*, 2011; DE MELLO-COELHO; HESS, 2005).

O Luminal A, em comparação aos outros subtipos, apresenta um prognóstico favorável e positividade para receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona, não apresentando o receptor HER2. Já o Luminal B, se difere por apresentar fenótipo positivo tanto para receptores de estrogênio, quanto para o receptor HER2. Outro subtipo, superexpressão de HER2, caracteriza-se por apresentar positividade apenas para o receptor HER2 e por possuir um dos piores prognósticos. Porém, apresenta uma resposta favorável, no que diz respeito a terapia alvo, utilizando anticorpos monoclonais, trazendo uma grande melhoria às respostas dos pacientes. O subtipo basaloide, apresenta negatividade para ambos receptores, hormonais e HER2. E possui muitos genes expressos nas células basais. Já o normal-like, também conhecido como mama-normal símile expressam genes comuns às células da mama, por isso sua denominação. E também genes de outros tipos celulares. O subtipo identificado mais recentemente é o claudin-low, que possui uma expressão, consideravelmente baixa, relacionada a genes de junção de adesão celulares (VIEIRA, *et al.*, 2007; CIRQUEIRA, *et al.*, 2011; DOS SANTOS; GOMES, 2017).

Apesar da elevada taxa de incidência, globalmente, o câncer de mama é descrito como uma neoplasia que apresenta, relativamente, um bom prognóstico, com um índice de mortalidade baixo. Contudo, esse índice varia de acordo com as condições de acesso aos cuidados de saúde populacional, com uma diferença considerável entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. O que vai afetar diretamente no prognóstico e na taxa de mortalidade está relacionado a um diagnóstico tardio, ao acesso da população às novas tecnologias de detecção e na implementação de novas terapias (TIEZZI *et al.*, 2019; SOUSA, *et al.*, 2019).

As técnicas para diagnóstico abrangem a mamografia, sendo um exame

recomendado para detecção de alterações na mama, antes de serem palpáveis através do exame clínico da mama (ECM). A ultrassonografia e a ressonância nuclear magnética também são capazes de identificar anormalidades. E o autoexame das mamas (AEM) também é muito importante, como uma forma das mulheres conhecerem seus corpos (INCA, 2014b; DA SILVA; RIUL, 2011). Para que seja possível uma detecção precoce de anormalidades na mama, o Instituto Nacional do Câncer aconselha que mulheres a partir dos 40 anos de idade realizem o exame clínico das mamas de forma anual. E a mamografia, com intervalo máximo de dois anos, para as mulheres que se encontram na faixa etária de 50 à 69 anos (INCA, 2004).

Em relação aos tratamentos para esse determinado tipo de câncer, eles podem ser classificados como tratamentos locais, quando atingem apenas a região onde se localiza o tumor, abrangem a cirurgia para remoção da massa tumoral e também a radioterapia. E existem os tratamentos sistêmicos que atingem todo o corpo. E englobam a quimioterapia, a terapia hormonal e também a terapia alvo, onde são utilizados anticorpos monoclonais (INCA, 2014b; INSTITUTO ONCOLOGIA, 2019).

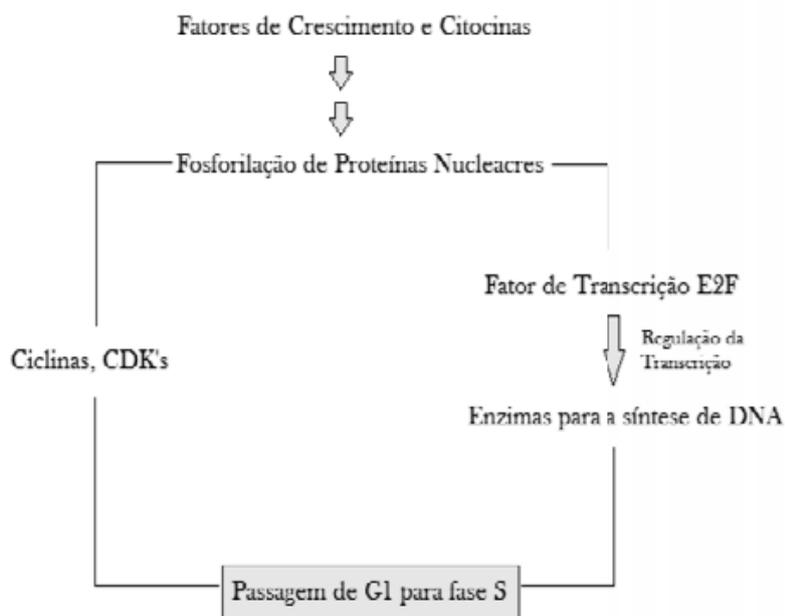
Fatores de crescimento epidérmicos humano

Os fatores de crescimento epidérmico (EGF) são um conjunto de macromoléculas formado por uma cadeia de aminoácidos. Tais biomoléculas estão diretamente relacionadas com diversas atividades celulares como o controle da proliferação e a regulação do ciclo celular. Atualmente, entendemos que os fatores de crescimento possuem a capacidade de atuar na membrana celular, através da interação com seus respectivos receptores, os receptores dos fatores de crescimento epidérmicos humano, sendo classificados como receptores tirosina-quinase (CASTRO; FIGUEIREDO, 2012; VIEIRA *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2014).

Essas biomoléculas trabalham na intervenção da fase G1 do ciclo celular, com capacidade de ativação da transcrição de genes que codificam ciclinas e quinases dependentes de ciclinas (CDK's), na construção ou desconstrução de

fatores de transcrição (E2F), que induzem a célula a iniciar a fase S do processo de reprodução celular, como exemplificado na figura 1 (VIEIRA *et al.*, 2011).

Figura 1. Esquema representativo do ciclo celular mediado por fatores de crescimento epidérmico.



Fonte: VIEIRA *et al.*, 2011.

A família de receptores dos fatores de crescimento epidérmicos abrangem quatro classes: HER1, HER2, HER3 e HER4. Ambos são receptores do tipo tirosina-quinase, ou seja, apresentam um domínio extracelular que se ligará com seu ligante específico, os fatores de crescimento, um domínio transmembranar e um domínio intracelular tirosina-quinase. São ativados após a interação com seu ligante extracelular, levando a formação de homodímeros ou heterodímeros. Esse processo leva a ativação do domínio intracelular, ocorrendo a fosforilação de resíduos de tirosina, culminando à uma cascata de reações intracelulares que podem ocasionar sua proliferação (SANCHES; SILVA, 2010; LEITE, *et al.*, 2012; FREITAS, 2008).

Há doenças que apresentam uma desarmonia nesses receptores, como é o caso do câncer de mama com superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2), correspondendo a uma significativa parte dos carcinomas mamários. Esses tumores apresentam um mau prognóstico, além de sua alta agressividade (HADDAD, 2010; LEITE, *et al.*, 2012).

Em condições fisiológicas, o epitélio da mama está em constante ciclo de proliferação, diferenciação e maturação celular. Os fatores de crescimento epidérmicos desempenham um papel fundamental nessa atividade, contribuindo para que esses eventos ocorram de maneira controlada e coordenada. Já em condições patológicas, os fatores de crescimento se tornam combustíveis ilimitados para a proliferação desordenada das células tumorais, impactando negativamente esse processo. Entretanto, existem moléculas utilizadas terapeuticamente que são capazes de se ligar especificamente a esses receptores, o inibidor de tirosina quinase, Lapatinibe e os anticorpos monoclonais Trastuzumabe e Pertuzumabe (SILVA *et al.*, 2008; CASTRO; FIGUEIREDO, 2012; LEITE *et al.*, 2012).

Anticorpos monoclonais

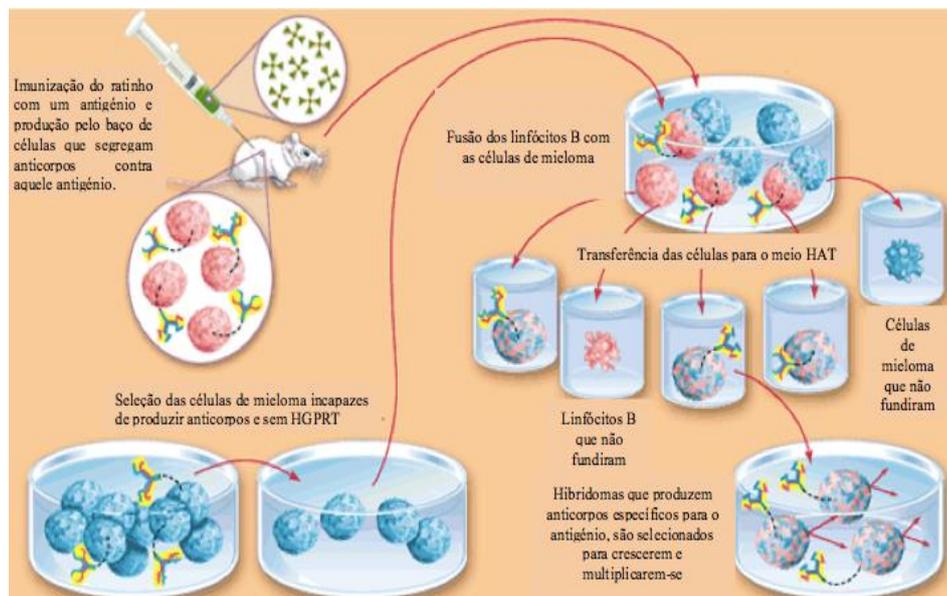
Os anticorpos são elementos pertencentes ao sistema imunológico, secretados por linfócitos B ativados, os plasmócitos, e de suma importância para eliminação de corpos estranhos do nosso organismo. Estruturalmente, são compostos por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas e ambas apresentam regiões constantes e variáveis. Sendo esta última a responsável pelo reconhecimento e especificidade ao antígeno. São divididos em cinco classes distintas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (CARVALHO, 2013; COSTA, 2015).

Os anticorpos referentes as respostas imune dos animais, são chamados de policlonais. Embora interajam especificamente com um determinado antígeno, existem diferentes anticorpos, provenientes de diversos clones de linfócitos B, que são capazes de reconhecer as diferentes partes daquele mesmo corpo estranho. No entanto, em 1975, cientistas descreveram a produção “*in vitro*” de anticorpos monoclonais, sendo elementos altamente específicos, derivados de apenas um

clone de linfócito B. São consideradas ferramentas fundamentais e que vêm trazendo mudanças significativas para o campo terapêutico (CARVALHO, 2013; BUSS *et al.*, 2012).

Esses anticorpos monoclonais foram produzidos artificialmente por meio da fusão de dois tipos celulares, os linfócitos B, que foram retirados do baço de camundongos que entraram em contato com o antígeno de interesse, e células de mieloma. Essas células não devem produzir anticorpos e a enzima hipoxantina-guanina fosforiltransferase (HGPRT). No final do processo de fusão só sobreviverão no meio os híbridos. O objetivo desse processo é levar à imortalização do linfócito B, aumentando seu tempo de vida. Os híbridos gerados são isolados em diferentes poços, selecionados e amplificados com o objetivo de produzir anticorpos monoclonais de forma contínua. Conforme representado na figura 2 (CARVALHO, 2013; COSTA, 2015; COELHO, 2014).

Figura 2. Esquema representativo da produção dos anticorpos monoclonais.

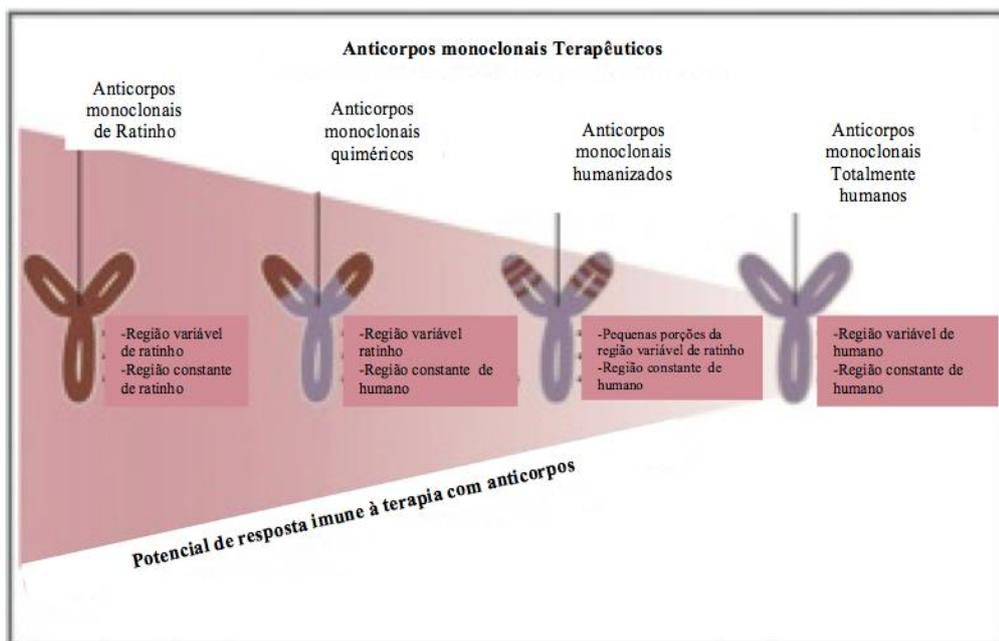


Fonte: COELHO, 2014.

Essas moléculas podem ser subdivididas de acordo com sua estrutura em murinos, quiméricos, humanizados e humanos. Os murinos são os anticorpos monoclonais que apresentam integralmente sua estrutura proveniente dos

camundongos. Apresentando-se como moléculas altamente imunogênicas para o organismo humano, levando a produção de anticorpos para sua eliminação. Com o objetivo de reduzir ao máximo essa resposta, os cientistas utilizaram a engenharia genética para recombinar as regiões do anticorpo, surgindo então as moléculas quiméricas que apresentam apenas a região variável derivada do camundongo. E as humanizadas que apresentam apenas a região hipervariável do animal e o restante da sua estrutura é humana. E há também os anticorpos monoclonais humanos que são aqueles que apresentam estrutura inteiramente humana. Conforme representados na figura 3 (VIDAL *et al.*, 2018; CARVALHO, 2013; COSTA, 2015).

Figura 3. Esquema ilustrativo da evolução dos anticorpos monoclonais terapêuticos.



Fonte: COELHO, 2014.

Terapia alvo utilizada para o câncer de mama HER2 positivo

Os anticorpos monoclonais são moléculas altamente seletivas, introduzidas no campo terapêutico pela sua capacidade de identificar, inativar ou destruir estruturas específicas, reduzindo os efeitos colaterais causados pelas terapias

tradicionais. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais terapêuticos iniciou-se nos anos 80. Em 1986, foi aprovado o primeiro anticorpo monoclonal utilizado para prevenção de rejeição de transplante renal, o Orthoclone OKT3. Desde então, seu uso vêm crescendo no campo terapêutico, tornando-se a classe dominante dentro do mercado biofarmacêutico. Sendo uma ferramenta de extrema importância para o tratamento de muitos tumores sólidos, como o de mama (BUSS *et al.*, 2012; SHARMA, 2020; VIDAL *et al.*, 2018; ECKER; JONES; LEVINE, 2015).

O câncer de mama HER2 positivo é conhecido por seu prognóstico ruim, sua alta agressividade e seu grande risco de ressurgimento e metástase. Correspondendo a uma parte significativa dos carcinomas mamários invasivos. No entanto, respondem muito bem à terapia alvo, onde são utilizadas drogas que têm como alvo a proteína transmembranar (HER-2), seja seu domínio intracelular ou extracelular (HADDAD, 2010; CIRQUEIRA *et al.*, 2011).

O desenvolvimento de medicamentos direcionados para o câncer de mama HER2 positivo, como trastuzumabe, pertuzumabe e lapatinibe trouxe um grande avanço para o tratamento de pacientes HER2 positivos, podendo ser utilizados tanto no estágio inicial quanto no metastático (SHARMA, 2020).

Trastuzumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado, produzido pelo laboratório Roche, por meio da engenharia genética. Possui como nome comercial, Herceptin®. Utilizado para o tratamento de pacientes que apresentam câncer de mama com superexpressão de HER2. Esse receptor, por ser uma proteína transmembranar, apresenta um sítio intracelular e outro extracelular. O Trastuzumabe, por sua vez, liga-se ao domínio extracelular, dificultando a ligação do fator de crescimento e impede que ocorram os efeitos causados por essa interação, como a sinalização intracelular para que a proliferação aconteça (HADDAD, 2010; CONITEC, 2017).

O Trastuzumabe pode ser utilizado na fase inicial da doença e na metastática de forma isolada ou combinada a outro tratamento. A associação de Trastuzumabe com a quimioterapia leva a uma melhoria na sobrevida dos pacientes e também no

avanço e ressurgimento da doença. Segundo estudos, o uso de trastuzumabe isolado após terapias padrões também é capaz de aumentar significativamente a sobrevida dos pacientes (DORES, *et al.*, 2013; HADDAD, 2010; LEITE, *et al.*, 2012; CONITEC, 2017).

No dia 25 de Julho de 2012, esse medicamento foi inserido no Sistema Único de Saúde (SUS) indicado para o tratamento de câncer de mama avançado quanto para o inicial, porém é necessária a comprovação da positividade da superexpressão de HER2 (CONASS, 2013).

Pertuzumabe

Um anticorpo monoclonal humanizado utilizado terapêuticamente para o câncer de mama HER2 positivo, pertencente à classe dos inibidores de dimerização. Foi registrado em 2013, com o nome comercial de Perjeta® (LAGO, L. R. G., 2015).

Seu mecanismo de ação consiste em se ligar seletivamente em uma porção extracelular do receptor HER2, o domínio de dimerização. Com isso, impede o pareamento desse receptor com os outros membros da família HER. Deste modo, ele bloqueia o processo de sinalização intracelular que foi iniciado com a ligação do fator de crescimento, podendo ocasionar a interrupção do crescimento celular e apoptose (LAGO, L. R.G., 2015; AGUS *et al.*, 2005).

O processo de dimerização compreende a capacidade do receptor de se parar com outro de sua família, formando homodímeros ou heterodímeros. No caso do fator de crescimento epidérmico humano (HER), esses receptores podem se ligar, formando homodímeros (HER-1-HER-1) e heterodímeros (HER-1-HER-2), o que inicia uma cascata de sinalizações à nível intracelular que participam diretamente na sobrevivência, crescimento e multiplicação celular (AGUS *et al.*, 2005).

Além de sua capacidade notória de anti-dimerização, Pertuzumabe se liga à um epítipo diferente do Trastuzumabe, o que torna possível uma terapia sinérgica, onde os medicamentos são utilizados em conjunto, pois apresentam

mecanismos de ação complementares, o que torna a terapia antitumor ainda mais eficaz. Estudos afirmam que a associação desses dois medicamentos aumenta a apoptose e parada do crescimento celular (TASHKIN *et al.*, 2008; VALABREGA, G.; MONTEMURRO, F.; AGLIETTA, M., 2007).

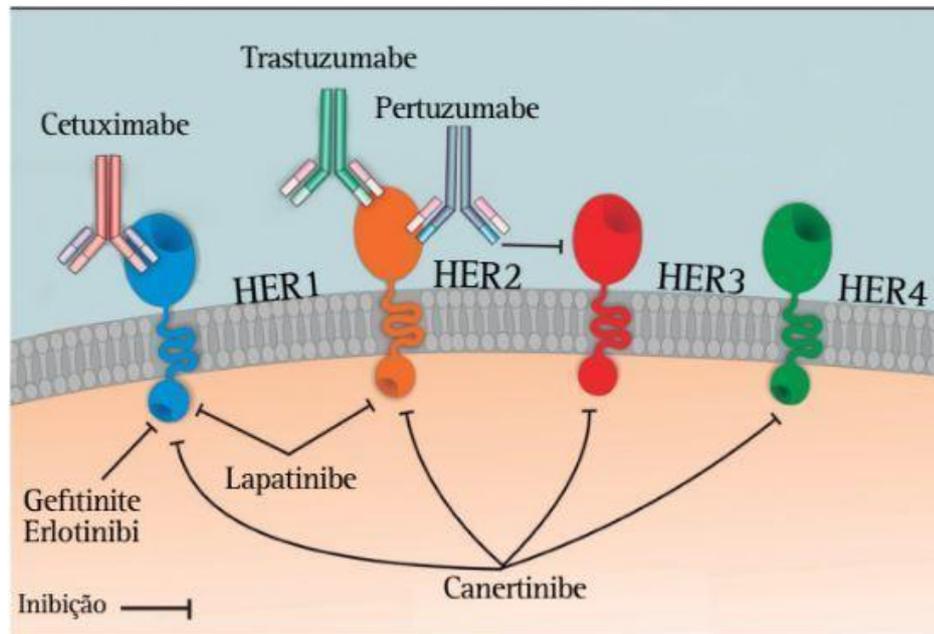
Lapatinibe

Lapatinibe é um medicamento com capacidade de inibir reversivelmente a atividade da tirosina quinase dos receptores HER1 e HER2. Foi aprovado pela agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA), em meados de março de 2007, e em 2009 no Brasil, com nome comercial Tykerb®. Sua produção e distribuição se dá pela empresa GlaxoSmithKline. Considerado um fármaco com uma estrutura molecular bem pequena que apresenta uma inovadora estratégia terapêutica no tratamento do câncer de mama (LEITE, *et al.*, 2012; AFONSO, 2015; MOY *et al.*, 2007).

Seu mecanismo de ação consiste em se unir à molécula de adenosina trifosfato (ATP), impedindo que ocorra sua ligação com a quinase, enzima responsável por fosforilar resíduos de tirosina, levando a uma cascata de sinalização intracelular, culminando na proliferação celular.

No entanto, diferentemente dos anticorpos monoclonais Pertuzumabe e Trastuzumabe que atuam no domínio extracelular do receptor HER2, o Lapatinibe possui atuação no domínio tirosina quinase, o domínio intracelular. Conforme representado na figura 4 (HADDAD, 2010; AFONSO, 2015; LEITE, *et al.*, 2012).

Figura 4. Esquema representativo do mecanismo de ação dos medicamentos.



Fonte: LEITE, *et al.*, 2012.

Considerações finais

O câncer de mama HER2 positivo representa uma significativa parte dos carcinomas mamários. Sendo extremamente válido o desenvolvimento de medicamentos utilizados como terapia alvo, agindo unicamente nos receptores do fator de crescimento do tipo 2, reduzindo assim os efeitos colaterais. Diferentemente das terapias convencionais sistêmicas, que têm ação sob todas as células do nosso corpo, sendo saudáveis ou não.

Além disso, cada medicamento apresenta seu mecanismo de ação e seu local de ação no receptor, tornando possível a combinação destes, potencializando seus efeitos. Podem também ser utilizados em diferentes estágios da doença, de forma isolada ou conjugada com outros medicamentos.

Referências

AFONSO, S. L. **Lapatinibe**: uso em mulheres com câncer de mama metastático: revisão sistemática. 2015. 110 f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2015.

AGUS, D. B. *et al.* Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 11, p. 2534–2543, 2005.

ARIAS, V. E. A. *et al.* Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 7, p. 566–574, 2017.

BUSS, N. A. P. S., *et al.* Monoclonal antibody therapeutics: history and future. **Currentopinion in pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 615-622, 2012.

CARVALHO, A. P. F. **Estudos clínicos e patentes de anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer**. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologias em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

CASTRO, S.; FIGUEIREDO, J. Fator de crescimento epidermal como mediador de sobrevivência e desenvolvimento folicular. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 36, n. 3, p. 148–157, 2012.

CIRQUEIRA, M. B., *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. **Feminina**, v. 39, n. 10, 2011.

COELHO, J. T. A. **Anticorpos monoclonais**. 2014. 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Fernando Pessoa, Porto, 2014.

CONASS. **Nota técnica: considerações sobre o medicamento Trastuzumabe**. p. 11, 2013. Disponível em: < <https://www.conass.org.br/nt-n1913-consideracoes-sobre-o-medicamento-trastuzumabe/>>. Acesso em 01 out. 2019.

CONITEC. **Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento**. Secretaria de Ciência, tecnologia e insumos estratégicos, p. 71, 2017. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Trastuzumabe_CA_MamaMetastatico_CP14_2017.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2020.

COSTA, D. M. A. **Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais**. 2015. 74f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015.

DA SILVA, P. A.; RIUL, S. S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, 2011.

DE MELLO-COELHO, V.; HESS, K. L. A conceptual and practical overview of cDNA microarray technology: Implications for basic and clinical sciences. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 10, p. 1543–1552, 2005.

DORES, H. *et al.* Detecção de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Trastuzumabe em Portadoras de Câncer de Mama. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 100, n. 4, 2013.

DOS SANTOS, M. G.N., GOMES, N. F. Superexpressão de HER-2 em carcinomas mamários femininos associada a lipidrafts e a lipogênese. **Nonocell News**, v. 4, n. 16, 2017.

ECKER, D. M.; JONES, S. D.; LEVINE, H. L. The therapeutic monoclonal antibody market. **mAbs**, v. 7, n. 1, p. 9–14, 2015.

FREITAS, C. S. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. **Revista brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 1, p. 79-86, 2008.

HADDAD, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **Femina**, v. 38, n. 2, 2010.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Controle de câncer de mama**: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2019.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O câncer e seus fatores de risco**: O que a educação pode evitar? 2 ed. Rev. atuali. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/o-cancer-e-seus-fatores-de-risco-o-que-educacao-pode-evitar>>. Acesso em: 24 out. 2019

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **A mulher e o câncer de mama no Brasil**. 3 ed. Rev.atuali. 46p, 2014a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//catalogo-expo-mama-3a-ed-2018.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2019.

INCA, Instituto nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer de mama: é preciso falar disso**. Rio de Janeiro: Inca, 2014b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/cartilha-cancer-de-mama-vamos-falar-sobre-isso2014.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2019

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. 85 p, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_c_a_mama_brasil_2019.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2019.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer**, 2019b. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 28 nov. 2019.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tipos de câncer: Câncer de mama**, 2019c. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 24 out. 2019.

Instituto Oncoguia. **Tratamentos do Câncer de Mama**, 2019. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/15/12/>>. Acesso em: 10 dez. 2019.

LAGO, L. R. G. **Pertuzumabe para o tratamento de câncer de mama metastático HER-2 positivo**. 2015. 43f. Parecer técnico-científico (curso de especialização) - Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2015.

LEITE, C. A. V. G. *et al.* Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. **Rev. Bras. de Oncol. Clín.**, v. 8, n. 29, p. 130-142, 2012.

MATA, A. ÁLVARES, J. **Parecer técnico-científico: Eficácia e segurança de trastuzumabe no tratamento de câncer de mama**. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, Faculdade de Farmácia UFMG, 2012.

MCKEAGE, K.; PERRY, C. M. Trastuzumab: A review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. **Drugs**, v. 62, n. 1, p. 209–243, 2002.

MOY, B. *et al.* Lapatinib. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2007.

SANCHES, S. M.; SILVA, J. M. A. Interação entre especialidades: miocardiopatia dilatada e neoplasia de mama HER2 positiva. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 1, p. e11-e15, 2010.

SANTOS, T. P., *et al.* Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumabe no Hospital de Base de Brasília. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 10, n. 36, 2014.

SHARMA, P. Major strides in HER2 blockade for metastatic breast cancer. **New England Journal of Medicine**, 2020.

SILVA, D. C. B. *et al.* Uso de fatores de crescimento epidérmico e estimulador de colônias de granulócitos na prevenção e tratamento da enterocolite necrosante no recém-nascido. **Revista Paulista de Pediatria**, 2008.

SOUSA, M. M. T., *et al.* Acesso ao tratamento da mulher com câncer de mama. **Saúde Debate**, v. 43, n. 122, p. 727–741, 2019.

STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. The câncer genome. **Nature**, v. 458, n. 7239, p. 719–724, 2009.

TEIXEIRA, L. A.; PORTO, M. A.; NORONHA, C. P. O câncer no Brasil: passado e presente. **Outras Letras**, p.180, 2012.

TASHKIN, D. P. *et al.* Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. **New England Journal Medicine**, v. 359, p. 1543–1554, 2008.

TIEZZI, D. G. *et al.* Cenário atual no rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Revista brasileira de ginecologia e obstetricia** : Revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia, v. 41, n. 11, p. 633–635, 2019.

VALABREGA, G.; MONTEMURRO, F.; AGLIETTA, M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. **Annals of oncology**, v. 18, n. 6, p. 977-984, 2007.

VIDAL, T. J. *et al.* O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 12, 2018.

VIEIRA, D. S. C., DUFLOTH, R. M., SCHMITT, F. C. L., ZEFERINO, L. C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n.1, 2007.

VIEIRA, A. C. Q. M., *et al.* Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceútica para o cuidado antienvhecimento. **Rev. Bras. Farm**, v. 92, n. 3, p. 80–89, 2011.

World Health Organization (WHO). **Cancer**, 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 14 dez. 2019.