

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA IMUNOTERAPIA DO CANCRO

Trabalho submetido por

SAMIR BENABOURA

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA IMUNOTERAPIA DO CANCRO

Trabalho submetido por

SAMIR BENABOURA

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof.^a-Doutora GUILHERMINA M. MOUTINHO

fevereiro de 2024

AGRADECIMENTOS

É com profunda emoção e gratidão que dedico esta monografia à memória da minha querida mãe, que nos deixou em decorrência da Covid-19 em 2021, e ao meu amado pai, que partiu em 2018. Agradeço-lhes pelo afeto inesgotável e pelos inestimáveis conselhos que sempre foram fonte de inspiração.

O meu agradecimento vai para a minha orientadora de monografia, Prof^a. Doutora. Guilhermina Moutinho, pela sua constante disponibilidade e pela proximidade e simplicidade com que interagiu comigo ao longo deste trabalho.

Para as Prof^{as}. Doutoradas Patrícia Cavaco Silva, Ana Isabel Fernandes, Ana Clara Ribeiro, Maria Deolinda Auxtero e Dra. Clara Carneiro Veríssimo, agradeço a ajuda e conselhos constantes.

À minha família, gostaria de começar por expressar minha sincera gratidão e apreço à minha esposa “Nawal” e aos nossos queridos filhos “Abdelhak, Hadil, Sami e Lydia” pelas incansáveis demonstrações de amor, paciência e apoio incondicional. Agradeço também aos meus irmãos e irmãs pelo constante apoio agradeço com todo o meu coração.

Por último agradeço aos meus colegas de trabalho e de estudo, pela troca de experiências e pela amizade que enriqueceu este percurso, por todos os momentos e por toda ajuda e apoio incansáveis.

A todos, muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A utilização de anticorpos monoclonais (ACm) na imunoterapia do cancro da mama apresenta-se como um avanço significativo na procura de tratamentos mais específicos e eficazes.

Objetivos: O principal objetivo desta monografia é compreender e evidenciar a eficácia e segurança da imunoterapia contra cancro com ACm. Dada a extensão do tema, decidiu-se focar a atenção no cancro da mama, com subtipo HER2-positivo (HER+). A pesquisa explora como os ACm, ao direcionarem as células cancerígenas e pouparem os tecidos saudáveis, representam uma mudança paradigmática nas estratégias terapêuticas.

Material e Métodos: A revisão bibliográfica baseou-se em uma análise exaustiva dos fundamentos teóricos, mecanismos de ação e estudos clínicos relacionados com os ACm na imunoterapia do cancro da mama. Utilizando métodos de pesquisa bibliográfica e documental, foram revisadas publicações científicas e ensaios clínicos para obter uma compreensão abrangente do estado atual e perspectivas futuras desta terapia.

Resultados: Os ACm, como trastuzumab e pertuzumab, têm sido eficazes no tratamento do cancro da mama HER2+, proporcionando melhorias significativas nos resultados de sobrevivência. Além disso, a introdução de conjugados anticorpo-fármaco (ADC), como T-DM1 e T-DXd, oferece opções mais direcionadas e eficazes para pacientes com cancro da mama HER2+ que receberam tratamentos anteriores. Os ensaios clínicos em andamento investigam ativamente a eficácia dos ACm e possíveis combinações terapêuticas, fornecendo informações valiosas sobre abordagens inovadoras no tratamento do cancro.

Conclusões: Apesar dos avanços, desafios na imunoterapia do cancro da mama com ACm persistem, incluindo resistência, efeitos adversos e questões econômicas. A pesquisa contínua e a inovação são cruciais para aprimorar terapias e desenvolver novas abordagens. A imunoterapia com ACm oferece promessas, beneficiando-se de avanços tecnológicos e compreensão do microambiente tumoral, porém, é fundamental decifrar resistências e explorar terapias combinadas para maximizar seu potencial.

Palavras-chave: Immunotherapy; Monoclonal Antibodies (mAb); Breast Cancer HER2+; Clinical Studies

ABSTRACT

Introduction: The use of monoclonal antibodies (mAbs) in breast cancer immunotherapy represents a significant advancement in the search for more specific and effective treatments.

Objectives: The main objective of this monograph is to understand and demonstrate the efficacy and safety of immunotherapy against cancer with mAbs. Given the extent of the topic, it was decided to focus attention on breast cancer, specifically the HER2-positive (HER+) subtype. The research explores how mAbs, by targeting cancer cells and sparing healthy tissues, represent a paradigm shift in therapeutic strategies.

Material and Methods: The literature review was based on a comprehensive analysis of theoretical foundations, mechanisms of action, and clinical studies related to mAbs in breast cancer immunotherapy. Using bibliographic and documentary research methods, scientific publications and clinical trials were reviewed to gain a comprehensive understanding of the current state and future prospects of this therapy.

Results: mAbs such as trastuzumab and pertuzumab have been effective in treating HER2+ breast cancer, providing significant improvements in survival outcomes. Additionally, the introduction of antibody-drug conjugates (ADCs) such as T-DM1 and T-DXd offers more targeted and effective options for patients with HER2+ breast cancer who have received previous treatments. Ongoing clinical trials actively investigate the efficacy of mAbs and potential therapeutic combinations, providing valuable information on innovative approaches to cancer treatment.

Conclusions: Despite advancements, challenges in breast cancer immunotherapy with mAbs persist, including resistance, adverse effects, and economic considerations. Continuous research and innovation are crucial to improving therapies and developing new approaches. Immunotherapy with mAbs holds promise, benefiting from technological advances and understanding of the tumor microenvironment, but deciphering resistance and exploring combination therapies are essential to maximize its potential.

Keywords: Immunotherapy; Monoclonal Antibodies (mAb); Breast Cancer HER2+; Clinical Studies

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO.....	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE GERAL	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS	11
I. INTRODUÇÃO.....	13
II. OBJETIVOS	17
III. METODOLOGIA.....	19
IV. O CANCRO	21
4.1. Caracterização do Cancro	22
4.2 Classificação / Tipos de cancro.....	24
4.3. Cancro da mama	25
4.3.1. Classificações do cancro da mama	26
4.3.2. Cancro da mama HER2 +	31
4.3.3 Epidemiologia do Cancro da Mama	32
4.3.4 Fatores de Risco do cancro da mama	33

4.3.5. Sinais e Sintomas	37
4.3.6. Terapêutica do cancro de mama.....	39
V. OS ANTICORPOS MONOCLONAIS (ACm)	41
5.1. Mecanismos de Ação dos Anticorpos Monoclonais	45
5.2. A Interação dos ACm com o biomarcador HER2+.....	47
5.3. Modulação da Resposta Imune	50
5.4. Cancro da mama HER2+ e o seu Tratamento com ACm	51
5.5. Ensaio Clínicos e Resultados	55
5.5.1. ACm Recombinantes	55
5.5.2. Anticorpos Conjugados.....	60
5.6. Desafios e Limitações da Utilização de Anticorpos Monoclonais	67
5.7. Impacto Económico da Imunoterapia com ACm no Cancro da Mama ...	69
VI. CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura anatomia da mama.....	27
Figura 2: Tipos de cancro de mama.....	29
Figura 3: O cancro de mama com mutação genética.....	35
Figura 4: Sinais e sintomas a ter em consideração no cancro da mama.....	37
Figura 5: Imagem do artigo de Köhler e Milstein que foi publicado na revista Nature no dia 01 agosto 1975.....	41
Figura 6: Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais.....	43
Figura 7: Evolução dos anticorpos monoclonais e relação com o respetivo potencial de imunogenicidade do hospedeiro.....	45
Figura 8: Evolução do HER 2 como biomarcador.....	47
Figura 9: Resumo do mecanismo de ação dos anticorpos anti-HER2 trastuzumab e 2C4.....	48
Figura 10: Mecanismos moleculares de inibição do recetor HER2 do trastuzumab e pertuzumab.....	49
Figura 11: aprovação de terapêutica anti HER2.....	52
Figura 12: Grupos de tratamento no ensaio CLEOPATRA.....	57
Figura 13: Grupos de tratamento do ensaio clínico NEOSPHERE.....	58
Figura 14: Esquema dos grupos terapêuticos e ordem dos tratamentos respetivos ao ensaio clínico TRYPHAENA.....	59
Figura 15: Desenho do Estudo EMILIA.....	62
Figura 16: Desenho do estudo DESTINY-Breast03.....	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do cancro de mama... 33

LISTA DE ABREVIATURAS

AC: Anticorpo(s)

ACb: Anticorpos Biespecíficos

ACm: Anticorpos Monoclonais

ADC: Conjugados Anticorpo

ADCP: Fagocitose Celular Dependente de Anticorpos

CAD: Detecção Assistida por Computador

CDC: Citotoxicidade Dependente do Complemento

CCDA: Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

CDIS: Carcinoma Ductal *In Situ*

CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona

EBRT: Radioterapia de Feixe Externo

EGFR: Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

ERK: Sinal Extracelular

Fc: Fragmento cristalizável

FDA: Food and Drug Administration

Fab: Fragmento de ligação ao antígeno

GTPase: Guanosina Trifosfatase

HAMA: Anticorpos Humanos Anti-Murinos

HERA: Herceptin Adjuvante

HER2: Recetor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

ILC: Cancro da Mama Lobular Invasivo

MAC: Complexo de Ataque à Membrana

MRI: Ressonância Magnética

NK: Natural killer

OMS: Organização Mundial de Saúde

ORR: Taxa De Resposta Objetiva

PFS: Sobrevivência Livre de Progressão

PI3K: Fosfo-inositol 3-Quinase

RMN: Ressonância Magnética

SG: Sobrevida Global

SI: Sistema Imunitário

SLD: Sobrevida Livre De Doença

SNC: Sistema Nervoso Central

T-DXd: Trastuzumab deruxtecano

T-DM1: Trastuzumab emtansina

I. INTRODUÇÃO

A imunoterapia com anticorpos monoclonais (ACm) é um tipo de imunoterapia contra o cancro que envolve o uso de anticorpos (AC) específicos para determinados epítomos específicas existentes na superfície das células cancerígenas. Esses AC podem matar diretamente as células cancerígenas ou ativar o sistema imunológico para destruí-las. Adicionalmente, para aumentar o sucesso da imunoterapia contra o cancro, é possível combinar a imunoterapia contra o cancro com outros tratamentos tumorais. (Chen et al., 2020).

Os ACm, entidades sintéticas concebidas para imitar a capacidade inata do sistema imunitário (SI), ocupam um papel central nesta abordagem terapêutica, oferecendo uma precisão direcionada na luta contra o cancro. Inicialmente, a presente monografia teve como objetivo fazer uma reflexão sobre o uso de ACm na imunoterapia de cancro em geral. No entanto, devido à abrangência do tema, decidiu-se limitar a pesquisa aos ACm utilizados no tratamento do cancro da mama mais invasivo HER2+, explorando seu mecanismo de ação, limitações da utilização, aplicabilidade, eficácia e contribuição para avanços terapêuticos.

O cancro da mama é uma doença heterogênea que exige abordagens adaptadas. O trastuzumab, um ACm pioneiro que visa o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), revolucionou o tratamento do cancro da mama HER2+, com melhorias documentadas nos resultados e nas taxas de sobrevivência dos pacientes (Hanna, 2021). Em complemento, o pertuzumab, outro ACm também direcionado para o HER2, combina-se sinergicamente com o trastuzumab e a quimioterapia, oferecendo uma estratégia terapêutica mais eficaz (Martinez-Garcia et al., 2020). Além disso, o advento dos conjugados anticorpo-fármaco (ADC), representa uma abordagem inovadora na terapia do cancro da mama, proporcionando um tratamento potente direcionado às células cancerígenas, minimizando os danos colaterais nos tecidos saudáveis (swin et al., 2023).

Expandindo o nosso olhar para além dos ACm estabelecidos, os esforços de investigação em curso exploram novos alvos e AC, enriquecendo o arsenal imunoterapêutico para o cancro da mama. Os anticorpos biespecíficos (ACb), concebidos para se ligarem simultaneamente a dois alvos diferentes, são promissores no reforço das respostas imunitárias contra as células cancerígenas (Segal et al., 2019).

Simultaneamente, os inibidores do ponto de controlo imunitário, como o pembrolizumab e o atezolizumab, estão a ser investigados pelo seu potencial para ultrapassar a imunossupressão induzida pelo cancro (Emens, 2018).

Ao navegar pelas complexidades do tratamento do cancro da mama, confrontamos com desafios relacionados com as respostas individuais dos doentes, a emergência de mecanismos de resistência e a necessidade imperativa de biomarcadores preditivos. Torna-se imperativa uma abordagem matizada e personalizada, enfatizando a interação simbiótica entre o microambiente tumoral e o SI (Garicochea et al., 2022).

No panorama clínico atual, os ensaios em curso moldam a trajetória da imunoterapia no cancro da mama. As terapias combinadas que envolvem ACm, inibidores do ponto de controlo imunitário e quimioterapia tradicional estão a ser analisadas, impulsionadas por uma melhor compreensão das complexidades moleculares dos subtipos de cancro da mama facilitada pela caracterização genómica (Verma, 2021). À medida que olhamos para o futuro, o horizonte da imunoterapia no cancro da mama apresenta perspectivas interessantes. A integração da imunoterapia em protocolos de tratamento padrão e a expansão da sua aplicabilidade em diversos subtipos de cancro da mama continua a ser uma área dinâmica de investigação. Em suma, esta monografia sintetiza a mudança transformadora provocada pela imunoterapia, particularmente através dos ACm, no panorama do tratamento do cancro da mama.

Esta monografia está estruturada em torno de temas cruciais na investigação do cancro e terapias associadas, seguindo um índice detalhado. O Capítulo II apresenta os objetivos que nortearam este estudo, destacando as metas específicas que orientaram a revisão bibliográfica. A metodologia, abordada no Capítulo III, descreve os procedimentos adotados para atingir os objetivos propostos, incluindo a recolha e análise de dados. O capítulo IV incide sobre o cancro, subdividido em diferentes secções, começando pela caracterização geral do cancro (4.1) e aprofundando a classificação e os tipos de cancro (4.2). Seguidamente, é abordado o cancro da mama (4.3), abordando a sua classificação específica (4.3.1), as variantes como o cancro da mama HER2+ (4.3.2), a sua epidemiologia (4.3.3), os fatores de risco (4.3.4), os sinais e sintomas (4.3.5) e as opções terapêuticas disponíveis (4.3.6). No capítulo V, o enfoque é dado aos ACm, começando por explorar os mecanismos de ação destas terapêuticas (5.1).

Em seguida, é analisada em pormenor a interação específica dos ACm com o HER2+ (5.2), seguida da modulação da resposta imunitária (5.3). O capítulo prossegue com as terapias contra o cancro HER2+ com ACm (5.4). A secção seguinte (5.5) aborda os ensaios clínicos e os resultados, incluindo uma discussão sobre os ACm recombinantes e os ADC. Posteriormente, são explorados os desafios e as limitações associados à utilização de ACm (5.6) e o impacto económico da imunoterapia com estas moléculas no cancro da mama (5.7).

A monografia termina no Capítulo VI, com a conclusão, onde são mencionados os principais resultados e conclusões. Além disso, são apresentadas considerações finais, apontando para possíveis direções de investigação futuras. Esta estrutura proporciona uma abordagem abrangente e fundamentada, contribuindo para uma compreensão aprofundada do cancro da mama e das terapias com ACm, bem como para um progresso contínuo neste campo crucial da investigação médica.

II. OBJETIVOS

De acordo com Fortin (2009), o objetivo principal serve como a base orientadora de toda a investigação, definindo a ideia central do trabalho a ser realizado. Neste contexto, para o presente estudo, o objetivo geral consistiu em:

- desenvolver uma revisão bibliográfica que evidenciasse as aplicações, eficácia e contribuições dos ACm na terapia do cancro, com foco particular nos ACm contra o cancro da mama, fornecendo informações atualizadas e sistematizadas para cumprir o objetivo proposto.

Os objetivos específicos estão associados aos resultados que se pretendem alcançar através de uma pesquisa bibliográfica e um trabalho de investigação mais profundo e detalhado (Fortin, 2009). Assim, os objetivos estratégicos foram os seguintes:

- i. Rever os fundamentos teóricos da imunoterapia no contexto do cancro;
- ii. Analisar os ACm na imunoterapia do cancro da mama;
- iii. Examinar estudos clínicos e resultados com ACm no cancro da mama;
- iv. Avaliar os mecanismos de resistência e os desafios na imunoterapia do cancro com ACm;
- v. Explorar as perspectivas futuras e os desenvolvimentos tecnológicos na imunoterapia do cancro da mama.

III. METODOLOGIA

Tendo em conta os objetivos da monografia acima mencionados, o estudo da literatura desenvolvido baseou-se numa extensa pesquisa bibliográfica a partir da qual se fez a seleção de artigos indexados que abordassem temas relacionados com o uso de ACm na imunoterapia de cancro. Neste contexto, este texto descreverá em pormenor a abordagem utilizada, destacando o período de pesquisa, as fontes consultadas e as bases de dados exploradas.

A pesquisa bibliográfica é uma ferramenta essencial para a investigação teórica, permitindo a análise crítica de um vasto leque de fontes especializadas (Fortin, 2009). Considerando o tema específico da imunoterapia no contexto do cancro da mama, o acesso à literatura consolidada e recente é fundamental para uma compreensão abrangente e atualizada do tema.

O período de pesquisa estendeu-se de 1 de julho de 2023 a 31 de janeiro de 2024, com o objetivo de captar as contribuições mais recentes (últimos 10 anos) e relevantes disponíveis na literatura científica. Este intervalo de tempo, 2014-2024, garante a inclusão de descobertas e avanços tecnológicos significativos que possam ter ocorrido até à data da pesquisa.

Para a realização desta pesquisa, foram exploradas diversas fontes, incluindo livros, monografias e artigos científicos. A pluralidade de fontes permitiu uma abordagem abrangente do tema, incorporando perspetivas académicas e clínicas sobre a imunoterapia no tratamento específico do cancro da mama.

A principal estratégia adotada foi a consulta de bases de dados especializadas, reconhecidas pela sua relevância na área da saúde e da oncologia. A PubMed, conhecida pela sua amplitude de artigos científicos na área da medicina, foi a principal fonte de recolha de informação relevante. A Cochrane, conhecida pelas suas revisões sistemáticas, contribuiu para a análise crítica de estudos e ensaios clínicos. A Elsevier, uma plataforma de publicação científica, e o Google Scholar, um motor de busca académico, também foram explorados para garantir uma visão abrangente e multifacetada do tema.

A seleção criteriosa de palavras-chave, como "immunotheray", " cancer " " breast cancer ", " monoclonal antibody ", " treatement " e suas combinações, otimizou a pesquisa, direcionando-a para estudos relevantes para o tema em questão. A triagem inicial dos títulos e resumos permitiu identificar artigos potencialmente relevantes, que foram depois sujeitos a uma análise mais aprofundada.

Em suma, a metodologia adotada para esta monografia baseou-se numa pesquisa bibliográfica intensiva, abrangendo uma variedade de fontes e utilizando bases de dados especializadas. A escolha criteriosa do período de pesquisa e a aplicação de critérios de seleção rigorosos visaram garantir a qualidade e a atualidade da informação recolhida, fornecendo uma base sólida para a análise teórica da imunoterapia aplicada ao cancro da mama.

IV. O CANCRO

As doenças oncológicas, conhecidas no léxico geral como cancro, dizem respeito a um grupo de doenças que partilham alterações na regulação da multiplicação celular (Platanias et al., 2021). Esta doença – o cancro – tem um grande impacto na vida da maior parte dos indivíduos, quer de forma direta ou indireta. Direta quando é o próprio a ter cancro, indireta quando um familiar ou amigo próximo tem a doença.

Do ponto de vista biológico, e de acordo com Platanias *et al.* (2021), as células malignas que se desenvolvem no organismo adotam um fenótipo caracterizado pela autonomia em relação aos fatores que promovem o crescimento celular, insensibilidade aos sinais de inibição do crescimento, resistência à apoptose (um mecanismo de autodestruição celular que protege o organismo contra células malignas ou doentes), angiogénese, capacidade de replicação ilimitada e habilidade de invasão e metastização. De maneira bem regulada, as células do nosso corpo crescem, dividem-se e morrem. No entanto, as células cancerígenas desviam-se deste curso normal de ação, multiplicando-se excessivamente e expandindo-se sem restrições, podendo dar origem a aglomerados celulares anómalos no organismo. Esses aglomerados podem ser benignos ou malignos. Os tumores benignos não metastatizam para outras partes do corpo e são de natureza não cancerosa, enquanto os tumores malignos têm a capacidade de se transformar em massas cancerígenas e de se espalhar para outras áreas do corpo (Brown et al., 2023).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o problema subjacente que dá origem ao cancro é a multiplicação constante e descontrolada de células ‘anómalas’ (células cancerígenas). Em contraste com as células saudáveis, as células cancerígenas não reagem adequadamente aos sinais que regulam as suas ações, causando expansão e divisão ilimitadas (OMS, 2023).

A manifestação do cancro é influenciada por uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A informação genética desempenha um papel crucial, sendo as mutações genéticas um dos precursores desta situação. O cancro familiar, resultante de mutações hereditárias, evidencia a ligação direta entre a genética de um indivíduo e o risco de cancro (Mahmood & Srivastava, 2022).

Para além da componente genética, os fatores biológicos [(infecção com determinadas bactérias (ex: *Helicobacter pylori*) e vírus, como por exemplo: vírus de Papiloma Humano: vírus da Hepatite B e C, etc.)] e ambientais, como a exposição a agentes cancerígenos, também contribuem significativamente para este problema. Os carcinogéneos químicos, presentes nos poluentes ambientais e nos alimentos processados, e os carcinogéneos físicos, como as radiações UV e X, estão associados ao desenvolvimento de cancros (Platanias, 2021).

Os estilos de vida desfavoráveis também surgem como fatores determinantes importantes no processo. Existe uma correlação entre uma alimentação inadequada e vários tipos de cancro, enfatizando a importância de uma dieta equilibrada (Pacheco et al., 2014). O tabagismo, um dos fatores mais publicitados, é a principal causa de cancro do pulmão e está igualmente associado a vários outros tipos de cancro (Broown, 2023). O sedentarismo aumenta a predisposição para determinados cancros, enquanto o alcoolismo, está associado a um risco aumentado de desenvolver vários tipos de cancro, e este risco é ainda maior quando combinado com o tabagismo associado a múltiplos tipos, intensifica o risco, especialmente quando combinado com o tabagismo (Ratna & Mandrekar, 2017).

4.1. Caracterização do Cancro

O cancro é um conjunto de doenças que se distinguem pela multiplicação anormal de células. Estas células têm o potencial de estender a sua influência a outras áreas do corpo. Além disso, o cancro é uma doença multifacetada que pode ser identificada através de vários meios, incluindo análise molecular, exame de tecidos ao microscópio e avaliação de sintomas clínicos. Este pode ser caracterizado tanto ao nível histológico e clínico, como molecular.

A caraterização molecular do cancro envolve o estudo das alterações moleculares que ocorrem nas células cancerígenas. Estas alterações incluem múltiplas mutações causadoras de cancro, fusões de genes, amplificação, deleção e modificações pós-traducionais, entre outras (Chakravarthi et al., 2016).

O estudo das alterações moleculares no cancro conduziu ao desenvolvimento da medicina oncológica de precisão, que envolve a utilização de terapias orientadas com base no perfil molecular do cancro de um indivíduo (Malone et al., 2020).

Os recentes avanços no diagnóstico molecular do cancro através da utilização de biomarcadores permitiram também um diagnóstico e um prognóstico mais precisos dos doentes com cancro (Thenrajan et al., 2023). Assim, a caracterização molecular do cancro é uma ferramenta importante para o desenvolvimento de terapias orientadas e de uma medicina personalizada.

A caracterização histológica do cancro envolve a classificação dos cancros com base no tipo de tecido em que o cancro se origina (tipo histológico) e no sítio primário, ou localização no corpo. Além disso, a classificação e o estágio em que o cancro se encontra são também aspetos importantes da caracterização histológica, uma vez que determinam o grau histológico de malignidade e o estágio clínico do cancro. A interpretação de imagens patológicas utilizando técnicas de deteção assistida por computador (CAD) tornou-se uma ferramenta importante para explorar uma vasta gama de características histológicas da mama (Das et al., 2020). Assim, a caracterização histológica do cancro é uma ferramenta importante para um diagnóstico preciso e para determinar a estratégia de tratamento adequada.

As técnicas de diagnóstico para a caracterização histológica do cancro são essenciais para identificar e tratar a doença. As biopsias são o método preferido para confirmar o diagnóstico de cancro, podendo fornecer informações sobre o tipo e a classificação histológica. Neste processo, o cancro é diagnosticado através da análise dos sintomas do doente e de exames imagiológicos. Posteriormente faz-se uma biópsia ao tumor ou este é removido cirurgicamente (Ahmed & Abedalthagafi, 2016).

Por fim, a caracterização clínica do cancro envolve o estudo dos sintomas que o cancro causa à medida que avança. Esses sintomas são causados por alterações na função normal da estrutura ou órgão afetado. Testes de laboratório, como testes químicos do sangue, hemograma completo (HC), análise citogenética e imuno-fenotipagem são usados para diagnosticar o cancro. A caracterização sistemática de eventos adversos induzidos pela terapia do cancro, como neuropatia periférica e comprometimento neuro-cognitivo, com exame físico, testes biológicos e resultados relatados pelo paciente é

importante para monitorar os efeitos do tratamento do câncer (PAR-21-329, 2022). A caracterização clínica do câncer é essencial para o diagnóstico e gestão de pacientes oncológicos.

4.2 Classificação / Tipos de câncer

Existem diferentes tipos de câncer, que podem ser classificados em duas grandes categorias principais: câncer sólido e câncer líquido (American Cancer Society 2022). Os cânceres sólidos incluem:

- O carcinoma, o tipo de câncer mais prevalente, surge a partir de células epiteliais e manifesta-se em vários órgãos como por exemplos os pulmões, a mama ou o cólon. Os recentes avanços na compreensão dos mecanismos moleculares do carcinoma têm impulsionado terapias direcionadas. Estudos notáveis incluem a investigação sobre os subtipos moleculares do carcinoma do pulmão (Galateau-Salle et al., 2016) e a perfil genômica do carcinoma da mama (Shamir et al., 2022), contribuindo para abordagens de tratamento personalizadas.
- O sarcoma, que surge em tecidos de suporte como os ossos, os músculos e gordura, coloca grandes desafios devido à sua raridade. Estudos recentes aprofundam a análise do perfil genômico para a subtipagem do sarcoma (Anderson et al., 2021) e terapias inovadoras que visam alterações genéticas específicas (Zhang et al., 2023), oferecendo informações sobre potenciais avanços no tratamento do sarcoma.
- Os cânceres do sistema nervoso central (SNC) apresentam desafios únicos. A investigação recente centra-se na caracterização molecular dos gliomas, revelando mutações acionáveis (Ceccarelli et al., 2016). As abordagens imunoterapêuticas, como os inibidores do ponto de verificação para o melanoma metastático no SNC (Tawbi et al., 2018), destacam direções promissoras para o tratamento do câncer do SNC.

Por outro lado, o câncer líquido refere-se a cânceres das células sanguíneas, incluindo:

- As leucemias, caracterizadas por células anormais do sangue ou da medula óssea, registraram desenvolvimentos transformadores na imunoterapia e nas terapias dirigidas. A investigação digna de nota, explora a terapia com células T CAR para

a leucemia linfoblástica aguda (Maude et al., 2018) e os avanços nas terapias direcionadas a leucemia mieloide crónica (Kantarjian et al., 2021), mostrando a evolução das modalidades de tratamento

- O linfoma, que tem origem em células do SI no sistema linfático, tem registado avanços na medicina de precisão. Estudos como a identificação de subtipos moleculares no linfoma difuso de grandes células B (Chapuy et al., 2018) e terapias direcionadas, como os fármacos imunomoduladores (Shin et al., 2023), contribuem para refinar as estratégias de tratamento do linfoma.

O cancro da mama é uma preocupação significativa em saúde, afetando tanto mulheres quanto homens, embora em menor escala. Dada sua prevalência e impacto, é crucial explorar seus vários aspetos, desde fatores de risco até opções de tratamento. Neste capítulo, examinaremos o cancro da mama, visando fornecer uma visão abrangente atualizada que aborde não apenas questões médicas, mas também seus impactos emocionais e sociais.

4.3. Cancro da mama

O cancro da mama, ou carcinoma mamário, é uma forma de cancro que se desenvolve a partir das células da mama. Este tipo de cancro pode manifestar-se tanto em homens quanto em mulheres, no entanto este é mais comum no sexo feminino do que no sexo masculino (Makki, 2015). O cancro da mama é uma doença multifatorial e vários fatores contribuem para a sua ocorrência. Embora a doença ocorra em todo o mundo, as suas taxas de incidência, mortalidade e sobrevivência variam consideravelmente entre os diferentes países do mundo, o que pode dever-se a muitos fatores, como a estrutura da população, o estilo de vida, os fatores genéticos e o ambiente (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

A patologia pode ter início em alterações genéticas irreversíveis predispondo células normais suscetíveis à evolução maligna e imortalidade, ou em mutações espontâneas, como por exemplo, erro na replicação do DNA (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Ser diagnosticado com cancro é um fardo devido à presença de uma multiplicidade de sintomas. Os doentes com cancro da mama referem frequentemente sintomas físicos, como afrontamentos, desconforto no braço, sintomas vaginais, etc. dor, náuseas e vômitos (Lee et al., 2019). Para além disso, os sintomas psicológicos são muito comuns neste grupo, incluindo perturbações da sexualidade, depressão e ansiedade (Lee et al., 2019).

O cancro da mama é atualmente um dos cancros mais diagnosticados e a quinta causa de morte relacionada com o cancro. De acordo com os dados do GLOBOCAN 2020, estime-se 2,3 milhões de novos casos em todo o mundo. As mortes por cancro da mama são mais frequentes (uma taxa de incidência cerca de 88% mais elevada) nos países em desenvolvimento (Melanésia, África Ocidental, Micronésia/Polinésia e Caraíbas) do que nos países desenvolvidos (Austrália/Nova Zelândia, Europa Ocidental, América do Norte e Norte da Europa) (Łukasiewicz et al., 2021).

4.3.1. Classificações do cancro da mama

Antes de apresentar a classificação do cancro da mama é importante conhecer a anatomia da mama. Uma compreensão detalhada da anatomia é crucial para a deteção precoce de anomalias e para o diagnóstico eficaz de doenças da mama, incluindo os diferentes tipos cancro da mama.

A mama é um órgão complexo constituído principalmente por tecido glandular e tecido adiposo e localiza-se na região anterior do tórax. Cada mama é constituída por lóbulos que contêm glândulas produtoras de leite ligadas a ductos que transportam o leite até ao mamilo. O tecido adiposo rodeia e suporta as glândulas, dando à mama a sua forma e consistência. Além disso, a mama contém vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, que desempenham um papel vital na circulação sanguínea, na drenagem linfática e na sensibilidade (McGuire, 2016).

Na figura 1 é possível observar a representação anatómica da mama. A anatomia da mama varia ao longo da vida da mulher, sofrendo alterações significativas durante a puberdade, a gravidez e a menopausa (McGuire, 2016). Uma compreensão detalhada da anatomia é crucial para a deteção precoce de anomalias e para o diagnóstico eficaz de doenças da mama, incluindo os diferentes tipos cancro da mama.

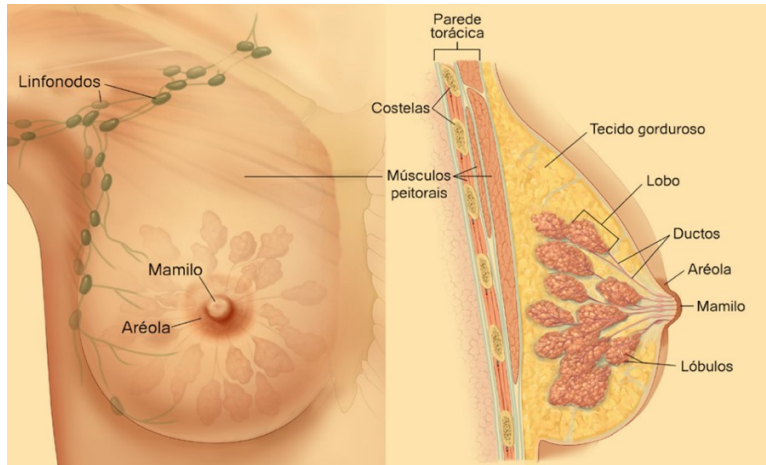


Figura 1: Estrutura anatomia da mama (fonte: National Cancer Institute 2018).

Compreender os diferentes tipos de cancro da mama é essencial para um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz. O cancro da mama pode ser classificado com base em vários parâmetros, incluindo a histologia, a imagiologia e características moleculares.

A mamografia permanece a técnica “gold standard” para a deteção precoce do cancro da mama, especialmente nas mulheres com mais de 40 anos (Seabra & Lourenço, 2014). A classificação do cancro da mama com base em imagens envolve a utilização de várias técnicas de imagiologia para detetar e classificar o cancro da mama.

As imagens mamográficas são classificadas como benignas ou malignas com base na presença de calcificações, massas ou distorções. A ecografia é frequentemente utilizada para avaliar melhor os achados suspeitos nas mamografias ou para detetar anomalias que não podem ser vistas nas mamografias. A classificação das imagens de tumores por ultrassons da mama pode ser feita utilizando a decomposição e a fusão de imagens com base na fusão adaptativa de características espaciais de vários modelos. A ressonância magnética (RMN) é uma técnica de imagiologia altamente sensível que pode detetar o cancro da mama numa fase precoce.

A classificação e a localização do cancro da mama com base na RMN podem ser feitas através da extração e combinação de características multiparamétricas utilizando algoritmos de aprendizagem profunda (Cong et al., 2024; Jabeen et al., 2022; Zahoor et al., 2022).

A classificação histológica do cancro da mama envolve o exame do tumor ao microscópio para determinar as suas características e origem. Assim, o cancro epitelial da mama pode ser dividido em dois tipos: Ductal e Lobular.

1. A classificação histológica ductal do cancro de mama é o tipo mais comum de cancro de mama invasivo, representando aproximadamente 80% de todos os casos. O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma forma não invasiva de cancro de mama que se origina nos dutos de leite e não se espalha para o tecido circundante (Figura A2), que tem uma elevada probabilidade de se tornar invasivo se não for tratado. O CDIS é classificado como de:

- Baixo grau: No do CDIS de baixo grau, as características das células tumorais são mais semelhantes às células normais do tecido mamário. Isto indica que as células cancerosas estão menos alteradas em comparação com as células de grau superior. Geralmente, a multiplicação destas células é mais lenta e menos suscetível de invadir os tecidos circundantes. O grau baixo sugere uma diferenciação mais próxima das células normais, o que pode indicar um prognóstico mais favorável. A intervenção terapêutica pode centrar-se na remoção eficaz das células afetadas, frequentemente realizada através de procedimentos cirúrgicos conservadores, como a lumpectomia (Cserni & Sejbén, 2019).
- Grau intermédio: O CDIS de grau intermédio tem características que se situam entre as células de baixo grau e as de alto grau. As células tumorais apresentam um grau moderado de anormalidade, sugerindo um potencial de multiplicação e invasão mais pronunciado em comparação com o baixo grau, mas não tão agressivo como o alto grau. A avaliação histológica destaca alterações nas características celulares que podem influenciar a decisão terapêutica. O tratamento do CDIS de grau intermédio pode envolver uma abordagem mais abrangente, possivelmente incluindo radioterapia e, em alguns casos, terapia hormonal, dependendo da

expressão de recetores hormonais nas células tumorais (Cserni & Sejbén, 2019).

- Alto grau: O CDIS de alto grau é caracterizado por células tumorais que exibem um maior grau de anormalidade em comparação com as células normais. Este tipo de CDIS tem maior probabilidade de progredir para uma fase invasiva se não for tratado. A elevada anormalidade das células sugere uma maior atividade proliferativa e invasiva das células cancerígenas. O tratamento do CDIS de alto grau envolve normalmente abordagens mais agressivas, tais como cirurgia extensiva, radioterapia e, em alguns casos, terapia hormonal. A identificação precoce e o tratamento eficaz do CDIS de alto grau são essenciais para evitar a progressão para formas invasivas mais perigosas de cancro da mama (Cserni & Sejbén, 2019).

2. A classificação histológica lobular do cancro de mama é o tipo histológico especial mais comum de cancro de mama. O cancro de mama lobular invasivo (ILC) é o segundo subtipo histológico mais comum de câncer de mama, caracteriza-se pela multiplicação de células cancerígenas nos lóbulos da mama. O ILC (Figura B3), é frequentemente mais difícil de detetar nas mamografias do que outros tipos de cancro da mama, o que pode levar a atrasos no diagnóstico e consequentemente no tratamento (Makki, 2015) (Christgen et al., 2021). Na figura 2 é possível ver a anatomia dos dois tipos de cancro da mama apresentados:

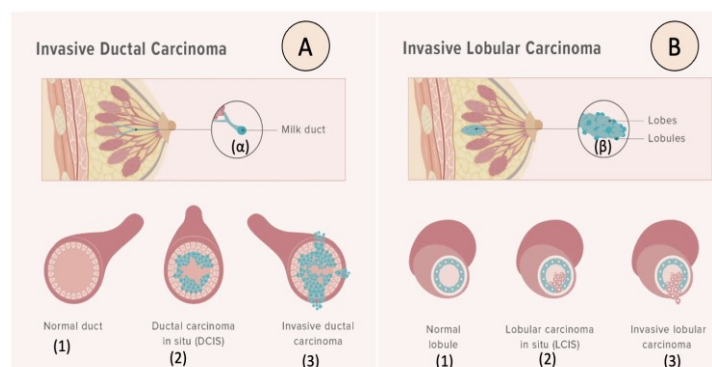


Figura 2: Tipos de cancro de mama (Fonte: healthline.com): A) As células cancerígenas rompem as paredes do canal do leite (α) e começam a crescer no tecido mamário circundante (2). Com o passar do tempo, o IDC pode espalhar-se para os gânglios linfáticos e outras áreas do corpo (3). B) Na ILC (carcinoma lobular invasivo), as células cancerígenas rompem a parede do lóbulo (2) e penetram no tecido mamário adjacente. Tal como acontece com o carcinoma ductal invasivo, o ILC também pode espalhar-se para outras áreas do corpo (3).

Tanto o carcinoma invasivo como o carcinoma *in situ* são classificados como ductal e lobular com base no local de origem do tumor.

Pode-se ainda falar do cancro da mama inflamatório, um subtipo raro e agressivo, que é caracterizado por características clínicas distintas. O estudo de Guler (2018) examinou a apresentação clínica do cancro da mama inflamatório incluindo o edema, a vermelhidão e o calor rápidos da mama, sublinhando a urgência de reconhecer estes sintomas únicos para uma intervenção rápida.

A classificação molecular do cancro da mama baseia-se na expressão de vários genes e proteínas nas células tumorais. Consequentemente, são amplamente reconhecidos os seguintes quatro subtipos de cancro da mama: luminal A, luminal B, HER2+, e triplo negativo (Roy et al., 2023). O cancro da mama luminal A é positivo para o recetor de estrogénio e negativo para HER2 e tem níveis baixos de Ki-67, uma proteína que indica a taxa de divisão celular. O cancro da mama luminal B é positivo para o recetor de estrogénio e positivo para HER2, tem qualquer nível de Ki-67 e pode ser positivo ou negativo para o recetor de progesterona.

O cancro da mama HER2+ caracteriza-se pela sobreexpressão da proteína HER2, que promove o crescimento das células cancerígenas. O cancro da mama triplo negativo não expressa recetores de estrogénio, progesterona ou HER2 e é normalmente mais agressivo do que os outros tipos de cancro da mama. A classificação molecular do cancro da mama tem implicações significativas para o tratamento e o prognóstico, uma vez que os diferentes subtipos respondem de forma diferente a vários tratamentos (Roy et al., 2023) (Shaath et al., 2021). Tendo em consideração a vastidão de informação sobre este tema, decidiu-se abordar de forma mais detalhada o cancro da mama HER2+.

4.3.2. Cancro da mama HER2 +

O subtipo HER2+ do cancro da mama, como mencionado anteriormente, distingue-se pela sobreexpressão do gene do recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), um fator essencial que contribui para o comportamento agressivo desta neoplasia. O cancro de mama HER2+, que corresponde a aproximadamente 15-20% dos casos de cancro da mama, está associado a características moleculares distintas que têm implicações clínicas significativas (Mayrovitz, 2022).

A HER2 é uma tirosina quinase (TK) transmembrana que pertence à família de recetores do fator de crescimento epidérmico (Krishnamurti & Silverman, 2014). Está envolvida em várias atividades celulares, como crescimento, diferenciação e sobrevivência. Quando ativado, a HER2 desencadeia vias de sinalização que levam à proliferação, diferenciação e migração celular (Krishnamurti & Silverman, 2014).

A HER2 interage com a via de sinalização Wnt através dos seus mediadores a jusante, as proteínas quinase B (AKT) e as quinases reguladas por sinal extracelular (ERK) (Shah & Osipo, 2016). Na superfície das células cancerosas, observa-se uma amplificação ou a sobreexpressão dos recetores HER2. Esta sobreexpressão desencadeia vias de sinalização aberrantes, conduzindo a um crescimento celular descontrolado, a um aumento da sobrevivência celular e a uma maior angiogénese, o que contribui para a natureza agressiva do tumor (Fasching et al., 2019).

A AKT e a ERK são também importantes no desenvolvimento de resistência a terapias direccionadas para a HER2 (Cao et al., 2019). A positividade para HER2 confere um comportamento biológico e clínico mais agressivo e, na ausência de tratamento, os tumores HER+ têm um prognóstico desfavorável. No entanto, as terapias direccionadas para a HER2 melhoraram significativamente os resultados para pacientes com cancro de mama HER2+, e pesquisas adicionais estão em andamento para melhorar as opções de tratamento e superar a resistência. (Yersal, 2014).

As taxas de incidência por subtipo HR/HER2, raça/etnia e idade mostram que HR+/HER2+ foi o subtipo de cancro da mama mais comum, representando 58% de todos os casos, em mulheres com idades compreendidas entre 20 e 49 anos, com taxas mais elevadas entre as mulheres caucasianas do que entre as negras e hispânicas ($p < 0,001$, para todos os grupos). (Shoemaker et al., 2018).

A compreensão dos meandros moleculares do cancro da mama HER2+ continua a ser crucial para a investigação em curso. A investigação dos mecanismos subjacentes à sobreexpressão do HER2 e à sua interação com outras vias de sinalização fornece informações sobre potenciais alvos terapêuticos e estratégias para ultrapassar desafios como a resistência a agentes dirigidos ao HER2 (Chan et al., 2020).

Em suma, o subtipo HER2+ do cancro da mama distingue-se pela sobreexpressão dos recetores HER2, conduzindo a um comportamento tumoral agressivo. Este perfil molecular não só molda as características clínicas da doença, mas também serve como uma determinante chave para intervenções terapêuticas direccionadas, destacando o papel fundamental da subtipagem molecular na era da medicina de precisão.

4.3.3 Epidemiologia do Cancro da Mama

O cancro de mama é um problema de saúde global que afeta milhões de mulheres em todo o mundo. A incidência global estimada de cancro de mama em 2018 foi de 2,3 milhões para mulheres de todas as idades. Números que se mantiveram em 2020 (Sung et al., 2021). E, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), nesse mesmo ano, registaram-se 685 mil mortes em todo o mundo devido a essa situação. É notável que cerca de metade de todos os cancros da mama ocorram em mulheres sem fatores de risco específicos (OMS, 2020). A taxa de mortalidade global padronizada por idade foi de 16,3 por 100.000 habitantes. Estas estatísticas indicam a gravidade do cancro da mama à escala global (Huang et al., 2021). Como foi dito anteriormente o cancro da mama tem mais probabilidade em se desenvolver em mulheres do que em homens e tal diferença de sexo na incidência do cancro é atribuída à regulação a nível genético/molecular e às hormonas sexuais, como o estrogénio.

Em Portugal, o cancro de mama representa um desafio significativo para a saúde pública e mantém uma tendência preocupante. É mais frequente entre as mulheres portuguesas, correspondendo a 31,7% de todos os novos casos de cancro em mulheres em 2020. Além disso, é a principal causa de mortalidade por cancro entre as mulheres, com uma estimativa de 7.041 novos casos e 1.864 óbitos em 2020, conforme dados da OMS (2021) e estudos como o de Forjaz de Lacerda *et al.* (2018). Esses números destacam a importância crítica de abordagens preventivas e de intervenção precoce para enfrentar esse desafio de saúde pública em Portugal.

A epidemiologia do cancro de mama é influenciada por fatores socioeconómicos e culturais. Yediou *et al.* (2019) comentaram as disparidades nas taxas de sobrevivência ao cancro de mama com base no *status* socioeconómico, raça, educação, pobreza do bairro habitacional e acesso a cuidados de saúde (Yediou *et al.*, 2019), o considerar o estatuto socioeconómico, outros estudos sugerem que as disparidades raciais no cancro da mama são menores do que quando os fatores sociais e económicos são ignorados (Yedjou *et al.*, 2019).

4.3.4 Fatores de Risco do cancro da mama

Embora a causa exata do cancro de mama não seja totalmente compreendida, existem vários fatores de risco que podem aumentar as probabilidades de uma mulher desenvolver a doença. Estes podem ser classificados como modificáveis e não modificáveis (Tabela 1).

Tabela1: Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do cancro de mama. Adaptada de (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

Fatores Não Modificáveis	Fatores Modificáveis
Idade	Atividade física
Género	ingestão de álcool
História familiar	Suplementação vitamínica insuficiente
Mutações genéticas	Excesso de peso/obesidade
Raça/etnia	Terapia de Reposição Hormonal (TRH)
Período menstrual e menopausa	Exposição a produtos químicos
História anterior de cancro de mama	Ingestão de alimentos processados
Radioterapia anterior	Tabagismo
Densidade do tecido mamário	Outras fármacos

Por outro lado, os fatores modificáveis oferecem áreas potenciais para intervenção e prevenção. Entre eles, destaca-se a terapia de reposição hormonal, que pode aumentar o risco de cancro da mama, especialmente quando utilizada a longo prazo. O uso de substâncias como o dietilestilbestrol também está associado a um aumento do risco. A prática de atividade física, ou a falta dela, é um fator modificável crucial. A inatividade física está correlacionada com um maior risco de cancro da mama, enfatizando a importância da adoção de um estilo de vida ativo para reduzir esses riscos. Da mesma forma, o excesso de peso ou obesidade, muitas vezes ligado a hábitos alimentares inadequados, é um fator modificável que contribui para o aumento do risco de cancro da mama. O consumo de álcool e tabaco também está associado a um aumento do risco de cancro da mama, destacando a influência dos comportamentos de estilo de vida nesses riscos. A exposição a substâncias químicas, incluindo produtos químicos presentes em alimentos processados e o contato com produtos químicos ambientais, também pode desempenhar um papel na predisposição ao cancro da mama (Łukasiewicz et al., 2021).

O risco de cancro de mama aumenta com a idade e a maioria dos casos é diagnosticada após os 50 anos (Surakasula et al., 2014). Isso ocorre porque à medida que as mulheres envelhecem, o tecido mamário muda, tornando-as mais suscetíveis ao desenvolvimento de células cancerígenas. Além disso, as mulheres são mais propensas a desenvolver cancro de mama do que os homens devido às diferenças em seus sistemas hormonais e reprodutivos (Surakasula et al., 2014). Embora a idade e o género sejam fatores de risco não modificáveis, existem outros fatores que podem aumentar o risco de desenvolver cancro da mama e que podem ser controlados. Por exemplo, mulheres que têm tecido mamário denso ou que tiveram um longo histórico menstrual correm maior risco (Surakasula et al., 2014). É importante que as mulheres estejam cientes destes fatores de risco e discutam quaisquer preocupações com o seu médico.

A maioria dos cancros de mama hereditários está associada a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (Lee et al., 2020). De acordo com Lee *et al.* (2020), as mulheres que herdam estes genes têm um risco significativamente maior de desenvolver cancro da mama do que aquelas sem as mutações (Figura 3). Além disso, haver um histórico familiar de cancro de mama ou de ovário, aumenta o risco de desenvolver cancro de mama (Lee et al., 2020). Consequentemente, é importante que as mulheres com histórico familiar de cancro de mama ou de ovário discutam o risco com seu médico. Através de um estudo genético é possível determinar se herdaram as mutações do gene BRCA1 ou BRCA2. Se a mulher tiver essas mutações, pode-se justificar a realização de exames mais frequentes ou considerar medidas preventivas, como por exemplo a cirurgia profilática.

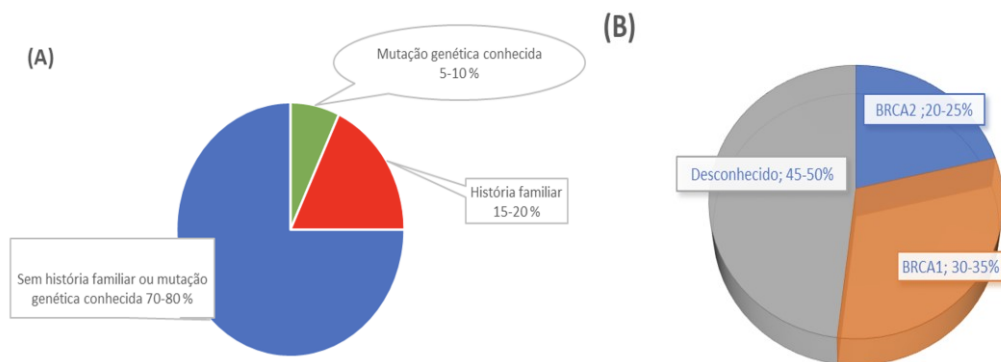


Figura 3: (A) O cancro de mama com mutação genética representa por (5–10%) de todos os casos de cancro de mama. (B) A variante patogénica BRCA1/BRCA2 do cancro de mama é responsável por até 60% de todos os casos de cancro de mama hereditário. Adaptado de (Lee et al., 2020)

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que o consumo de álcool está mais fortemente associado a tumores de mama com recetores hormonais positivos do que a outros tipos de cancro de mama (Liu et al., 2015). O álcool é considerado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o cancro como causalmente relacionado ao risco de cancro de mama, com um aumento de 7 a 10% no risco para cada 10 gramas de álcool consumidos por dia. Além disso, o consumo de álcool por mulheres adultas está consistentemente associado ao risco de cancro da mama. No entanto, várias questões sobre a relação entre álcool e cancro de mama permanecem sem resposta (Liu et al., 2015).

O controle do peso pode reduzir potencialmente o risco de câncer de mama. As mulheres podem diminuir o risco de câncer de mama praticando exercícios regularmente e mantendo um peso saudável. O exercício pode afetar positivamente outros fatores de risco, como obesidade e sedentarismo. Mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes associados à obesidade, perda de peso e risco de câncer de mama (Pilewskie & Dimick, 2023).

Além dos fatores não modificáveis, da história genética e familiar e do estilo de vida, os fatores ambientais também podem aumentar o risco de desenvolver câncer de mama. Estudos recentes sugerem que as exposições ambientais durante a puberdade podem aumentar o risco de câncer da mama na idade adulta (Natarajan et al., 2020). No entanto, os fatores ambientais exatos que contribuem para o desenvolvimento do câncer da mama não são totalmente compreendidos.

De acordo com um estudo realizado por Kulkarni (2020), existe possível ligação entre o aumento da exposição a produtos químicos ou a utilização de produtos e o câncer da mama (Kulkarni et al., 2018). Isto inclui a exposição a pesticidas, plastificantes e outros produtos químicos comumente encontrados em produtos domésticos. O maior estudo realizado nos EUA sobre como os fatores ambientais e genéticos influenciam o risco de câncer da mama - o Sister Study - está atualmente a investigar a ligação entre estes fatores ambientais e o câncer da mama. (Sandler et al., 2017). Embora a investigação sobre os fatores ambientais e o câncer da mama esteja em curso, é importante que as mulheres estejam conscientes dos riscos potenciais e tomem medidas para minimizar a exposição a produtos químicos nocivos. Isso pode incluir o uso de produtos naturais e orgânicos, evitar pesticidas e estar atento às toxinas ambientais no local de trabalho.

4.3.5. Sinais e Sintomas

O cancro da mama é, com já mencionado, uma doença complexa, uma série de sinais e sintomas que podem variar de pessoa para pessoa. O cancro da mama apresenta frequentemente sinais perceptíveis aos quais os indivíduos e os profissionais de saúde devem estar atentos. Merchant (2021) fornece informações valiosas sobre os sinais comuns do cancro da mama, salientando a importância da deteção precoce. Estes sinais incluem alterações no tamanho, forma ou aspeto da mama, presença de nódulo(s), dor inexplicável, alterações cutâneas, como vermelhidão ou covinhas e anomalias nos mamilos (Merchant, 2021). Na figura 4 é possível observar um infograma sobre esses mesmos sinais:



Figura 4: Sinais e sintomas a ter em consideração no cancro da mama (fonte: ginova.pt).

Os autoexames da mama são encorajados para que as mulheres se familiarizem com os seus seios e identifiquem prontamente quaisquer alterações. Ahmad et al. (2022) fornece diretrizes para a realização de autoexames da mama, salientando a importância da consistência e da sensibilização. Reconhecendo a importância da autoconsciência sobre a mama, o estudo de Jiménez et al. (2021) defende a educação das mulheres sobre as variações normais do aspeto e da textura da mama, de modo a capacitá-las para a autodeteção

A dor mamária, também conhecida como mastalgia, é um sintoma que pode causar preocupação e requer uma avaliação cuidadosa. Embora a dor mamária nem sempre seja indicativa de cancro, é essencial considerá-la no contexto mais amplo de outros sinais e sintomas. O estudo de Gabbay (2023) aprofunda as complexidades da avaliação da dor mamária, salientando a necessidade de uma abordagem clínica exaustiva.

O rastreio mamográfico é um instrumento fundamental para detetar o cancro da mama numa fase precoce e mais tratável. O estudo de Rosenberg (2019) sublinha a eficácia da mamografia na redução da mortalidade por cancro da mama, defendendo a inclusão de rastreios regulares nos programas de deteção do cancro da mama.

Os exames clínicos da mama realizados por profissionais de saúde são componentes integrais dos programas de rastreio do cancro da mama. Moss (2021) oferece diretrizes para a frequência e abordagem dos exames clínicos da mama, nomeadamente a realização de exames clínicos mamários anuais a partir dos 40 anos, com mamografias conforme orientação médica para deteção precoce do cancro. Isto sublinha o papel de colaboração dos prestadores de cuidados de saúde nos esforços de deteção precoce (Moss, 2021).

O panorama molecular do cancro da mama é vasto e subtipos específicos podem ter apresentações clínicas únicas. Os cancros da mama com recetores hormonais positivos, por exemplo, apresentam frequentemente sinais diferentes dos tumores com recetores HER2 +. McCullough (2013) destacou a classificação molecular do cancro da mama, lançando luz sobre a diversidade das suas manifestações clínicas.

4.3.6. Terapêutica do cancro de mama

O cancro da mama pode ser tratado com várias terapias, dependendo do estágio e do tipo de cancro. A cirurgia, a radioterapia e as terapias sistémicas (quimioterapia, terapia hormonal e terapia dirigida) são algumas das terapias mais comuns para tratar o cancro da mama.

A cirurgia é um dos tratamentos mais comuns para o cancro da mama (Al-Hilli & Wilkerson, 2021). Existem dois tipos principais de cirurgia utilizados para tratar o cancro da mama: Lumpectomia e Mastectomia. A lumpectomia ou mastectomia parcial é uma cirurgia que remove o cancro ou outro tecido anormal da mama (American Cancer Society, 2021). Durante um procedimento de lumpectomia, apenas a parte afetada da mama é removida, deixando o resto da mama intacta. A mastectomia, por outro lado, é uma cirurgia em que toda a mama é removida.

Este procedimento, é geralmente recomendado para mulheres com tumores grandes ou com elevado risco de desenvolver cancro da mama. Algumas mulheres podem ter necessidade de ter ambas as mamas removidas numa mastectomia dupla. Após a cirurgia, pode ser efetuada a reconstrução da mama para restaurar a forma e o aspeto da mama (American Cancer Society, 2021). Os procedimentos de reconstrução oferecem opções que utilizam implantes ou tecidos de outras regiões do corpo.

A radioterapia emprega feixes de alta energia para eliminar as células cancerígenas, sendo frequentemente aplicada após a cirurgia para erradicar as células cancerígenas residuais. Nas mulheres com cancro da mama, a radioterapia de feixe externo (EBRT) é frequentemente utilizada (Ajithkumar, 2023). Este método consiste em dirigir os raios de uma máquina exterior ao corpo para a zona afetada. Outra abordagem para a administração de radiação parcial acelerada da mama é a braquiterapia (Ibis et al., 2018). A técnica da ERBT fornece uma dose de radiação concentrada numa área mais pequena da mama. Os efeitos secundários iniciais comuns sentidos pelas doentes com cancro da mama submetidas as radioterapias incluem irritação da pele e fadiga (Ibis et al., 2018). Estes efeitos secundários tendem a desaparecer em poucas semanas ou meses.

As terapias sistémicas englobam fármacos administrados através da corrente sanguínea, oferecendo a capacidade de atingir as células cancerígenas em todo o corpo. Esta abordagem é frequentemente utilizada no tratamento do cancro da mama avançado. As principais categorias de terapias sistémicas para o cancro da mama incluem a quimioterapia, a terapia hormonal e a terapia molecularmente direcionada (Julka et al., 2022). A quimioterapia envolve a utilização de medicamentos para eliminar as células cancerígenas e pode ser administrada antes ou depois da cirurgia. A terapia hormonal, por outro lado, é usada para bloquear as hormonas que podem favorecer o crescimento de alguns tipos de cancro de mama, como é o caso do estrogénio e progesterona (Abraham et al., 2005). A terapia direcionada molecularmente ou terapia com ACm, que é o tema central desta monografia e será desenvolvido com mais pormenor no capítulo seguinte, usa fármacos para atingir genes ou proteínas específicas que estão envolvidas no crescimento e disseminação de células cancerígenas (Judson & Barriuso, 2008). Os efeitos colaterais das terapias sistémicas dependem do tipo de fármaco utilizado e da extensão do tratamento. No entanto, a maioria dos efeitos colaterais pode ser controlada com fármacos ou outros tratamentos (Abraham et al., 2005).

V. OS ANTICORPOS MONOCLONAIS (ACm)

Os ACm são moléculas produzidas em laboratório que imitam os anticorpos naturais do sistema imunológico. Estes AC são concebidos para reconhecer antígenos específicos, tais como células cancerígenas ou vírus, e podem ser utilizados para restaurar, melhorar, modificar ou imitar a resposta imunitária (Bilal et al., 2023).

Os ACm são AC homogêneos produzidos a partir de uma única célula progenitora, permitindo uma orientação altamente específica para determinados antígenos. Esta precisão resulta da sua origem única, em que células imunitárias idênticas são clonadas para gerar grandes quantidades de AC uniformes. O desenvolvimento da tecnologia de hibridoma por Köhler e Milstein em 1975 (Figura 5) marcou um avanço inovador, permitindo a produção destes AC especializados e lançando as bases para as suas diversas aplicações (Köhler e Milstein, 1975).

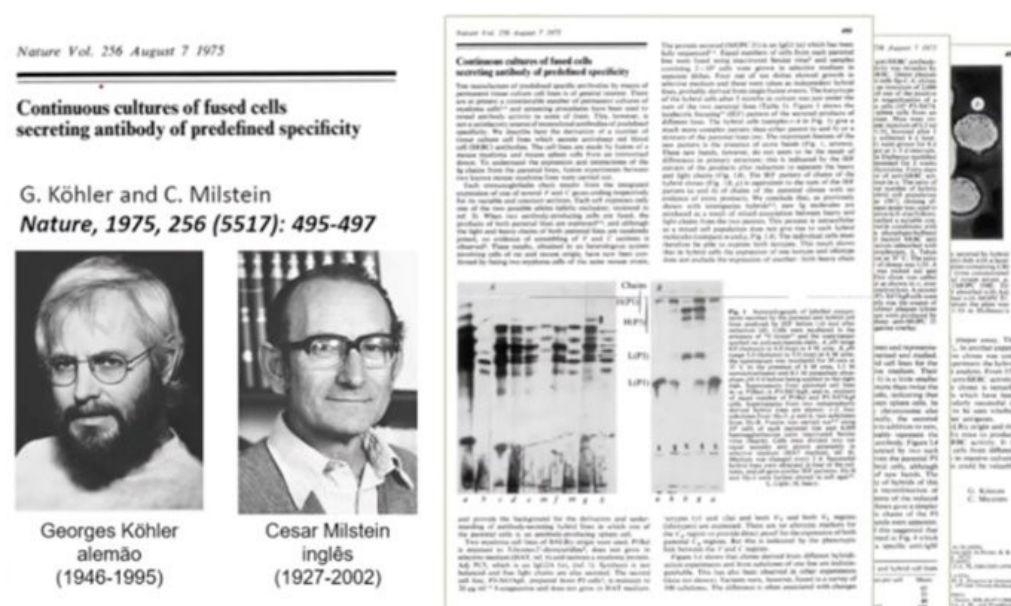


Figura 5: Imagem do artigo de Köhler e Milstein que foi publicado na revista Nature no dia 01 agosto 1975. Adaptado de (KÖHLER & MILSTEIN, 1975).

A nomenclatura dos ACm segue um padrão que reflete as suas origens, especificidades e fontes. O nome de um ACm é normalmente composto por uma combinação de letras e números que indicam a sua origem e o seu alvo. A primeira parte do nome, frequentemente uma ou duas letras, representa a espécie da qual o AC foi derivado (Guimaraes Koch et al., 2022).

A segunda parte do nome descreve a origem do AC, indicando se foi gerado naturalmente (como parte do sistema imunitário de um organismo) ou se foi produzido através de técnicas de engenharia genética. O terceiro elemento, normalmente uma letra ou um número, refere-se ao alvo específico do AC no organismo (Guimaraes Koch et al., 2022).

No entanto, à medida que o número de ACm aprovados aumentou, tornou-se evidente que o sistema de nomenclatura precisava de ser revisto para facilitar o desafio de conceber uma DCI nova e distinguível. O Grupo de Especialistas da nomenclatura não proprietários internacionais (INN) da OMS decidiu descontinuar o uso do conhecido radical -mab na nomeação de novos fármacos baseados em AC, para substituí-lo, eles introduziram quatro novos radicais: -tug, -bart, -mig e -ment (Guimaraes Koch et al., 2022). Estas novas hastes foram projetadas para fornecer um sistema de nomenclatura mais transparente e informativo para ACm. O novo sistema de nomenclatura é baseado no alvo e na função do AC, o que fornece mais informações sobre o mecanismo de ação do medicamento (Guimaraes Koch et al., 2022).

Os ACm constituem uma modalidade de tratamento usados para tratar muitas doenças, incluído alguns tipos de cancro e que é benéfica, pois melhora muito o resultado geral e a preservação da qualidade de vida desde pacientes (Bilal et al., 2023). Os ACm funcionam ligando-se a proteínas específicas existentes na superfície das células, podendo então ativar uma resposta imunitária para destruir essas células.

Em contextos terapêuticos, os ACm têm-se revelado fundamentais no tratamento de um espectro de doenças, com especial destaque para o cancro. De facto, fármacos utilizando ACm como princípios ativos exibem eficácia através de diversos mecanismos de ação que os fazem tão relevantes no que concerne ao tratamento do cancro. Estes mecanismos incluem a obstrução de recetores ou fatores de crescimento cruciais para a célula, o início da apoptose, a ligação a alvos celulares que conduzem ao recrutamento de funções como a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (CCDA) ou a citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e a dispersão de partículas citotóxicas, especificamente radioisótopos e toxinas (Figura 6) (Wu, 2019).

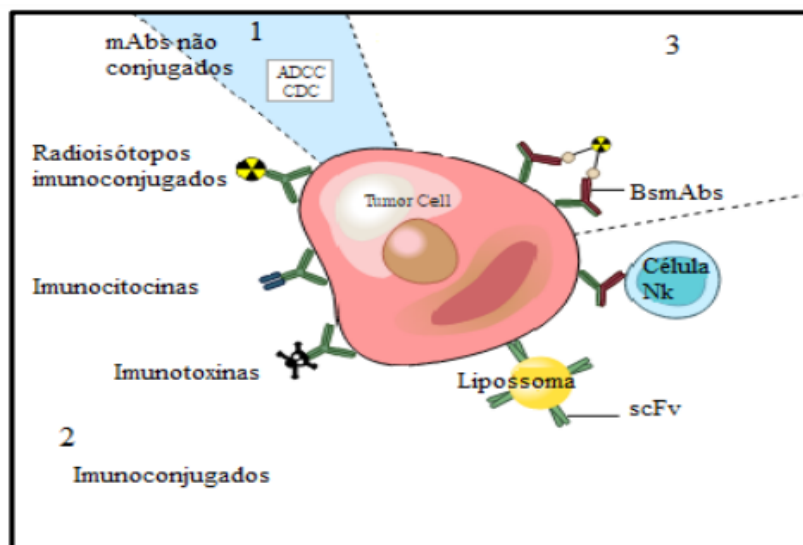


Figura 6: Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais. Adaptado de D. Focosi et al., 2011. Nesta figura estão representados alguns mecanismos de ação de ACm não conjugados (1), nomeadamente a CCDA e a CDC; ACm imunoconjugados (2), e ACb (biespecíficos) que podem ser utilizados em RIT. CCDA- citotoxicidade celular dependente de anticorpos; CDC- citotoxicidade dependente de complemento; scFc- fragmentos variáveis de cadeia simples.

A versatilidade dos ACm vai para além do tratamento do cancro, abrangendo o tratamento inúmeras doenças de diferentes etiologias, como por exemplo doenças infecciosas e doenças autoimunes. O desenvolvimento de AC terapêuticos contra o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) demonstra o seu potencial no combate a crises de saúde globais (Weisblum et al., 2020). Esta abordagem, conhecida como imunização passiva, envolve a administração de AC diretamente aos indivíduos, oferecendo proteção ou tratamento imediatos. Já no caso de doenças autoimunes, o rituximab, que tem como alvo o CD20 nas células B, provou ser eficaz em doenças como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistémico (Edwards e Cambridge, 2001). O sucesso destas terapias reside na capacidade dos ACm para modular componentes específicos do sistema imunitário, restabelecendo o equilíbrio em condições desreguladas.

Já na neurologia, os ACm surgem como candidatos promissores para combater as doenças neurodegenerativas. O inducanumab, dirigido contra a amiloide-beta na doença de Alzheimer, representa um exemplo notável, enfatizando o potencial destes AC na abordagem de desafios neurológicos complexos (Sevigny et al., 2016).

Apesar dos seus sucessos terapêuticos, os desafios persistem. A imunogenicidade, o potencial para o corpo montar uma resposta imunitária contra o AC terapêutico, continua a ser uma consideração. Os investigadores continuam a aperfeiçoar a engenharia de anticorpos para mitigar estas preocupações, esforçando-se por melhorar os perfis de eficácia e segurança (Real-Fernandez et al., 2023).

Esta classe farmacológica dos ACm evoluiu consideravelmente para atenuar os desafios imunogénicos associados à sua origem murina. Inicialmente obtidos através da imunização de murinos com antígenos-alvo, estes ACm murinos resultaram frequentemente na produção de HAMA (anticorpos humanos anti-murinos) em doentes, conduzindo a efeitos adversos como a rápida eliminação, a hipersensibilidade e a baixa eficácia (Knopp et al., 2023). Para ultrapassar estes desafios, a engenharia genética deu origem a diferentes tipos de ACm com uma proporção significativamente mais elevada de componentes humanos. A origem dos ACm é, então, indicada no respetivo nome através de letras colocadas antes do radical -mab (de monoclonal antibody):

- o**mab para os derivados de ratinho;

- x**imab para os ACm quiméricos que, possuem uma região Fc (fragmento cristalizável) humana e uma região Fab (fragmento de ligação ao antígeno) de murino;

- z**umab para os ACm humanizados que, contêm mais de 90% de sequências humanas, incorporando regiões determinantes de complementaridade (CDR) de murinos na estrutura da imunoglobulina humana.

- u**mab para os ACm totalmente humanizados que têm sequências de aminoácidos totalmente humanas (Zibelman et al., 2014).

Na figura 7 é possível observar o potencial de imunogenicidade à terapêutica com ACm, tendo em consideração a sua natureza.

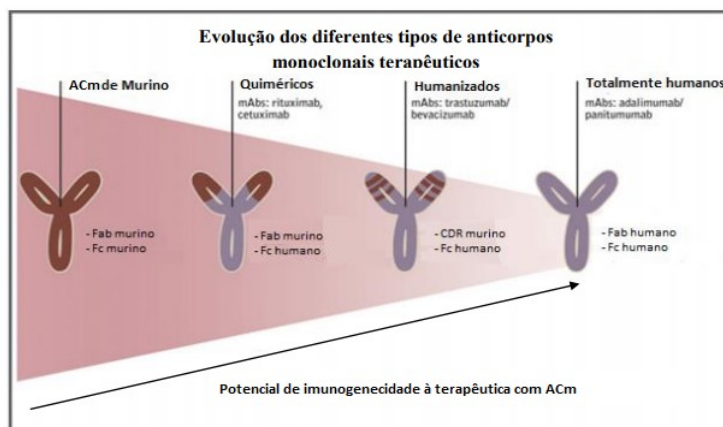


Figura 7: Evolução dos anticorpos monoclonais e relação com o respetivo potencial de imunogenicidade do hospedeiro. Adaptado de Catapano e Papadopoulos, 2013.

5.1. Mecanismos de Ação dos Anticorpos Monoclonais

Os ACm exercem os seus efeitos terapêuticos através de mecanismos de ação diretos e indiretos. Os mecanismos de ação diretos associados aos ACm incluem a toxicidade celular direta, a toxicidade celular imunomediada, a rutura vascular e a modulação (Malik & Ghatol., 2023). A morte celular lisossomal programada é um dos mecanismos de ação diretos dos ACm. Sabe-se que os AC podem destruir as células diretamente, através da indução de processos apoptóticos.

Além disso, observam-se diferentes mecanismos de ação para os ACm não conjugados. Normalmente, a ligação direta de AC a, por exemplo, a agentes patogénicos, provoca uma perturbação na sua conformação impedindo a sua entrada nas células do organismo (Tsao et al., 2021). Por conseguinte, os mecanismos diretos de ação dos ACm desempenham um papel fundamental na sua eficácia terapêutica.

Os mecanismos de ação indiretos dos ACm envolvem a região Fc da molécula de anticorpo. A região Fc funciona para ativar e recrutar células imunitárias, incluindo macrófagos e células *natural killer* (células NK), para atuar contra células malignas (Malik & Abhijeet., 2023).

Estes complexos de sinalização dinâmicos modulam diretamente as atividades celulares (como a fagocitose ou a desgranulação), mas também afetam indiretamente a imunidade (Tsao et al., 2021). Estes mecanismos de ação indiretos dos ACm são igualmente importantes na sua eficácia terapêutica.

É de salientar o bloqueio das vias de sinalização associadas aos recetores de fatores de crescimento, como o EGFR, que é frequentemente sobreexpresso em vários tipos de cancro. O reconhecimento do EGFR pelas ACm leva à inativação das vias de sinalização, inibindo a proliferação, migração e invasão celular associadas a estes recetores (Liu et al., 2017).

Outro mecanismo crucial das ACm no combate ao cancro é a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), resultante da interação entre anticorpos, células tumorais e células do sistema imunitário (Zinzani & Minotti, 2021). A ativação da CDC por ACm, especialmente do isótipo IgG1, também desempenha um papel significativo na destruição de células tumorais, destacando a versatilidade destes agentes terapêuticos (Golay & Taylor, 2020).

Além disso, a fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) é um processo mediado pela interação da Fc dos ACm com o recetor FcγRI nos macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Os ACm capazes de induzir CCDA também promovem ADCP, mostrando uma resposta coordenada e eficaz contra células tumorais (Kamen et al., 2019).

ACm como o daratumumab exemplificam a diversidade de mecanismos efetores, incluindo CCDA, ADCP, CDC, apoptose e modulação das atividades da enzima CD38 (Lapietra et al., 2021). A eficácia dos ACm é influenciada por vários elementos, como a afinidade de ligação, a densidade do antígeno e a ativação do complemento, exigindo uma compreensão aprofundada para otimizar as terapias (Ovacik & Lin, 2018; Rogers et al., 2014).

5.2. A Interação dos ACm com o biomarcador HER2+

O recetor HER2 é uma glicoproteína transmembranar de tirosina quinase amplamente estudada por seu papel importante no crescimento e na sobrevivência celular em vários tipos de cancro, incluindo cancro de mama, ovário e gástrico (Iqbal & Iqbal, 2014). O HER2 é um membro da família do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e desempenha um papel crucial na regulação do crescimento, diferenciação e sobrevivência das células (Gutierrez & Schiff, 2011).

A descoberta do biomarcador HER2 no cancro de mama abriu caminho para terapias direccionadas, levando a melhorias significativas nos resultados dos pacientes . HER2 é um alvo terapêutico acionável e altamente sensível para o tratamento de cancro de mama HER2+ altamente agressivo (Swain et al., 2023). A identificação do gene *HER2* em 1984 levou à descoberta de que a amplificação ou sobreexpressão de HER2 estava associada a uma sobrevivência extremamente baixa no cancro de mama (Swain et al., 2023). O desenvolvimento de um ACm para HER2, trastuzumab, baseou-se na associação entre amplificação/ sobreexpressão de HER2 e baixa sobrevida no cancro de mama .

A aprovação do primeiro medicamento direccionado ao HER2, o ACm trastuzumab, foi um grande avanço há quase 25 anos . Desde então, as terapias direccionadas ao HER2, incluindo ACm, inibidores de tirosina quinase e ADC, mostraram atividade clínica impressionante em vários ensaios (Swain et al., 2023). A figura 8 ilustra a evolução do HER2 como biomarcador.

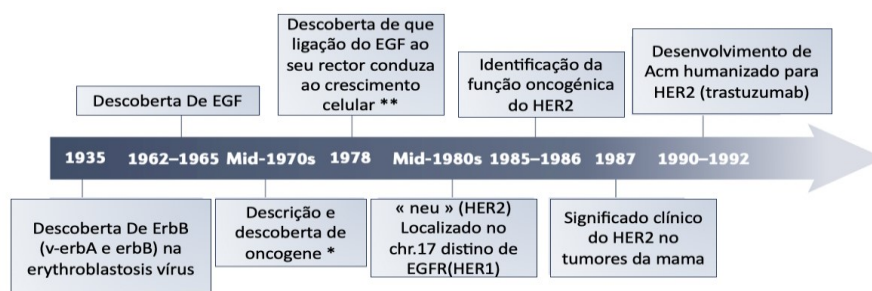


Figura 8: Evolução do HER 2 como biomarcador. Adaptado de (Swain et al., 2023). *, M. Bishop e H. Varmus receberam o Prémio Nobel em 1989 por esta descoberta. **, S. Cohen e R. Levi-Montalcini receberam o Prémio Nobel em 1986 pela descoberta dos fatores de crescimento e respetivos recetores.

A compreensão da estrutura e da função do recetor HER2 é fundamental para o desenvolvimento de ACm eficazes (Gutierrez & Schiff, 2011). O processo de interação entre o ACm e o recetor HER2 é claramente compreendido, com destaque para o Trastuzumab. O Trastuzumab (Herceptin®) é um ACm humanizado recombinante que visa o ectodomínio do HER2, sendo eficaz contra células tumorais que apresentam uma sobreexpressão do HER2 (Figura 9).

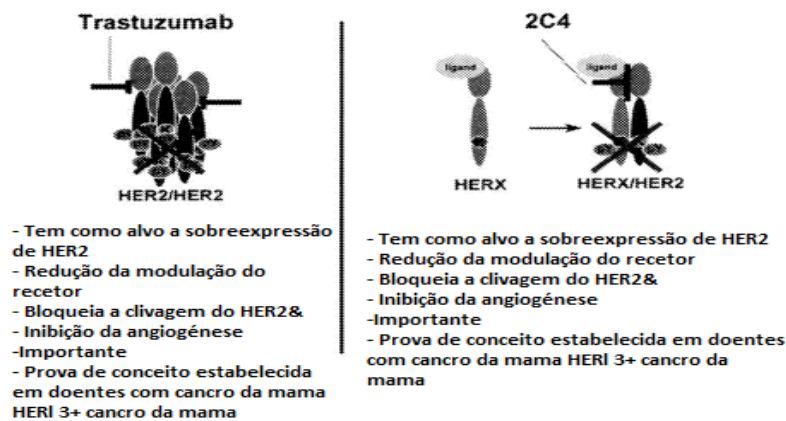


Figura 9: Resumo do mecanismo de ação dos anticorpos anti-HER2 trastuzumab e 2C4. Adaptado de Albanell et al., 2003).

O pertuzumab, outro ACm, complementa o trastuzumab ao visar um epítipo diferente no HER2, oferecendo uma estratégia para abordar a heterogeneidade e a resistência nos tumores HER2+ (Zahavi & Weiner, 2020)

Os mecanismos moleculares de inibição do recetor HER2 pelo trastuzumab e pertuzumab incluem citotoxicidade celular dependente de anticorpos, inibição da dimerização do HER2 e indução da internalização e degradação do recetor. Trastuzumab e pertuzumab induzem a internalização e degradação do recetor HER2 através de diferentes mecanismos. O trastuzumab induz a internalização do HER2 por meio de endocitose mediada por clatrina, seguida pela degradação lisossomal do recetor. Em contraste, o pertuzumab induz a internalização do HER2 através da endocitose dependente do colesterol, levando à degradação do recetor nos lisossomas. A indução da internalização e degradação do recetor HER2 é um mecanismo crucial de inibição do recetor HER2 pelo trastuzumab e pertuzumab (Figura 10) (Singh et al., 2014).

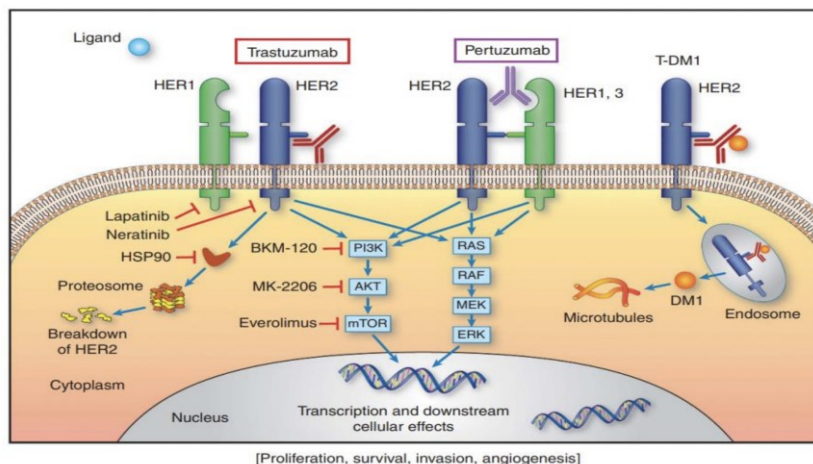


Figura 10: Mecanismos moleculares de inibição do recetor HER2 do trastuzumab e pertuzumab. Adaptado de (Singh et al., 2014).

Para inibir o crescimento tumoral dependente de HER2, foram desenvolvidos ACm especificamente dirigidos contra o domínio extracelular do recetor HER2. O anticorpo 4D5, originado da versão parental murina do trastuzumab, evidenciou uma eficácia significativa na supressão da proliferação de células tumorais de mama e ovário em cultura, particularmente nas células que apresentam uma sobreexpressão de HER2 (Maadi et al., 2021). A resposta aos efeitos inibitórios de crescimento do 4D5 está intimamente ligada aos níveis de expressão do recetor HER2 (Maadi et al., 2021)

O panorama dinâmico dos ACm dirigidos ao HER2 continua a expandir-se com a investigação em curso para identificar novos candidatos e otimizar os regimes de tratamento. A integração de inibidores do ponto de controlo imunitário com ACm apresenta uma via promissora para melhorar a imunogenicidade e a eficácia a longo prazo das terapêuticas dirigidas ao HER2 (Zahavi & Weiner, 2020).

Em conclusão, a descoberta do biomarcador HER2 revolucionou o tratamento do cancro da mama, oferecendo uma nova esperança para pacientes com opções de tratamento anteriormente limitadas. Desde sua identificação na fase pré-clínica, o biomarcador HER2 tem desempenhado um papel crucial no desenvolvimento de terapias com ACm em pacientes com cancro de mama HER2+.

5.3. Modulação da Resposta Imune

A modulação da resposta imunitária por ACm contra células cancerígenas representa um avanço significativo no domínio da imunoterapia contra o cancro. Estes agentes terapêuticos revolucionaram o panorama do tratamento do cancro, ao aproveitarem o SI do organismo para atingir e eliminar as células malignas. Esta exploração aprofunda os mecanismos intrincados através dos quais os ACm exercem os seus efeitos imunomoduladores, realçando o seu papel no reforço da resposta imunitária contra o cancro (Manso et al., 2023).

Além disso, o advento dos inibidores do ponto de controlo imunitário, frequentemente integrados nas terapias com ACm, aumentou ainda mais o seu potencial imunomodulador. Ao bloquear os sinais inibitórios, como os mediados pela proteína 1 de morte celular programada (PD-1) ou pela proteína 4 associada aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), os ACm podem ajudar o SI, permitindo-lhe montar um ataque mais robusto e sustentado contra as células cancerígenas (Wu, 2019). Esta sinergia entre ACm e inibidores do ponto de controlo imunitário demonstrou um sucesso notável em várias doenças malignas, afirmando a perspetiva de terapias combinadas.

Os ACm têm a capacidade de servir como veículos direcionados para transportar cargas citotóxicas, como radioisótopos ou toxinas, diretamente às células cancerígenas. Essa função dual não apenas possibilita a destruição seletiva das células malignas, mas também estimula uma resposta imunológica contra os antígenos tumorais liberados. Esse fenómeno, conhecido como efeito abscopal (a radioterapia local está associada à regressão do cancro metastático à distância do local irradiado), destaca a ativação imunitária sistémica desencadeada pela citotoxicidade localizada induzida pelos ACm (Postow et al., 2012).

Na área das vacinas contra o cancro, os ACm desempenham um papel crucial ao melhorar a apresentação dos antígenos e promover respostas imunitárias antitumorais. Ao ligarem-se às células cancerígenas, os ACm podem facilitar a captação de antígenos tumorais pelas células dendríticas, preparando subsequentemente as células T para um ataque mais robusto e direcionado contra as células cancerígenas (Rocconi et al., 2021).

Diversos ACm surgiram como padrão na modulação das respostas imunitárias contra o cancro. O ipilimumab, um ACm anti-CTLA-4, foi um pioneiro na terapia de bloqueio dos pontos de controlo imunitário, tendo obtido a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA) para o tratamento do melanoma avançado (De Felice et al., 2015). Da mesma forma, o pembrolizumab e o nivolumab (Topalian et al., 2012; Brahmer et al., 2015).

À medida que o campo da imunoterapia do cancro cresce, os esforços de investigação em curso centram-se no aperfeiçoamento das estratégias baseadas em ACm. Os ACb, capazes de visar simultaneamente as células cancerígenas e de envolver células imunitárias efetoras, representam uma área de exploração em expansão.

Estas moléculas inovadoras têm o potencial de amplificar a resposta imunitária através da ligação entre as células tumorais e as células imunitárias de uma forma altamente direcionada (Wu & Demarest, 2019).

5.4. Cancro da mama HER2+ e o seu Tratamento com ACm

Ao longo das últimas duas décadas, ocorreu uma significativa evolução no tratamento de cancro de mama HER2+, impulsionada pela aprovação do trastuzumab pela FDA em 1998, seguida pela aprovação pela EMA em 2000. Mais recentemente, a introdução do pertuzumab em combinação com o trastuzumab, conhecida como duplo bloqueio, tem demonstrado melhorias na taxa de resposta em tratamentos neoadjuvantes. (Georges & Elissar, 2019) (EMA, Herceptin 2024).

A monoterapia, ou o uso de um único fármaco, é uma opção de tratamento para o cancro de mama HER2+. O trastuzumab está atualmente aprovado pelo FDA e EMA para uso no tratamento de primeira linha do cancro de mama metastático HER2+, como monoterapia ou em combinação com outros agentes (Wang & Minden, 2022)

O trastuzumab é um ACm recombinante que se liga ao domínio extracelular do HER2, bloqueando a sua clivagem e inibindo a sinalização. Para além disso, também demonstrou ter atividade na CCDA (EMA, Herceptin 2024).

Conforme as informações contidas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), o trastuzumab é recomendado para pacientes diagnosticados com cancro de mama metastático ou em estágios iniciais, cujos tumores apresentem sobreexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2 (Herceptin, RCM)

Apesar do trastuzumab ter demonstrado eficácia, alguns pacientes apresentaram resistência ao tratamento, o que sugere a possibilidade de heterodimerização entre os recetores da família EGFR como um dos mecanismos de resistência. Isso conduziu à necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas direcionadas ao recetor HER2, visando potencializar a resposta por meio da combinação de dois agentes anti-HER2 com mecanismos de ação complementares. (Yu et al., 2020) (Nahta et al., 2006).

Neste sentido e, com base nos resultados do estudo CLEOPATRA (que será abordado na parte seguinte dedicada aos ensaios clínicos), o pertuzumab foi aprovado em 2012 pela FDA e, em 2013, pela EMA, para o tratamento de primeira linha em doentes com cancro da mama metastático HER2+ em combinação com trastuzumab e quimioterapia (Georges & Elissar, 2019). A figura 11 demonstra a aprovação cronológica das terapêuticas com ACm anti-HER2+ pela FDA, EMA e outros órgãos reguladores

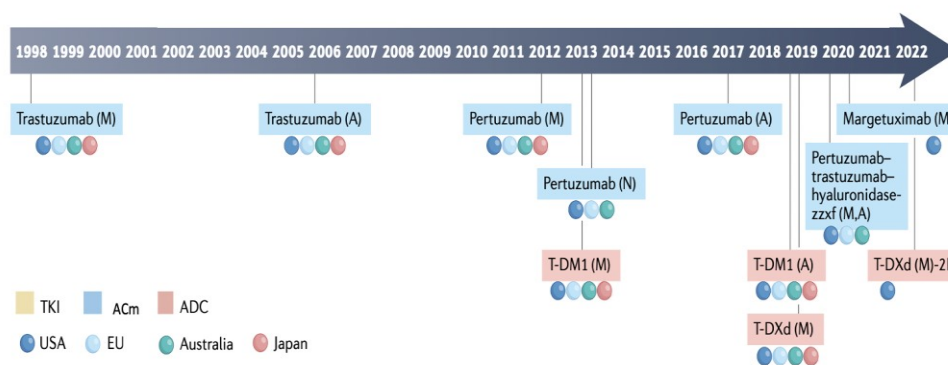


Figura 11: aprovação de terapêutica anti HER2. Adaptado de (Swain et al., 2023).

A terapia combinada emergiu como uma estratégia de tratamento promissora para o cancro de mama HER2+. Foi demonstrado que a combinação de trastuzumab e pertuzumab melhora significativamente a taxa de resposta patológica completa (pCR) e a sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes com cancro de mama HER2+ (Mercogliano et al., 2023). A aprovação do pertuzumab em associação com o trastuzumab, denominado duplo bloqueio, veio proporcionar uma melhor taxa de resposta em neoadjuvância. (Georges & Elissar, 2019).

Em 2013, com base nos resultados do estudo multicêntrico, aberto, de fase II e randomizado chamado NeoSphere, a FDA concedeu uma aprovação acelerada para o uso combinado de pertuzumab, trastuzumab e quimioterapia como tratamento neoadjuvante em pacientes com cancro de mama HER2+, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. Posteriormente, em 2015, a EMA também autorizou o uso de pertuzumab nesse contexto. (Perjeta. EMA 2023)

A justificação para o uso de terapias combinadas no cancro de mama HER2+ é alcançar efeitos sinérgicos, demonstrando que os efeitos combinados são maiores que a soma dos efeitos individuais de cada fármaco. Esta abordagem reduz potencialmente a resistência aos fármacos, enquanto proporciona benefícios terapêuticos anticancerígenos (Swain et al., 2023). O principal objetivo ao projetar e avaliar combinações de fármacos é alcançar efeitos sinérgicos (Duarte & Vale, 2022)

Mais recentemente, em 2017, com base nos resultados do ensaio clínico de fase III conhecido como APHINITY, a FDA aprovou o pertuzumab para ser usado em conjunto com o trastuzumab e quimioterapia como parte do tratamento adjuvante para o cancro de mama HER2+ em estágio inicial, associado a um alto risco de recorrência (FDA, 2017). Paralelamente, no ano seguinte, em 2018, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também deu sua aprovação para o uso do pertuzumab nessas mesmas condições.

Além disso, várias terapias combinadas, incluindo terapia de alvo molecular, terapia hormonal, imunoterapia e quimioterapia, foram estudadas e demonstraram fornecer benefícios terapêuticos em pacientes com cancro de mama HER2+ (Wang & Minden, 2022). O uso de terapias combinadas pode potencialmente melhorar a taxa de resposta, reduzir a resistência aos fármacos e melhorar os resultados dos pacientes.

A terapia anti-HER2 com ACm apresenta várias opções promissoras em diferentes estágios de desenvolvimento e aprovação. Um desses tratamentos é o margetuximab (Margenza®), um ACm IgG quimérico que se destina a visar o recetor HER2. Aprovado pela FDA em 16 de dezembro de 2020, o margetuximab demonstrou melhorar a sobrevivência livre de progressão (PFS-do inglês Progression-Free Survival, uma medida útil em ensaios clínicos, indicando eficácia no controle da progressão da doença) em pacientes com cancro de mama metastático HER2+ e também mostrou taxas de resposta globais superiores em comparação com outras terapias para este subtipo de cancro. Seu mecanismo de ação distinto, que aumenta a CCDA, pode oferecer uma nova abordagem terapêutica para esses pacientes (Kunte et al., 2020).

Além disso, o margetuximab foi bem tolerado em ensaios clínicos, com efeitos colaterais geralmente leves a moderados, como fadiga, náusea e diarreia, que podem ser controlados com cuidados de suporte.

Estudos de fase III, como o estudo SOPHIA, também destacam seu potencial em combinação com outras terapias anti-HER2, como trastuzumab e pertuzumab, mostrando resultados promissores que reforçam sua eficácia no tratamento do cancro de mama HER2+ (Kunte et al., 2020). O margetuximab (MGAH22) ainda não foi aprovado pela EMA.

Além do margetuximab, outros ACm estão sendo desenvolvidos, como o ZW25 e o PRS343, que também visam o recetor HER2. O ACb (ZW25) tem como alvo duas regiões distintas da proteína HER2, enquanto o PRS343 é tetravalente, ligando-se a quatro locais diferentes na proteína HER2. Ambos os AC demonstraram eficácia significativa no tratamento do cancro de mama HER2+ em ensaios clínicos de fase 1, com perfis de segurança favoráveis (Kunte et al., 2020).

Atualmente, o ZW25 está sendo avaliado num ensaio de fase 1-2 para pacientes com cancro avançado que expressam HER2, enquanto o PRS343 está a ser avaliado como agente único em tumores HER2+ (Kunte et al., 2020). Estes estudos fornecem uma visão adicional sobre o potencial destes tratamentos como opções eficazes para pacientes com cancro de mama HER2+, abrindo caminho para futuras terapias direcionadas e estratégias de tratamento.

5.5. Ensaios Clínicos e Resultados

No contexto do tratamento do cancro da mama, em particular do subtipo HER2+, os ensaios clínicos desempenham um papel crucial na avaliação da eficácia e segurança das terapêuticas emergentes, em particular dos ACm. Estes ensaios representam um passo essencial na transposição da investigação pré-clínica para a prática clínica, permitindo uma análise crítica do desempenho terapêutico dos ACm no contexto do cancro da mama.

Este capítulo tem como objetivo explorar e examinar os resultados de alguns ensaios clínicos relevantes e significativos que se centram na aplicação específica de ACm e ADC que já foram aprovados pela EMA no tratamento do subtipo HER2+ do cancro da mama. Ao compreender os desafios, os benefícios e as nuances associados a estes ensaios, pretende-se fornecer uma visão global do progresso clínico e da eficácia terapêutica destas abordagens inovadoras no combate ao cancro da mama HER2+.

5.5.1. ACm Recombinantes

Começa-se por apresentar estudos relacionados com o trastuzumab que foi avaliado em pacientes com cancro de mama HER2+ em estágio inicial em quatro grandes ensaios adjuvantes que são: HERA (do inglês herceptin adjuvant), NSABPB B-31 (do inglês National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), NCCTG N9831 (do inglês North Central Cancer Treatment Group), e BCIRG 006 (do inglês Breast Cancer International Research). Resultados positivos de análises intermediárias foram relatados pela primeira vez em 2005 (Perez et al., 2014).

O ensaio clínico randomizado de fase III conhecido como HERA (BO16348) avaliou a eficácia e segurança do trastuzumab como terapia adjuvante em pacientes com cancro de mama inicial HER2+. Os resultados demonstraram que o trastuzumab melhorou significativamente a PFS e a sobrevida global (SG) em comparação com a observação isolada. Isso sugere que o trastuzumab se tornou um tratamento de primeira linha para pacientes com cancro de mama HER2+, independentemente do status dos gânglios linfáticos. Além disso, o estudo forneceu informações sobre a duração ideal da terapia com trastuzumab, indicando que um ano de tratamento pode ser suficiente para a maioria dos pacientes (Cameron et al., 2017).

Os ensaios adjuvantes NCCTG N9831 envolveram vários ensaios menores, todos avaliaram o uso de trastuzumab adjuvante em pacientes com cancro de mama. Os resultados mostram uma melhora significativo da PFS, com reduções no risco de recorrência variando de 36% a 52% (Perez et al., 2011)

Ensaio adjuvante NSABP B31 envolveu 3.088 pacientes com cancro de mama HER2+ em estágio inicial que foram tratados com doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel, com ou sem trastuzumab (Perez et al., 2014). Os resultados mostraram que a adição de trastuzumab à quimioterapia levou a uma melhora relativa de 37% na SG (Perez et al., 2014), o tempo médio de estudo foi de 8,4 anos, indicando os benefícios a longo prazo da terapêutica adjuvante com trastuzumab. Uma análise combinada do ensaio NCCTG N9831 e do ensaio NSABP-B31 mostrou que o trastuzumab foi associado a uma redução significativa no risco de recorrência e morte (Boekhout et al., 2011).

O quarto ensaio randomizado e controlado, BCIRG 006 envolveu de 3222 pacientes que foram tratados com quimioterapia à base de antraciclina com ou sem trastuzumab (Slamon et al., 2011). A adição de trastuzumab melhorou significativamente a SLD e a SG entre mulheres com cancro de mama HER2+ (Slamon et al., 2011). Este estudo demonstrou a eficácia do trastuzumab em combinação com quimioterapia.

Em conclusão, os quatro grandes ensaios adjuvantes que avaliaram o trastuzumab no cancro da mama HER2+ terem mostrado melhorias significativas tanto na SG como na PFS sugere que o trastuzumab pode ser uma opção de tratamento eficaz para pacientes com cancro da mama HER2+. Os resultados destes sugerem que o trastuzumab pode ser uma opção de tratamento eficaz para pacientes com cancro da mama HER2+.

Ensaio clínicos (estudo de fase II) demonstraram que a monoterapia com trastuzumab pode melhorar significativamente a PFS e a SG em pacientes com cancro de mama metastático HER2+ e os efeitos colaterais de curto prazo do trastuzumab são geralmente leves e controláveis (Boekhout et al., 2011).

Apesar da eficácia da monoterapia com trastuzumab no cancro da mama metastático HER2+, existem limitações e considerações a ter em conta. A resistência ao trastuzumab é uma limitação importante à sua eficácia (Wynn & Tang, 2022). Além disso, o trastuzumab tem sido associado à cardiotoxicidade, o que requer monitoramento e gestão regulares (Wynn & Tang, 2022).

Diante disso, outras estratégias foram desenvolvidas para contrariar esse efeito, como o duplo bloqueio do HER2 usando dois fármacos, como a associação do trastuzumab com o pertuzumab.

O pertuzumab (Perjeta®) é um ACm recombinante que foi desenvolvido para atingir células de cancro de mama HER2+. De acordo com Nami *et al* (2018), o pertuzumab bloqueia a associação de HER2 e HER3, diminuindo a sinalização de HER2 ativada por ligante, incluindo ERK, e suprime o crescimento de células de cancro de mama HER2+. Além disso, o pertuzumab demonstrou ser altamente eficaz em combinação com trastuzumab quimioterapia no tratamento do cancro de mama HER2+ (Ishii et al., 2019).

Numerosos ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia do pertuzumab no tratamento do cancro de mama HER2+. O estudo CLEOPATRA (do inglês Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab Study), mostrou uma melhora significativa na PFS e na SG. Neste estudo, foi analisada a eficácia da combinação de dupla inibição do HER2 com docetaxel no tratamento inicial do cancro de mama metastático HER2+, em comparação com pacientes tratados apenas com trastuzumab e docetaxel (Ishii et al., 2019). Os doentes foram divididos em 2 grupos como demonstra a figura 12.

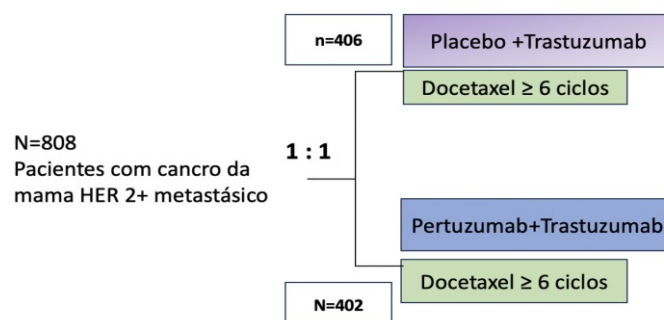


Figura 12: Grupos de tratamento no ensaio CLEOPATRA. Adaptado de (RICHARD et al., 2016)

O principal parâmetro avaliado foi a PFS. Este critério é frequentemente utilizado para avaliar a eficácia do tratamento em terapias neoadjuvantes. Os pacientes que receberam terapia tripla viveram em média 15,7 meses a mais do que aqueles que receberam tratamento padrão (sobrevida global média de 56,7 vs 40,8 meses). Ao mesmo tempo, o ganho na sobrevida livre de progressão foi de 6,3 meses (18,7 vs 12,4 meses; $p < 0,0001$). No entanto, o uso de pertuzumab pode levar a alguns efeitos adversos, como diarreia, náusea e fadiga, que precisam ser monitorados de perto (Zhu et al., 2017)

Os ensaios NeoSphere (WO20697) e TRYPHAENA (BO22280) avaliaram o uso de pertuzumab na terapia neoadjuvante enquanto o estudo APHINITY (BO25126) avaliou o uso de pertuzumab na terapia adjuvante (Ishii et al., 2019).

No estudo NEOSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation), os doentes com cancro de mama HER2+ foram randomizados para receber pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel. (Amiri-Kordestani et al., 2014). A estudo incluiu 417 pacientes que foram randomizados para receber um dos quatro tratamentos possíveis antes da cirurgia: trastuzumab e docetaxel (TD), pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (PTD), pertuzumab e trastuzumab (PT) ou pertuzumab e docetaxel (PD), tal como esquematizado na figura 13.

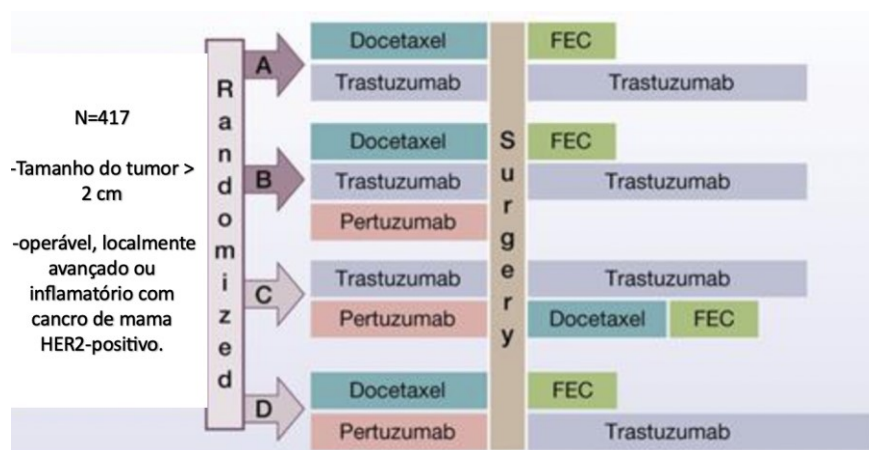


Figura 13: Figura Grupos de tratamento do ensaio clínico NEOSPHERE. Adaptada de (Amiri-Kordestani et al., 2014)

A taxa de pCR foi mais alta no grupo pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel (45,8%) em comparação com trastuzumab mais docetaxel (29%) (Boér et al., 2021).

O estudo TRYPHAENA (BO22280), uma investigação adicional de fase II, incluiu 225 pacientes distribuídos aleatoriamente em três grupos de tratamento (Schneeweiss et al., 2018), conforme ilustrado no esquema da Figura 14

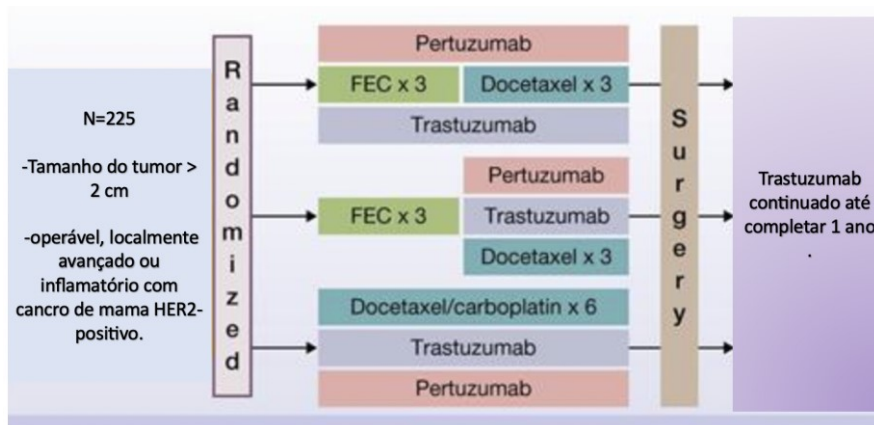


Figura 14: Esquema dos grupos terapêuticos e ordem dos tratamentos respetivos ao ensaio clínico TRYPHAENA. Adaptado de Amiri-Kordestani et al., 2014.

A análise de eficácia a longo prazo revelou que a taxa de pCR, indicativa da ausência de células tumorais visíveis em amostras de tecido após o tratamento, foi significativamente mais elevada (52%) no grupo submetido à combinação de pertuzumab e trastuzumab com quimioterapia (Schneeweiss et al., 2013). Além disso, o estudo demonstrou um perfil de segurança cardíaca favorável para esta terapia combinada (Schneeweiss et al., 2018). Esses resultados sugerem que a utilização neoadjuvante de pertuzumab e trastuzumab em combinação com carboplatina e docetaxel pode representar uma opção de tratamento eficaz para pacientes diagnosticadas com cancro de mama HER2+

No estudo APHINITY, os pacientes com cancro de mama precoce HER2+ foram randomizados para receber pertuzumab mais trastuzumab e quimioterapia adjuvante ou trastuzumab mais quimioterapia. A adição de pertuzumab ao trastuzumab e quimioterapia resultou numa melhora significativa na SLD invasiva em 3 anos (Rayson et al., 2022).

O perfil de segurança do pertuzumab foi avaliado nestes três estudos. Os efeitos adversos associados ao tratamento com pertuzumab são geralmente leves e controláveis (Ishii et al., 2019). Os eventos adversos que ocorreram com mais frequência no estudo NeoSphere com o pertuzumab foram alopecia, náuseas, diarreia, anemia e astenia em doentes com cancro da mama metastático. O perfil de segurança do pertuzumab mostrou que o efeito adverso mais significativo foi a diarreia, indicando a elevada taxa de toxicidade gastrointestinal (Zhu et al., 2017).

As direções futuras para a investigação do Pertuzumab incluem a investigação da sua utilização em regimes de tratamento de linha posterior para o cancro da mama metastático HER2+ (Biskup et al., 2023). Além disso, a pesquisa com pertuzumab está em andamento para melhorar os resultados do tratamento no cancro de mama HER2+. No estudo na-PHER2, trastuzumab e pertuzumab administrados com fulvestrant e palbociclib neoadjuvamente a pacientes com cancro de mama ER+/HER2+ levaram a uma taxa mais alta de pCR (Swain et al., 2023). Estas direções de investigação emergentes e perspectivas terapêuticas oferecem esperança de melhores resultados para as doentes com cancro da mama HER2+.

5.5.2. Anticorpos Conjugados

Os AC conjugados (ADC – do inglês Antibody-drug conjugation) emergiram recentemente como uma classe promissora de agentes anticancerígenos, são compostos por um ACm conjugado com um princípio ativo tóxico. Os ADC libertam seletivamente o princípio ativo nas células tumorais quando o ACm se liga a um antígeno específico na superfície dessas células. O mecanismo de ação dos ADC envolve a internalização do complexo anticorpo-fármaco nas células-alvo, resultando na morte das células cancerígenas (Koster et al., 2022) (Riccardi et al., 2023). Em pacientes HER2+ com cancro de mama, os ADC demonstraram eficácia significativa (Koster et al., 2022).

Os ADC direcionados ao HER2 constituem a espinha dorsal dos tratamentos para cancro de mama HER2+. Estes ADC são projetados para minimizar a toxicidade do princípio ativo sobre células normais, e ao mesmo tempo, maximizar sua eficácia contra as células cancerígenas. Dois ADC foram aprovados para esse fim: Trastuzumab emtansina (T-DM1) e Trastuzumab deruxtecano (T-DXd) (Lewis et al., 2024). O primeiro consiste no ACm anti-HER2 Trastuzumab conjugado com o agente citotóxico emtansina, enquanto o último é um novo ADC utiliza um inibidor da topoisomerase I como carga útil (Rassy et al., 2022).

Kadcyla® (Trastuzumab emtansinaT-DM1) é um novo agente utilizado no tratamento do cancro HER2+, composto por Trastuzumab e emtansina (DM1), um agente citotóxico que inibe a polimerização dos microtúbulos. Tanto o Trastuzumab quanto o T-DM1 inibem a sinalização do recetor HER2, e medeiam a CCDA, direcionando o agente citotóxico diretamente às células cancerosas (García-Alonso et al., 2020). Desta forma, o T-DM1 tem como alvo o recetor HER2 e entrega o agente citotóxico (DM1) diretamente nas células cancerosas, minimizando os danos sobre as células saudáveis.

Vários ensaios clínicos avaliaram a segurança e eficácia do T-DM1 no tratamento do cancro HER2+. Por exemplo, estudo conduzido pelo Instituto Nacional do Cancro, o T-DM1 mostrou uma atividade clinicamente razoável após tratamento prévio com pertuzumab, com uma PFS mediana de 6,9 meses. As diretrizes atuais consideram o T-DM1 a terapia padrão de 2ª linha para pacientes com cancro de mama metastático HER+ após a falha do trastuzumab e de um taxano (Omarini et al., 2022) (Michel et al., 2020).

Outro estudo importante, o EMILIA, foi um estudo randomizado, internacional e aberto de pacientes com cancro de mama HER2 +, irressecável, localmente avançado ou metastático. Este estudo de fase III avaliou a eficácia e segurança do T-DM1, em comparação com lapatinib mais capecitabina, em pacientes que haviam recebido anteriormente trastuzumab e um taxano. O estudo envolveu 980 pacientes de 207 centros em 26 países (Verma et al., 2012) (Diéras et al., 2017)

O objetivo primário do estudo foi a PFS, e os objetivos secundários incluíram a SG, a taxa de resposta objetiva (ORR) que representa a proporção de pacientes que tiveram uma resposta completa ou parcial ao tratamento com T-DM1, e a segurança. O desenho do estudo clínico EMILIA foi baseado em um ensaio randomizado e controlado com quatro grupo de tratamento: T-DM1, lapatinib mais capecitabina, T-DM1 mais placebo e lapatinib mais capecitabina mais placebo (Figura 15).

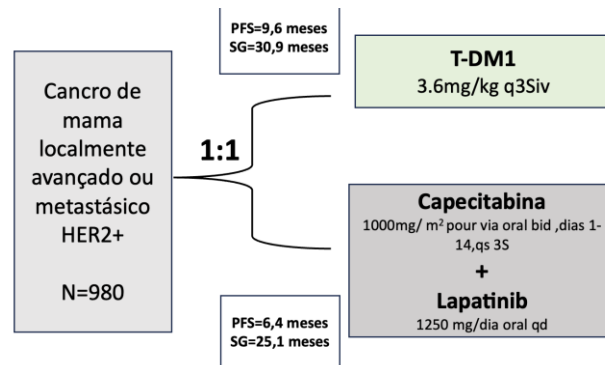


Figura 15: Desenho do Estudo EMILIA. Adaptado de (Dieras et al., 2017)

O regime de tratamento no ensaio clínico EMILIA foi consistente com o regime posológico padrão de capecitabina, ou seja, 2 semanas com e 1 semana sem. Os resultados do estudo demonstraram que o T-DM1 melhorou significativamente a PFS e a SG em comparação com lapatinibe mais capecitabina . A PFS mediana foi de 9,6 meses no grupo T-DM1 e 6,4 meses no grupo lapatinibe mais capecitabina, e a OS mediana foi de 30,9 meses no grupo T-DM1 e 25,1 meses no grupo lapatinibe mais capecitabina . A ORR também foi significativamente maior no grupo T-DM1 do que no grupo lapatinib mais capecitabina (43,6% vs. 30,8%) O perfil de segurança do T-DM1 foi consistente com estudos anteriores, e os eventos adversos mais comuns foram trombocitopenia, níveis elevados de transaminases e fadiga (Verma et al., 2012).

O ensaio clínico EMILIA tem grande importância no tratamento do cancro da mama HER2+. Este estudo confirmou que o T-DM1 é mais eficaz e menos tóxico do que a terapia padrão disponível para pacientes com cancro de mama avançado HER2+ que já receberam trastuzumab e um taxano.

Os resultados deste ensaio levaram à aprovação do T-DM1 pela FDA, EMA e outras agências reguladoras para o tratamento do cancro de mama avançado HER2+. Além disso, o ensaio clínico EMILIA também destacou o potencial dos ADC no tratamento do cancro (Peddi & Hurvitz, 2014)

No entanto, apesar dos avanços proporcionados pelo T-DM1, alguns pacientes eventualmente desenvolvem resistência a essa terapia ou experimentam uma progressão da doença. Diante dessa necessidade não atendida, o T-DXd surgiu como uma alternativa promissora. O estudo DESTINY-Breast01 foi um ponto de viragem significativo, revelando a eficácia impressionante do T-DXd em pacientes previamente tratados, inclusive aqueles que falharam com o T-DM1.

DESTINY-Breast 01 foi um estudo realizado em participantes com cancro de mama HER2 +. Este estudo de fase II avaliou T-DXd na dose 5,4 mg/kg em pacientes com cancro de mama irresssecável e/ou metastático positivo para EGFR 2 (HER2), que haviam recebido dois ou mais regimes anteriores baseados em anti-HER2. O objetivo primário do estudo foi a ORR. O perfil de segurança do T-DXd foi consistente com estudos anteriores, com eventos adversos sendo controláveis. Os resultados do estudo mostraram que a ORR foi de 60,9% e a duração média da resposta foi de 14,8 meses. Estes resultados são significativos, pois demonstram o potencial do T-DXd para se tornar uma nova opção de tratamento para pacientes com cancro da mama HER2+. (Modi, 2021) (Jerusalem et al., 2022).

Os resultados do ensaio clínico DESTINY-Breast 01 com T-DXd foram altamente promissores. A -ORR- foi particularmente relevante, pois indica o potencial do tratamento em fornecer benefícios de longo prazo aos pacientes. O T-DXd demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas na PFS e na SG em comparação com o tratamento de escolha do médico (Swain et al., 2023)

Apesar dos resultados promissores do ensaio clínico DESTINY-Breast01 T-DXd, ainda existem limitações e desafios que precisam de ser abordados. No ensaio principal, o T-DXd demonstrou eficácia notável contra metástases extracranianas em pacientes com cancro de mama HER2+ fortemente pró-tratado.

No entanto, a eficácia do T-DXd no tratamento de metástases cerebrais ainda não foi avaliada, sendo necessários mais estudos para determinar a sua eficácia nesta área. Ambos os ensaios DESTINY-Breast01 e DESTINY-Lung01 (destinado a pacientes com cancro de pulmão) avaliaram a eficácia e segurança do T-DXd em pacientes com cancro de mama HER2+ irresssecável e/ou metastático que receberam pelo menos duas terapias anti-HER2 anteriores (Swain et al., 2014, 2023; Teplinsky et al., 2014)

O estudo de fase III DESTINY-Breast03 (Figura 16). foi comparar a eficácia e segurança do trastuzumab deruxtecano versus trastuzumab emtansina. Também mostrou que o trastuzumab deruxtecano apresentou um perfil de segurança melhor do que o trastuzumab emtansina (Hurvitz et al., 2023).

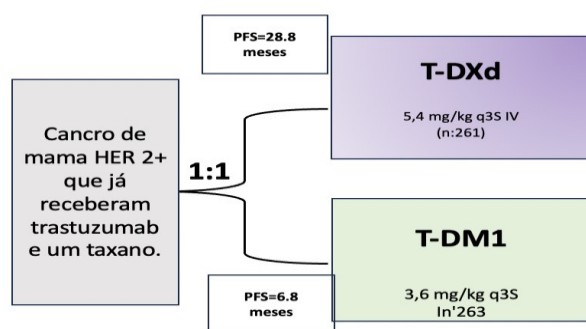


Figura 16: Desenho do estudo DESTINY-Breast03. Adaptado de (Hurvitz et al., 2023).

Os resultados mostram que o T-DXd é uma opção de tratamento promissora para pacientes com cancro de mama metastático HER2-positivo que já receberam trastuzumab e um taxano.

O desenho e a metodologia do estudo foram cuidadosamente planejados e implementados para garantir a confiabilidade e validade de seus resultados. No entanto, ainda existem limitações e desafios que precisam de ser abordados, particularmente na área das metástases cerebrais. Globalmente, os resultados deste estudo sugerem que o T-DXd tem o potencial de melhorar significativamente as opções de tratamento disponíveis para pacientes com cancro da mama HER2+ (Hurvitz et al., 2023).

O potencial dos ADC para revolucionar o panorama do tratamento do cancro da mama HER2+ reside na sua capacidade de proporcionar uma abordagem terapêutica mais direcionada e menos tóxica em comparação com a quimioterapia convencional. O estudo SePHER centrado no cancro da mama HER2+ avançado, demonstrou que a perda de HER2 e a diminuição da eficácia do T-DM1 foram observadas em doentes tratados com duplo bloqueio de HER2 (Bon et al., 2020).

Pelo contrário, as provas emergentes de ensaios clínicos indicaram a eficácia superior dos ADC em comparação com as opções de tratamento padrão, sublinhando o seu potencial como modalidade terapêutica transformadora (Rassy et al., 2022).

No domínio do tratamento do HER2, estão a ser feitos avanços contínuos para otimizar os ADC e alargar a sua aplicabilidade. Estes esforços incluem a exploração de alterações nos ligandos, na composição da carga útil e na estrutura dos anticorpos (Swain et al., 2023). Estes desenvolvimentos prometem não só aumentar a eficácia dos ADC, mas também alargar o âmbito desta opção de tratamento no contexto do cancro da mama HER2+.

5.6. Desafios e Limitações da Utilização de Anticorpos Monoclonais

Apesar da eficácia dos ACm no tratamento do cancro da mama, existem vários desafios associados à sua utilização, como é o caso da resistência terapêutica. Assim, estudos futuros devem concentrar-se na identificação dos mecanismos de resistência e no desenvolvimento de estratégias para superá-los (Zahavi & Weiner, 2020).

Um desafio significativo na utilização de ACm para o tratamento do cancro da mama é o desenvolvimento de mecanismos de resistência. Apesar do sucesso inicial de terapêuticas como o trastuzumab no cancro da mama HER2+, pode surgir resistência, limitando a eficácia a longo prazo destes tratamentos (Sandoval-Leon et al., 2019). Esta resistência aos fármacos, está associada à ativação anormal da via PI3K/AKT/mTOR (Fosfatidilinositol 3-quinase / Proteína quinase B / Alvo da rapamicina em mamíferos) ou MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinas) a jusante do HER2 (Wu et al., 2022). Outra limitação é que a eficácia da terapia com ACm depende da expressão das moléculas alvo na superfície das células tumorais (Zahavi & Weiner, 2020). Além disso, a produção de ACm em larga escala também é um desafio, pois requer recursos e conhecimentos significativos (Quinteros et al., 2017). A compreensão dos mecanismos subjacentes à resistência é crucial para o desenvolvimento de estratégias para a ultrapassar ou prevenir. Estão a ser exploradas estratégias como terapias combinadas e intervenções específicas para enfrentar este desafio e aumentar a durabilidade das respostas ao tratamento (Sandoval-Leon et al., 2019).

Para além disso, a heterogeneidade do cancro da mama constitui um obstáculo considerável à obtenção de um sucesso universal com ACm. O cancro da mama inclui subtipos moleculares distintos, cada um com características e respostas ao tratamento únicas. Embora o cancro da mama HER2+ tenha sido o foco das terapias com ACm, a natureza diversa do cancro da mama exige abordagens adaptadas aos diferentes subtipos (Schulz, 2023). Estudos recentes sublinham a necessidade de estratégias de tratamento personalizadas que tenham em conta o perfil molecular específico do tumor de cada doente (Rossing et al., 2021).

A imunogenicidade é outra limitação digna de nota. O desenvolvimento de AC humanos anti-rato (HAMA) em resposta a ACm derivados de murinos foi um desafio histórico, levando a uma eficácia reduzida e a potenciais reações de hipersensibilidade. Os avanços na engenharia de ACm, tais como o desenvolvimento de AC quiméricos, humanizados e totalmente humanos, atenuaram estas preocupações até certo ponto (Reichert, 2015). No entanto, a monitorização e a gestão da imunogenicidade continuam a ser considerações pertinentes na aplicação clínica dos ACm.

O impacto económico das terapêuticas com ACm no tratamento do cancro da mama é também objeto de discussão. O elevado custo de produção, associado aos complexos processos de investigação e desenvolvimento, contribui para o custo elevado dos tratamentos com ACm. O equilíbrio entre os benefícios clínicos e as considerações económicas continua a ser um desafio crítico, exigindo esforços contínuos para otimizar os processos de produção e explorar alternativas rentáveis (Yamamoto et al., 2022).

Apesar destes desafios, os avanços recentes oferecem soluções promissoras e abrem caminho para ultrapassar as limitações associadas à terapêutica com ACm no cancro da mama. A investigação em curso centra-se em sistemas inovadores de administração de medicamentos, terapias combinadas e abordagens de medicina de precisão para aumentar a eficácia e enfrentar os desafios específicos colocados pelos diferentes subtipos de cancro da mama (Yamamoto et al., 2022). A pesquisa atual sobre ACm para o tratamento do cancro de mama está focada no desenvolvimento de novos AC e terapias combinadas. A descoberta do Trastuzumab há quase 25 anos revolucionou o tratamento e o desenvolvimento de fármacos para o cancro de mama HER2+ (Swain et al., 2023). As terapias combinadas são cada vez mais prevalentes em ensaios clínicos de novos fármacos oncológicos, e pesquisas futuras devem se concentrar na identificação da combinação ideal de fármacos para alcançar a eficácia máxima (Yang et al., 2023). Novos alvos também estão sendo explorados e dois AC (IL-36R demonstraram eficácia em ensaios clínicos (Yamamoto et al., 2022).

5.7. Impacto Económico da Imunoterapia com ACm no Cancro da Mama

O tratamento do cancro está frequentemente associado a custos elevados, que podem representar um encargo financeiro significativo para os doentes e as suas famílias. No entanto, a imunoterapia provou ser rentável em alguns casos. Por exemplo, verificou-se que o alemtuzumab, um agente imunoterapêutico, é rentável na Nova Zelândia quando comparado com a quimioterapia (Geynisman et al., 2014). Também num estudo realizado nos EUA O ensaio IMpassion130 demonstrou o benefício clínico de atezolizumab, um inibidor do ponto de controlo imunitário, em combinação com nab-paclitaxel para doentes com cancro da mama metastático triplo-negativo, levando sua aprovação pela FDA. O estudo destacou a melhoria da PFS e da sobrevivência global, apoiando a utilização da imunoterapia no cancro da mama (Schmid et al., 2018). Emens *et al.* (2019) também encontraram rentabilidade no que concerne à imunoterapia num estudo que explorou os resultados a longo prazo do atezolizumab em doentes com cancro da mama metastático triplo-negativo, fornecendo informações sobre a eficácia clínica sustentada da imunoterapia numa população de doentes chineses. Verificou-se também que a terapia com ACm é eficaz na redução dos custos de saúde associados ao tratamento do cancro da mama (Worku & Hewitt, 2020).

Apesar dos potenciais benefícios económicos da imunoterapia com ACm no tratamento do cancro da mama, existem também desafios significativos associados a esta opção de tratamento. Um dos principais desafios é a necessidade de desenvolver, de forma consistente, agentes que sejam eficazes na maioria dos doentes e tipos de cancro (Ventola, 2017). O custo da terapêutica com ACm também pode ser um grande desafio para os doentes, especialmente para aqueles que não têm uma cobertura de seguro adequada. Os custos diretos do tratamento do cancro podem representar um encargo económico significativo para os doentes e as suas famílias (Iragorri et al., 2021).

Tal como acontece com qualquer nova opção de tratamento, as futuras implicações económicas da imunoterapia com ACm no tratamento do cancro da mama devem ser consideradas. Embora a terapia tenha mostrado resultados promissores e potenciais poupanças de custos, é necessária mais investigação para compreender plenamente a relação custo-eficácia desta opção de tratamento (Geynisman et al., 2014). Surgem preocupações, uma vez que o custo da terapia com ACm pode constituir uma barreira importante para os doentes, especialmente para os que não dispõem de uma

cobertura de seguro adequada (Schaff et al., 2023). Por conseguinte, é necessário desenvolver estratégias para garantir que esta opção de tratamento seja acessível a todos os doentes que dela possam beneficiar. Além disso, devem ser feitos esforços para melhorar a eficiência do processo de produção, o que poderá levar a uma redução dos custos do tratamento.

VI. CONCLUSÃO

Esta análise abordou os princípios teóricos subjacentes, os mecanismos de ação, os desenvolvimentos clínicos, os desafios e as projeções futuras relacionados com os ACm na esfera da imunoterapia aplicada ao cancro da mama. Ao longo desta revisão bibliográfica, tornou-se evidente o contributo revolucionário destes agentes para a terapêutica oncológica, oferecendo uma abordagem altamente direcionada, culminando numa erradicação mais eficaz da doença, com uma concomitante redução da toxicidade quando comparada com as modalidades terapêuticas tradicionais. A implementação dos ACm s na abordagem imunoterapêutica do cancro da mama, particularmente no contexto do subtipo HER2+, surge como um avanço substancial na busca incessante de tratamentos antineoplásicos mais eficazes e específicos.

A sobreexpressão dos recetores HER2, característica deste subtipo neoplásico da mama, confere uma assinatura molecular única que pode ser explorada pelos ACM. Agentes como o trastuzumab, o pertuzumab e outras formulações dirigidas ao HER2 surgiram como contributos cruciais para o arsenal terapêutico no combate ao cancro da mama HER2+. A capacidade destes agentes para atingir seletivamente as células cancerosas, preservando os tecidos saudáveis, marca uma transição paradigmática nas estratégias de intervenção terapêutica.

Os estudos clínicos desempenham um papel vital na validação da eficácia e segurança da imunoterapia ancorada aos ACm. A análise meticulosa destes estudos não só revelou melhorias substanciais nas taxas de sobrevivência, como também proporcionou uma compreensão matizada das respostas dos doentes, permitindo abordagens terapêuticas personalizadas. Além disso, os ensaios clínicos e as iniciativas de investigação em curso prometem revelar dimensões adicionais da eficácia das ACm e as suas potenciais sinergias com outras modalidades terapêuticas.

Apesar dos progressos notáveis, continuam a existir desafios na implementação clínica da imunoterapia ancorada em ACm para o cancro da mama, nomeadamente questões relacionadas com os mecanismos de resistência, os efeitos adversos e as implicações económicas.

A consciencialização e o reconhecimento destas questões tornam-se imperativos para melhorar os protocolos terapêuticos existentes e conceber inovações destinadas a ultrapassar a resistência e a otimizar os resultados clínicos.

Olhando para o futuro, a imunoterapia ancorada aos ACm para o cancro da mama apresenta um cenário promissor. Os avanços tecnológicos e uma compreensão crescente do microambiente tumoral são catalisadores para ultrapassar os desafios atuais. Os esforços em curso, centrados na decifração dos mecanismos de resistência e na exploração de terapias combinadas, são bases fundamentais para desbloquear todo o potencial terapêutico dos ACm no tratamento do cancro da mama.

Esta monografia contribui de forma significativa para o panorama académico ao promover uma compreensão mais profunda das complexidades inerentes à imunoterapia, com especial incidência no contexto do cancro da mama.

Em suma, a incursão na imunoterapia baseada na aplicação de ACm no tratamento do cancro da mama, em particular do subtipo HER2+, representa um avanço significativo na procura incessante de abordagens terapêuticas antineoplásicas mais eficazes e direcionadas. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer até se conseguir uma terapêutica com eficácia máxima transversal a todos os indivíduos e tipos de cancro de mama, com nenhuns ou poucos efeitos adversos e a um valor acessível a todos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, J., Palmer, C., Basu, B., & Earl, H. (2005). Systemic adjuvant therapies for breast cancer. In *Early Breast Cancer* (pp. 440–454). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b14447-41>
- Ahmed, A. A., & Abedalthagafi, M. (2016). Cancer diagnostics: The journey from histomorphology to molecular profiling. *Oncotarget*, 7(36), 58696–58708. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11061>
- Ahmad, S., Alloubani, A., Abu-Sa'da, R., & Qutaiba, Y. (2022). Breast Self-Examination: Knowledge, Practice, and Beliefs Among Females in Jordan. *SAGE open nursing*, 8, 23779608221124517. <https://doi.org/10.1177/23779608221124517>
- Ajithkumar, T. (2023). Breast cancer. In *Radiotherapy Planning* (pp. 219–244). Oxford University PressOxford. <https://doi.org/10.1093/med/9780198722694.003.0007>
- Al-Hilli, Z., & Wilkerson, A. (2021). Breast Surgery. *Surgical Clinics of North America*, 101(5), 845–863. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.06.014>
- Albanell, J., Codony, J., Rovira, A., Mellado, B., & Gascón, P. (2003). Mechanism of Action of Anti-Her2 Monoclonal Antibodies: Scientific Update on Trastuzumab and 2c4. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 253–268). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0081-0_21
- American Cancer Society. (2021). Radiation for Breast Cancer. *American Cancer Society*. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html>
- American Cancer Society. (2022). *What is cancer?* <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
- Amiri-Kordestani, L., Wedam, S., Zhang, L., Tang, S., Tilley, A., Ibrahim, A., Justice, R., Pazdur, R., & Cortazar, P. (2014). First FDA Approval of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Pertuzumab for the Treatment of Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(21), 5359–5364. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1268>

- Anderson, W. F., Jatoi, I., Tse, J., & Rosenberg, P. S. (2010). Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(2), 232–239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8162>
- Anderson, N. D., Babichev, Y., Fuligni, F., Comitani, F., Layeghifard, M., Venier, R. E., Dentre, S. C., Maheshwari, A., Guram, S., Wunker, C., Thompson, J. D., Yuki, K. E., Hou, H., Zatzman, M., Light, N., Bernardini, M. Q., Wunder, J. S., Andrulis, I. L., Ferguson, P., ... Shlien, A. (2021). Lineage-defined leiomyosarcoma subtypes emerge years before diagnosis and determine patient survival. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24677-6>
- Bilal Malik, & Abhijeet Ghatol. (2023). *Understanding How Monoclonal Antibodies Work*.
- Biskup, E., Sartorius, C., Müller, A., Leo, C., Nussbaum, C., Georgescu Margarint, E. L., Koychev, D., Schreiber, A., Taverna, C., Thorn, D., & Vetter, M. (2023). Pertuzumab as second- or later-line therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: A clinical experience. *Molecular and Clinical Oncology*, 19(1), 52. <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2648>
- Boekhout, A. H., Beijnen, J. H., & Schellens, J. H. M. (2011). Trastuzumab. *The Oncologist*, 16(6), 800–810. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0035>
- Boér, K., Kahán, Z., Landherr, L., Csöszi, T., Máhr, K., Ruzsa, Á., Horváth, Z., Budai, B., & Rubovszky, G. (2021). Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab with Chemotherapy in Early Stage HER2-Positive Breast Cancer - Increasing Rates of Breast Conserving Surgery: A Real-World Experience. *Pathology and Oncology Research*, 27. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609785>

- Bon, G., Pizzuti, L., Laquintana, V., Loria, R., Porru, M., Marchiò, C., Krasniqi, E., Barba, M., Maugeri-Saccà, M., Gamucci, T., Berardi, R., Livi, L., Ficorella, C., Natoli, C., Cortesi, E., Generali, D., La Verde, N., Cassano, A., Bria, E., ... Vici, P. (2020). Loss of HER2 and decreased T-DM1 efficacy in HER2 positive advanced breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER Study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1). <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01797-3>
- Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Arén Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., ... Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 123–135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>
- Brentnall, A. R., Cuzick, J., Buist, D. S. M., & Bowles, E. J. A. (2018). Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncology*, 4(9), Artigo e180174. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0174>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., Castro, G., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Al-Sakaff, N., Lauer, S., McFadden, E., Leyland-Jones, B., Bell, R., Dowsett, M., & Jackisch, C. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*, 389(10075), 1195–1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)

- Catapano, A. L., & Papadopoulos, N. (2013). The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*, 228(1), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044>
- Cao, Z., Liao, Q., Su, M., Huang, K., Jin, J., & Cao, D. (2019). AKT and ERK dual inhibitors: The way forward? *Cancer Letters*, 459, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.05.025>
- Cather, J. C., & Crowley, J. J. (2014). Use of Biologic Agents in Combination with Other Therapies for the Treatment of Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(6), 467–478. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0097-1>
- Ceccarelli, M., Barthel, F. P., Malta, T. M., Sabedot, T. S., Salama, S. R., Murray, B. A., Morozova, O., Newton, Y., Radenbaugh, A., Pagnotta, S. M., Anjum, S., Wang, J., Manyam, G., Zoppoli, P., Ling, S., Rao, A. A., Grifford, M., Cherniack, A. D., Zhang, H., ... Zmuda, E. (2016). Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell*, 164(3), 550–563. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.028>
- Chakravarthi, B. V. S. K., Nepal, S., & Varambally, S. (2016). Genomic and Epigenomic Alterations in Cancer. *The American Journal of Pathology*, 186(7), 1724–1735. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.02.023>
- Chames, P., Van Regenmortel, M., Weiss, E., & Baty, D. (2009). Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *British Journal of Pharmacology*, 157(2), 220–233. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00190.x>
- Chan, W.-L., Lam, T.-C., Lam, K.-O., Luk, M.-Y., Kai-Cheong, R. N., & Kwong, L.-W. D. (2020). Local and systemic treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases: a comprehensive review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592095372. <https://doi.org/10.1177/1758835920953729>

- Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A. J., Kim, J., Kamburov, A., Redd, R. A., Lawrence, M. S., Roemer, M. G. M., Li, A. J., Ziepert, M., Staiger, A. M., Wala, J. A., Ducar, M. D., Leshchiner, I., Rheinbay, E., Taylor-Weiner, A., Coughlin, C. A., Hess, J. M., Pedamallu, C. S., ... Shipp, M. A. (2018). Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nature Medicine*, 24(5), 679–690. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>
- Chen, X., Li, Y., Lin, M., & Lu, Y. (2023). Efficacy and safety of treatment with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 102(22), e33925. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033925>
- Christgen, M., Cserni, G., Floris, G., Marchio, C., Djerroudi, L., Kreipe, H., Derksen, P. W. B., & Vincent-Salomon, A. (2021). Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers*, 13(15), 3695. <https://doi.org/10.3390/cancers13153695>
- Cong, C., Li, X., Zhang, C., Zhang, J., Sun, K., Liu, L., Ambale-Venkatesh, B., Chen, X., & Wang, Y. (2024). <scp>MRI</scp> -Based Breast Cancer Classification and Localization by Multiparametric Feature Extraction and Combination Using Deep Learning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 59(1), 148–161. <https://doi.org/10.1002/jmri.28713>
- Cortés, J., Kim, S.-B., Chung, W.-P., Im, S.-A., Park, Y. H., Hegg, R., Kim, M. H., Tseng, L.-M., Petry, V., Chung, C.-F., Iwata, H., Hamilton, E., Curigliano, G., Xu, B., Huang, C.-S., Kim, J. H., Chiu, J. W. Y., Pedrini, J. L., Lee, C., ... Hurvitz, S. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(12), 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
- Coughlin, S. S. (2019). Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, 177(3), 537–548. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05340-7>

- Cserni, G., & Sejbén, A. (2020). Grading Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast – What’s Wrong with It? *Pathology & Oncology Research*, 26(2), 665–671. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00760-8>
- De Felice, K. M., Gupta, A., Rakshit, S., Khanna, S., Kottschade, L. A., Finnes, H. D., Papadakis, K. A., Loftus, E. V., Raffals, L. E., & Markovic, S. N. (2015). Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Research*, 25(4), 321–327. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000165>
- Diéras, V., Miles, D., Verma, S., Pegram, M., Welslau, M., Baselga, J., Krop, I. E., Blackwell, K., Hoersch, S., Xu, J., Green, M., & Gianni, L. (2017). Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(6), 732–742. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1)
- Duarte, D., & Vale, N. (2022). Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3, 100110. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100110>
- Edwards, J. C. W., & Cambridge, G. (2001). Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology*, 40(2), 205–211. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.2.205>
- Emens, L. A. (2018). Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*, 24(3), 511–520. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-3001>
- Forjaz de Lacerda, G., Kelly, S. P., Bastos, J., Castro, C., Mayer, A., Mariotto, A. B., & Anderson, W. F. (2018). Breast cancer in Portugal: Temporal trends and age-specific incidence by geographic regions. *Cancer Epidemiology*, 54, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.03.003>

- Fasching, P. A., Nabieva, N., Stübs, F., & Untch, M. (2019). Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer—A Review. In *Her2-Positive Breast Cancer* (pp. 95–106). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-58122-6.00006-4>
- Fu, Z., Li, S., Han, S., Shi, C., & Zhang, Y. (2022). Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- Gabbay, M. (2023). Mastalgia. In *The Evidence-Based Primary Care Handbook* (pp. 235–238). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003420293-26>
- Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V., & Travis, W. D. (2016). The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(2), 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.005>
- García-Alonso, S., Ocaña, A., & Pandiella, A. (2020). Trastuzumab Emtansine: Mechanisms of Action and Resistance, Clinical Progress, and Beyond. *Trends in Cancer*, 6(2), 130–146. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.12.010>
- Garicochea, B., Souza, A. K., & Bulcao, M. (2022). Landscape de biomarcadores preditivos germinativos na Oncologia. In *Oncologia de Precisão* (pp. 47–63). DOC. <https://doi.org/10.56271/978.65.87679.69.3-3>
- Geynisman, D. M., Chien, C.-R., Smieliauskas, F., Shen, C., & Shih, Y.-C. T. (2014). Economic evaluation of therapeutic cancer vaccines and immunotherapy: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(11), 3415–3424. <https://doi.org/10.4161/hv.29407>
- Gisondi, P., Maurelli, M., Costanzo, A., Esposito, M., & Girolomoni, G. (2023). The Combination of Dupilumab with Other Monoclonal Antibodies. *Dermatology and Therapy*, 13(1), 7–12. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00851-6>

- Golay, J., & Taylor, R. P. (2020). The Role of Complement in the Mechanism of Action of Therapeutic Anti-Cancer mAbs. *Antibodies*, 9(4), 58. <https://doi.org/10.3390/antib9040058>
- Guimaraes Koch, S. S., Thorpe, R., Kawasaki, N., Lefranc, M.-P., Malan, S., Martin, A. C. R., Mignot, G., Plückthun, A., Rizzi, M., Shubat, S., Weisser, K., & Balocco, R. (2022). International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *mAbs*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/19420862.2022.2075078>
- Guler, N. (2018). Inflammatory Breast Cancer. In *Breast Cancer* (pp. 277–300). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96947-3_11
- Gutierrez, C., & Schiff, R. (2011). HER2: biology, detection, and clinical implications. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 135(1), 55–62. <https://doi.org/10.5858/2010-0454-RAR.1>
- Hanna, K. S. (2021). Margetuximab. Anti-HER2 monoclonal antibody, Treatment of metastatic HER2-positive breast cancer, Treatment of HER2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer. *Drugs of the Future*, 46(3), 191. <https://doi.org/10.1358/dof.2021.46.3.3187000>
- Henricks, L. M., Schellens, J. H. M., Huitema, A. D. R., & Beijnen, J. H. (2015). The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 41(10), 859–867. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.008>
- Huang, J., Chan, P. S., Lok, V., Chen, X., Ding, H., Jin, Y., Yuan, J., Lao, X., Zheng, Z.-J., & Wong, M. C. (2021). Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. *Aging*, 13(4), 5748–5803. <https://doi.org/10.18632/aging.202502>

- Hurvitz, S. A., Hegg, R., Chung, W.-P., Im, S.-A., Jacot, W., Ganju, V., Chiu, J. W. Y., Xu, B., Hamilton, E., Madhusudan, S., Iwata, H., Altintas, S., Henning, J.-W., Curigliano, G., Perez-Garcia, J. M., Kim, S.-B., Petry, V., Huang, C.-S., Li, W., ... Cortés, J. (2023). Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 401(10371), 105–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5)
- Ibis, K., Tambas, M., & Kucucuk, S. (2018). Early-Stage Breast Cancer Radiotherapy. In *Breast Cancer* (pp. 445–462). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96947-3_19
- Iqbal, N., & Iqbal, N. (2014). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>
- Iragorri, N., de Oliveira, C., Fitzgerald, N., & Essue, B. (2021). The Out-of-Pocket Cost Burden of Cancer Care—A Systematic Literature Review. *Current Oncology*, 28(2), 1216–1248. <https://doi.org/10.3390/curroncol28020117>
- Ishii, K., Morii, N., & Yamashiro, H. (2019). <p>Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy</p>. *Core Evidence*, Volume 14, 51–70. <https://doi.org/10.2147/CE.S217848>
- Jabeen, K., Khan, M. A., Alhaisoni, M., Tariq, U., Zhang, Y.-D., Hamza, A., Mickus, A., & Damaševičius, R. (2022). Breast Cancer Classification from Ultrasound Images Using Probability-Based Optimal Deep Learning Feature Fusion. *Sensors*, 22(3), 807. <https://doi.org/10.3390/s22030807>
- Jackson, C., Finikarides, L., & Freeman, A. L. J. (2022). The adverse effects of trastuzumab-containing regimes as a therapy in breast cancer: A piggy-back systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 17(12), e0275321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275321>

- Janani, B., Vijayakumar, M., Priya, K., Kim, J. H., Prabakaran, D. S., Shahid, M., Al-Ghamdi, S., Alsaidan, M., Othman Bahakim, N., Hassan Abdelzaher, M., & Ramesh, T. (2022). EGFR-Based Targeted Therapy for Colorectal Cancer—Promises and Challenges. *Vaccines*, 10(4), 499. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040499>
- Jiménez, M., García Rodríguez, D. E., Hidalgo Mares, B., & Ortega Jiménez, M. (2021). Educational interventions on breast cancer in men and women: a necessity in primary healthcare. *ecancermedicalscience*, 15. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1255>
- Jerusalem, G., Park, Y. H., Yamashita, T., Hurvitz, S. A., Modi, S., Andre, F., Krop, I. E., González Farré, X., You, B., Saura, C., Kim, S.-B., Osborne, C. R., Murthy, R. K., Gianni, L., Takano, T., Liu, Y., Cathcart, J., Lee, C., & Perrin, C. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A DESTINY-Breast01 Subgroup Analysis. *Cancer Discovery*, 12(12), 2754–2762. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0837>
- Judson, I., & Barriuso, J. (2008). Molecularly targeted therapy and cancer surgery. *British Journal of Surgery*, 95(5), 537–538. <https://doi.org/10.1002/bjs.6176>
- Julka, P. K., Gupta, I., & Tiwari, R. (2022). Role of Chemotherapy in Breast Cancer. In *Breast Cancer* (pp. 425–441). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-4546-4_20
- Kahl, B. (2008). Chemotherapy Combinations With Monoclonal Antibodies in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Hematology*, 45(2), 90–94. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.02.003>
- Kamen, L., Myneni, S., Langsdorf, C., Kho, E., Ordonia, B., Thakurta, T., Zheng, K., Song, A., & Chung, S. (2019). A novel method for determining antibody-dependent cellular phagocytosis. *Journal of Immunological Methods*, 468, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.03.001>

- Kantarjian, H. M., Hughes, T. P., Larson, R. A., Kim, D.-W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Boquimpani, C., Pasquini, R., Clark, R. E., Dubruille, V., Flinn, I. W., Kyrz-Krzemien, S., Medras, E., Zanichelli, M., Bendit, I., Cacciatore, S., Titorenko, K., Aimone, P., ... Hochhaus, A. (2021). Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>
- Knopp, B. W., Weiss, H. Z., Fahmy, S., Goldstein, E., & Parmar, J. (2023). A Comparison of the Adverse Effects and Utility of Different Monoclonal Antibodies for SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.43094>
- Kohler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256(5517), 495–497. <https://doi.org/10.1038/256495a0>
- Kong, D.-H., Kim, M., Jang, J., Na, H.-J., & Lee, S. (2017). A Review of Anti-Angiogenic Targets for Monoclonal Antibody Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms18081786>
- Koster, K.-L., Huober, J., & Joerger, M. (2022). New antibody-drug conjugates (ADCs) in breast cancer—an overview of ADCs recently approved and in later stages of development. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, 27–36. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00069>
- Krishnamurti, U., & Silverman, J. F. (2014). HER2 in Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, 21(2), 100–107. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000015>
- Kulkarni, S., Lewis, K., Arp Adams, S., Brandt, H. M., Lead, J. R., Ureda, J. R., Fedrick, D., Mathews, C., & Friedman, D. B. (2018). A Comprehensive Analysis of How Environmental Risks of Breast Cancer Are Portrayed on the Internet. *American Journal of Health Education*, 49(4), 222–233. <https://doi.org/10.1080/19325037.2018.1473182>

- Kunte, S., Abraham, J., & Montero, A. J. (2020). Novel HER2–targeted therapies for HER2–positive metastatic breast cancer. *Cancer*, 126(19), 4278–4288. <https://doi.org/10.1002/cncr.33102>
- Lapietra, G., Fazio, F., & Teresa Petrucci, M. (2021). The Modern Age of Monoclonal Antibodies: The Revolution of Daratumumab. In *Multiple Myeloma [Working Title]*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95406>
- Larbouret, C., Gros, L., Pèleguin, A., & Chardès, T. (2021). Improving Biologics’ Effectiveness in Clinical Oncology: From the Combination of Two Monoclonal Antibodies to Oligoclonal Antibody Mixtures. *Cancers*, 13(18), 4620. <https://doi.org/10.3390/cancers13184620>
- Lee, Y., Baek, J.-M., Jeon, Y.-W., & Im, E.-O. (2019). Illness perception and sense of well-being in breast cancer patients. *Patient Preference and Adherence, Volume 13*, 1557–1567. <https://doi.org/10.2147/ppa.s225561>
- Lee, A., Moon, B.-I., & Kim, T. H. (2020). *BRCA1/BRCA2* Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Annals of Laboratory Medicine*, 40(2), 114–121. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.2.114>
- Lewis, G. D., Li, G., Guo, J., Yu, S.-F., Fields, C. T., Lee, G., Zhang, D., Dragovich, P. S., Pillow, T., Wei, B., Sadowsky, J., Leipold, D., Wilson, T., Kamath, A., Mamounas, M., Lee, M. V., Saad, O., Choeurng, V., Ungewickell, A., ... Cho, E. (2024). The HER2-directed antibody-drug conjugate DHES0815A in advanced and/or metastatic breast cancer: preclinical characterization and phase 1 trial results. *Nature Communications*, 15(1), 466. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44533-z>
- Lin, S. H., Willers, H., Krishnan, S., Sarkaria, J. N., Baumann, M., & Lawrence, T. S. (2021). Moving Beyond the Standard of Care: Accelerate Testing of Radiation-Drug Combinations. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 111(5), 1131–1139. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.08.018>

- Liu, J. K. H. (2014). The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine & Surgery*, 3(4), 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>
- Liu, X., Wang, P., Zhang, C., & Ma, Z. (2017). Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*, 8(30), 50209–50220. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16854>
- Liu, X., Fang, Y., Li, Y., Li, Y., Qi, L., & Wang, X. (2022). Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.894861>
- Liu, Y., Nguyen, N., & Colditz, G. A. (2015). Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's Health (London, England)*, 11(1), 65–77. <https://doi.org/10.2217/whe.14.62>
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Ma, J., Mo, Y., Tang, M., Shen, J., Qi, Y., Zhao, W., Huang, Y., Xu, Y., & Qian, C. (2021). Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626616>
- Makki, J. (2015). Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights. Pathology*, 8, 23–31. <https://doi.org/10.4137/CPath.S31563>
- Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W.-S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. *Cancers*, 13(14), 3540. <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>

- Malone, E. R., Oliva, M., Sabatini, P. J. B., Stockley, T. L., & Siu, L. L. (2020). Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Medicine*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>
- Manso, T., Kushwaha, A., Abdollahi, N., Duroux, P., Giudicelli, V., & Kossida, S. (2023). Mechanisms of action of monoclonal antibodies in oncology integrated in IMGT/mAb-DB. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1129323>
- Mayrovitz, H. N. (Ed.). (2022). *Breast Cancer*. Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer>
- Martinez-Garcia, J., Boix, A. P., Henarejos, P. S., Lucas, M. D. J., Saura, A. S., Luengo, M., Vicente, R. C., Ortiz, M. J. M., Balsalobre, J., Barrio, P. D. L. M. d. I. M., Garre, E. G., Garcia, E., Marin, G., Torralba, E. G., Ayala de la Pena, F., Collado, D., Lopez, A., Quiros, T., Sánchez, D. A., & Romero, J. L. A. (2020). 291P Trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer after pertuzumab and trastuzumab: TDM1RM Study. *Annals of Oncology*, 31, S358. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.393>
- Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Bader, P., Verneris, M. R., Stefanski, H. E., Myers, G. D., Qayed, M., De Moerloose, B., Hiramatsu, H., Schlis, K., Davis, K. L., Martin, P. L., Nemecek, E. R., Yanik, G. A., Peters, C., ... Grupp, S. A. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439–448. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709866>
- McCullough, A. (2013). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*, 2013, 286–288. <https://doi.org/10.1016/j.ypat.2012.10.013>
- McGuire, K. P. (2016). Breast Anatomy and Physiology. In *Breast Disease* (pp. 1–14). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22843-3_1

- Meng, Y., Liang, H., Hu, J., Liu, S., Hao, X., Wong, M. S. K., Li, X., & Hu, L. (2018). PD-L1 Expression Correlates With Tumor Infiltrating Lymphocytes And Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Cervical Cancer. *Journal of Cancer*, 9(16), 2938–2945. <https://doi.org/10.7150/jca.22532>
- Mercogliano, M. F., Bruni, S., Mauro, F. L., & Schillaci, R. (2023). Emerging Targeted Therapies for HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*, 15(7), 1987. <https://doi.org/10.3390/cancers15071987>
- Merchant, R. (2021). *Breast Cancer Ribbon : Breast Cancer Stages and Symptoms: Conquering Breast Cancer*. Independently Published.
- Michel, L. L., Hartkopf, A. D., Fasching, P. A., Kolberg, H.-C., Hadji, P., Tesch, H., Häberle, L., Ettl, J., Lüftner, D., Wallwiener, M., Müller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Volz, B., Huebner, H., Wimberger, P., Hielscher, C., Mundhenke, C., Kurbacher, C., ... Fehm, T. N. (2020). Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Previous Treatment with Pertuzumab. *Cancers*, 12(10), 3021. <https://doi.org/10.3390/cancers12103021>
- Modi, S. (2021). Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncology*, 17(26), 3415–3423. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0427>
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, Volume 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/bctt.s176070>
- Monoclonal Antibodies - NCI. (2019). Monoclonal Antibodies - NCI. *National Cancer Institute*.
- Moss, S. M. (2021). Breast Cancer. In *Cancer Screening* (pp. 143–170). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429179587-10>

- Nagaraja, V. (2015). *Role of human epidermal growth factor receptor in oesophageal cancer* [Thesis, The University of Sydney]. Sydney eScholarship Repository. <http://hdl.handle.net/2123/13745>
- Nami, B., Maadi, H., & Wang, Z. (2018). Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*, 10(10), 342. <https://doi.org/10.3390/cancers10100342>
- Nahta, R., Yu, D., Hung, M.-C., Hortobagyi, G. N., & Esteva, F. J. (2006). Mechanisms of Disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, 3(5), 269–280. <https://doi.org/10.1038/ncponc0509>
- Natarajan, R., Aljaber, D., Au, D., Thai, C., Sanchez, A., Nunez, A., Resto, C., Chavez, T., Jankowska, M. M., Benmarhnia, T., Yang, J.-A., Jones, V., Tomsic, J., McCune, J. S., Sistrunk, C., Doan, S., Serrano, M., Cardiff, R. D., Dietze, E. C., & Seewaldt, V. L. (2020). Environmental Exposures during Puberty: Window of Breast Cancer Risk and Epigenetic Damage. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 493. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020493>
- National Cancer Institute, N. (n.d.). Clinical Trials Using Trastuzumab Emtansine. *National Cancer Institute*. Retrieved January 27, 2024, from www.cancer.gov.
- Omarini, C., Piacentini, F., Sperduti, I., Cerma, K., Barbolini, M., Canino, F., Nasso, C., Isca, C., Caggia, F., Dominici, M., & Moscetti, L. (2022). T-DM1 efficacy in trastuzumab-pertuzumab pre-treated HER2 positive metastatic breast cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 22(1), 623. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09556-7>
- Ovacik, M., & Lin, K. (2018). Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. *Clinical and Translational Science*, 11(6), 540–552. <https://doi.org/10.1111/cts.12567>

PAR-21-329. (2022). Clinical Characterization of Cancer Therapy NIH. *National Cancer Institute*. NIH.GOV

Peddi, P. F., & Hurvitz, S. A. (2014). Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(5), 202–209. <https://doi.org/10.1177/1758834014539183>

Rayson, D., Gandhi, S., Joy, A. A., Brezden-Masley, C., Gelmon, K. A., Sehdev, S., Cescon, D., & Chia, S. (2022). Access to Neoadjuvant Pertuzumab for HER2 Positive Breast Cancer in Canada: A Dilemma Increasingly Difficult to Explain. *Current Oncology*, 29(12), 9891–9895. <https://doi.org/10.3390/curroncol29120778>

Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J.-H., Davidson, N. E., Geyer, C. E., Martino, S., Mamounas, E. P., Kaufman, P. A., & Wolmark, N. (2011). Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), 3366–3373. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0868>

Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J.-H., Sledge, G., Geyer, C. E., Martino, S., Rastogi, P., Gralow, J., Swain, S. M., Winer, E. P., Colon-Otero, G., Davidson, N. E., Mamounas, E., Zujewski, J. A., & Wolmark, N. (2014). Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology*, 32(33), 3744–3752. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>

Pilewskie, M. L., & Dimick, J. B. (2023). Bariatric Surgery for Breast Cancer Risk Reduction—Benefit May Not Be One Size Fits All. *JAMA Surgery*, 158(6), 641. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.0534>

Platanias, L. C. (2021). Advances in Oncology. *Advances in Oncology*, 1, i. [https://doi.org/10.1016/s2666-853x\(21\)00030-8](https://doi.org/10.1016/s2666-853x(21)00030-8)

- Postow, M. A., Callahan, M. K., Barker, C. A., Yamada, Y., Yuan, J., Kitano, S., Mu, Z., Rasalan, T., Adamow, M., Ritter, E., Sedrak, C., Jungbluth, A. A., Chua, R., Yang, A. S., Roman, R.-A., Rosner, S., Benson, B., Allison, J. P., Lesokhin, A. M., ... Wolchok, J. D. (2012). Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 925–931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112824>
- Quinteros, D. A., Bermúdez, J. M., Ravetti, S., Cid, A., Allemandi, D. A., & Palma, S. D. (2017). Therapeutic use of monoclonal antibodies: general aspects and challenges for drug delivery. In *Nanostructures for Drug Delivery* (pp. 807–833). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46143-6.00025-7>
- Rassy, E., Rached, L., & Pistilli, B. (2022). Antibody drug conjugates targeting HER2: Clinical development in metastatic breast cancer. *The Breast*, 66, 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.01>
- Ratna, A., & Mandrekar, P. (2017). Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules*, 7(4), 61. <https://doi.org/10.3390/biom7030061>
- Real-Fernandez, F., Errante, F., Di Santo, A., Papini, A. M., & Rovero, P. (2023). Therapeutic proteins immunogenicity: a peptide point of view. *Exploration of Drug Science*, 377–387. <https://doi.org/10.37349/eds.2023.00025>
- Reichert, J. M. (2016). Antibodies to watch in 2016. *mAbs*, 8(2), 197–204. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1125583>
- Riccardi, F., Dal Bo, M., Macor, P., & Toffoli, G. (2023). A comprehensive overview on antibody-drug conjugates: from the conceptualization to cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1274088>
- RICHARD, S., SELLE, F., LOTZ, J.-P., KHALIL, A., GLIGOROV, J., & SOARES, D. G. (2016). Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 88(suppl 1), 565–577. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150178>

- Reichert, J. M. (2015). Antibodies to watch in 2016. *mAbs*, 8(2), 197–204. <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1125583>
- Rocconi, R. P., Stevens, E. E., Bottsford-Miller, J. N., Ghamande, S. A., Elder, J., DeMars, L. L., Munkarah, A., Aaron, P., Stanbery, L., Wallraven, G., Bognar, E., Manley, M., Horvath, S., Manning, L., Walter, A., Galanis, E., Herzog, T., Monk, B. J., Coleman, R. L., & Nemunaitis, J. (2021). Proof of principle study of sequential combination atezolizumab and Vigil in relapsed ovarian cancer. *Cancer Gene Therapy*. <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00317-5>
- Rogers, L. M., Veeramani, S., & Weiner, G. J. (2014). Complement in monoclonal antibody therapy of cancer. *Immunologic Research*, 59(1–3), 203–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8542-z>
- Rosenberg, K. (2019). Benefits Of Screening Ultrasonography For Breast Cancer May Not Outweigh Harms. *AJN, American Journal of Nursing*, 119(7), 62–63. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000569468.79238.3f>
- Rossing, M., Pedersen, C. B., Tvedskov, T., Vejborg, I., Talman, M.-L., Olsen, L. R., Kroman, N., Nielsen, F. C., Jensen, M.-B., & Ejlersen, B. (2021). Clinical implications of intrinsic molecular subtypes of breast cancer for sentinel node status. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81538-4>
- Roy, M., Fowler, A. M., Ulaner, G. A., & Mahajan, A. (2023). Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics*, 18(4), 441–458. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2023.04.002>
- Sandler, D. P., Hodgson, M. E., Deming-Halverson, S. L., Juras, P. S., D'Aloisio, A. A., Suarez, L. M., Kleeberger, C. A., Shore, D. L., DeRoo, L. A., Taylor, J. A., & Weinberg, C. R. (2017). The Sister Study Cohort: Baseline Methods and Participant Characteristics. *Environmental Health Perspectives*, 125(12), 127003. <https://doi.org/10.1289/ehp1923>

- Sandoval-Leon, A. C., Mahtani, R., & Jahanzeb, M. (2019). Adjuvant Therapy. In *Her2-Positive Breast Cancer* (pp. 107–118). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-58122-6.00007-6>
- Schaft, N., Dörrie, J., Schuler, G., Schuler-Thurner, B., Sallam, H., Klein, S., Eisenberg, G., Frankenburg, S., Lotem, M., & Khatib, A. (2023). The future of affordable cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1248867>
- Schmid, P. (2019). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 985–988. <https://doi.org/10.1056/nejmc1900150>
- Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R., Tausch, C., Seo, J. H., Tsai, Y.-F., Ratnayake, J., McNally, V., Ross, G., & Cortés, J. (2013). Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*, 24(9), 2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>
- Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Waldron-Lynch, M., Eng-Wong, J., Kirk, S., & Cortés, J. (2018). Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *European Journal of Cancer*, 89, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>
- Schulz, W. A. (2023). Breast Cancer. In *Molecular Biology of Human Cancers* (pp. 387–413). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-16286-2_19

- Seabra, Z., & Lourenço, J. (2014). Imaging techniques in Breast Cancer. *Revista Portuguesa De Cirurgia*, (27), 59-70.
- Segal, D. M., Vance, B. A., & Sconocchia, G. (2019). Bispecific Antibodies. In *Antibodies in Diagnosis and Therapy* (pp. 49–80). Routledge. <https://doi.org/10.1201/9781315137513-2>
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O’Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M. S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R. H., Arnold, H. M., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature*, 537(7618), 50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- Singh, J. C., Jhaveri, K., & Esteva, F. J. (2014). HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development. *British Journal of Cancer*, 111(10), 1888–1898. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.388>
- Shaath, H., Elango, R., & Alajez, N. M. (2021). Molecular Classification of Breast Cancer Utilizing Long Non-Coding RNA (lncRNA) Transcriptomes Identifies Novel Diagnostic lncRNA Panel for Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, 13(21), 5350. <https://doi.org/10.3390/cancers13215350>
- Shah, D., & Osipo, C. (2016). Cancer stem cells and HER2 positive breast cancer: The story so far. *Genes & Diseases*, 3(2), 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.02.002>
- Shamir, E. R., Hwang, H., & Chen, Y.-Y. (2022). Invasive Lobular Carcinoma. In *A Comprehensive Guide to Core Needle Biopsies of the Breast* (pp. 655–690). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-05532-4_15

- Shin, J., Lee, J. Y., Lee, G., Kim, W. S., Park, Y., Do, Y. R., Kim, D. S., Kim, K. H., Choi, Y. S., Byun, J. M., Hong, J., Kim, I., Yoon, S., & Koh, Y. (2023). Phase II study of bortezomib, cytarabine and dexamethasone in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/bjh.18965>
- Shoemaker, M. L., White, M. C., Wu, M., Weir, H. K., & Romieu, I. (2018). Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004–2013. *Breast Cancer Research and Treatment*, 169(3), 595–606. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4699-9>
- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., Mackey, J., Glaspy, J., Chan, A., Pawlicki, M., Pinter, T., Valero, V., Liu, M.-C., Sauter, G., von Minckwitz, G., Visco, F., Bee, V., Buyse, M., Bendahmane, B., ... Crown, J. (2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273–1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., & Norton, L. (2001). Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Surakasula, A., Nagarjunapu, G. C., & Raghavaiah, K. V. (2014). A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 3(1), 12–18. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.132704>

- Surakasula, A., Nagarjunapu, G. C., & Raghavaiah, K. V. (2014). A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 3(1), 12–18. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.132704>
- Swain, S. M., Im, Y.-H., Im, S.-A., Chan, V., Miles, D., Knott, A., Clark, E., Ross, G., & Baselga, J. (2014). Safety Profile of Pertuzumab With Trastuzumab and Docetaxel in Patients From Asia With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III Trial CLEOPATRA. *The Oncologist*, 19(7), 693–701. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0033>
- Swain, S. M., Shastry, M., & Hamilton, E. (2023). Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(2), 101–126. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0>
- Tawbi, H. A., Forsyth, P. A., Algazi, A., Hamid, O., Hodi, F. S., Moschos, S. J., Khushalani, N. I., Lewis, K., Lao, C. D., Postow, M. A., Atkins, M. B., Ernstoff, M. S., Reardon, D. A., Puzanov, I., Kudchadkar, R. R., Thomas, R. P., Tarhini, A., Pavlick, A. C., Jiang, J., ... Margolin, K. (2018). Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 722–730. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805453>
- Teplinsky, E., Pujara, A., Esteva, F. J., Moy, L., Melsaether, A., & Jhaveri, K. L. (2014). Detection of metastases in breast cancer: Is whole body PET/MR better than PET/CT? *Journal of Clinical Oncology*, 32(26_suppl), 15–15. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.26_suppl.15
- Thenrajan, T., Alwarappan, S., & Wilson, J. (2023). Molecular Diagnosis and Cancer Prognosis-A Concise Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040766>
- Tsao, L.-C., Force, J., & Hartman, Z. C. (2021). Mechanisms of Therapeutic Antitumor Monoclonal Antibodies. *Cancer Research*, 81(18), 4641–4651. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1109>

- Ventola, C. L. (2017). Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 42(8), 514–521.
- Verma, N. (2021). Precision epigenetic targeted combination therapies for Triple Negative Breast Cancer Subtypes. In *2nd International E-Conference on Cancer Science and Therapy*. United Research Forum. <https://doi.org/10.51219/urforum.2021.nandini-verma>
- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., Pegram, M., Oh, D.-Y., Diéras, V., Guardino, E., Fang, L., Lu, M. W., Olsen, S., & Blackwell, K. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
- Vivekanandhan, S., & Knutson, K. L. (2022). Resistance to Trastuzumab. *Cancers*, 14(20), 5115. <https://doi.org/10.3390/cancers14205115>
- von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., Suter, T., Arahmani, A., Rouchet, N., Clark, E., Knott, A., Lang, I., Levy, C., Yardley, D. A., Bines, J., Gelber, R. D., Piccart, M., & Baselga, J. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 122–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
- Wang, Y., & Minden, A. (2022). Current Molecular Combination Therapies Used for the Treatment of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11046. <https://doi.org/10.3390/ijms231911046>
- Weisblum, Y., Schmidt, F., Zhang, F., DaSilva, J., Poston, D., Lorenzi, J. C., Muecksch, F., Rutkowska, M., Hoffmann, H.-H., Michailidis, E., Gaebler, C., Agudelo, M., Cho, A., Wang, Z., Gazumyan, A., Cipolla, M., Luchsinger, L., Hillyer, C. D., Caskey, M., ... Bieniasz, P. D. (2020). Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *eLife*, 9. <https://doi.org/10.7554/elife.61312>

- Worku, D. A., & Hewitt, V. (2020). The role and economics of immunotherapy in solid tumour management. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(8), 2020–2024. <https://doi.org/10.1177/1078155220963190>
- Wu, F. (2019). New development of Immune checkpoints blockade in cancer immunotherapy. *E3S Web of Conferences*, 131, 01022. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/201913101022>
- Wu, X., & Demarest, S. J. (2019). Building blocks for bispecific and trispecific antibodies. *Methods*, 154, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2018.08.010>
- Wu, X., Yang, H., Yu, X., & Qin, J.-J. (2022). Drug-resistant HER2-positive breast cancer: Molecular mechanisms and overcoming strategies. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1012552>
- Yamamoto, Y., Kanayama, N., Nakayama, Y., & Matsushima, N. (2022). Current Status, Issues and Future Prospects of Personalized Medicine for Each Disease. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 444. <https://doi.org/10.3390/jpm12030444>
- Wynn, C. S., & Tang, S.-C. (2022). Anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer: many choices and future directions. *Cancer and Metastasis Reviews*, 41(1), 193–209. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10021-x>
- Yang, J., Ju, J., Guo, L., Ji, B., Shi, S., Yang, Z., Gao, S., Yuan, X., Tian, G., Liang, Y., & Yuan, P. (2022). Prediction of HER2-positive breast cancer recurrence and metastasis risk from histopathological images and clinical information via multimodal deep learning. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.12.028>
- Yang, J., Kang, H., Lyu, L., Xiong, W., & Hu, Y. (2023). A target map of clinical combination therapies in oncology: an analysis of clinicaltrials.gov. *Discover Oncology*, 14(1), 151. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00758-4>

- Yedjou, C. G., Sims, J. N., Miele, L., Noubissi, F., Lowe, L., Fonseca, D. D., Alo, R. A., Payton, M., & Tchounwou, P. B. (2019). *Health and Racial Disparity in Breast Cancer* (pp. 31–49). https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_3
- Yersal, O. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 412. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>
- Yu, S., Wang, Y., He, P., Shao, B., Liu, F., Xiang, Z., Yang, T., Zeng, Y., He, T., Ma, J., Wang, X., & Liu, L. (2022). Effective Combinations of Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.809304>
- Zhang, Q., Yang, Y., You, X., Ju, Y., Zhang, Q., Sun, T., & Liu, W. (2023). Comprehensive genomic analysis of primary bone sarcomas reveals different genetic patterns compared with soft tissue sarcomas. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1173275>
- breast cancer: a real-world retrospective multi-center cohort study. *Annals of Translational Medicine*, 10(24), 1387–1387. <https://doi.org/10.21037/atm-22-6054>
- Zhu, C., Ling, W., Zhang, J., Gao, H., Shen, K., & Ma, X. (2017). Safety and efficacy evaluation of pertuzumab in patients with solid tumors. *Medicine*, 96(20), e6870. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006870>
- Zibelman, M., Borghaei, H., & Olszanski, A. J. (2014). Antibodies in Cancer Treatment: Early Clinical Development. In *Handbook of Therapeutic Antibodies* (pp. 787–822). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <https://doi.org/10.1002/9783527682423.ch27>
- Zinzani, P. L., & Minotti, G. (2021). Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(1), 177–190. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03833-x>