

### USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS E BLOQUEADORES NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA HORMÔNIO-POSITIVO

**Marya Eduarda de Melo Camilo Mendanha<sup>1</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/0036994288585661>

**Cleyton de Oliveira Filho<sup>2</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/6945243482509050>

**Felipe Rodrigues Resende<sup>3</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/4943584035225583>

**Bruna de Souza Ferreira<sup>4</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<http://lattes.cnpq.br/4672495860254028>

**Pedro Henrique Lessa de Oliveira<sup>5</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/4369145539696787>

**Giovana Vilas Boas do Prado<sup>6</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/7744667998426135>

**Ana Beatriz Bezerra Pinheiro<sup>7</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<http://lattes.cnpq.br/5741043894351730>

**Erick Santos Aguiar<sup>8</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/4852658373963540>

**Guilherme Tomas Luciano<sup>9</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/5992287003978001>

**Nathália Goulart Ferreira<sup>10</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/8726601436274675>

**Sâmella Soares Oliveira Medeiros<sup>11</sup>;**

Faculdade de Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Aparecida de Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/8633385382278383>

**Diego Vinícius Gonçalves Santana<sup>12</sup>.**

Hospital das Clínicas da Universidade de Goiás (HC-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/5925239971879734>

**RESUMO:** O câncer de mama com expressão de receptores hormonais (HR+) constitui o subtipo mais prevalente da doença e apresenta grande heterogeneidade biológica, exigindo estratégias terapêuticas cada vez mais direcionadas. Este capítulo analisa o papel dos anticorpos monoclonais e de outros agentes bloqueadores no tratamento desse subtipo tumoral. Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa realizada a partir de estudos indexados nas bases PubMed e Google Scholar, selecionados conforme critérios de relevância temática e disponibilidade do texto completo. A literatura evidencia que a associação da terapia endócrina com inibidores de CDK4/6 representa um dos principais avanços no tratamento sistêmico do câncer de mama HR+/HER2-, promovendo ganhos significativos em sobrevida global e controle da progressão tumoral. Além disso, a identificação de mecanismos de resistência, como a ativação da via PI3K/AKT/mTOR em tumores com mutação em PIK3CA, possibilitou o desenvolvimento de terapias-alvo específicas. Paralelamente, os anticorpos monoclonais e os conjugados anticorpo-fármaco ampliaram as opções terapêuticas, inclusive em tumores com baixa expressão de HER2, redefinindo critérios tradicionais de classificação tumoral. Conclui-se que esses agentes representam avanços importantes na oncologia mamária, especialmente quando utilizados dentro de uma abordagem de medicina de precisão baseada em biomarcadores e estratificação molecular.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anticorpos monoclonais. Câncer de mama. Terapia-alvo.

## USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HORMONE-POSITIVE BREAST CANCER

**ABSTRACT:** Breast cancer with hormone receptor expression (HR+) is the most prevalent subtype of the disease and presents significant biological heterogeneity, requiring increasingly targeted therapeutic strategies. This chapter analyzes the role of monoclonal antibodies and other blocking agents in the treatment of this tumor subtype. It consists of a qualitative bibliographic review based on studies indexed in PubMed and Google Scholar, selected according to thematic relevance and full-text availability. The literature shows that the combination of endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors represents one of the main advances in the systemic treatment of HR+/HER2- breast cancer, promoting significant improvements in overall survival and tumor progression control. In addition, the identification of resistance mechanisms, such as activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway in tumors with PIK3CA mutations, has enabled the development of specific targeted therapies. Furthermore, monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates have expanded therapeutic options, including for tumors with low HER2 expression, redefining traditional tumor classification criteria. These agents therefore represent important advances in breast cancer treatment, particularly when applied within a precision medicine approach guided by biomarkers and molecular stratification.

**KEY-WORDS:** Breast cancer. Monoclonal antibodies. Targeted therapy.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa um dos maiores desafios da oncologia contemporânea, sendo caracterizado por uma expressiva heterogeneidade biológica que demanda estratégias terapêuticas cada vez mais específicas. Entre os subtipos histológicos, os tumores que apresentam expressão de receptores hormonais (HR+), especificamente receptores de estrogênio e/ou progesterona, constituem a parcela mais prevalente da doença. Historicamente, o manejo desses casos baseava-se predominantemente na terapia endócrina; contudo, a compreensão de que o controle tumoral eficaz exige a interrupção de mecanismos complexos de progressão celular e resistência adquirida alterou significativamente o paradigma de tratamento (KUFÉ et al., 1991; BASELGA, 2004).

A evolução da medicina de precisão permitiu a transição de uma abordagem generalista para um modelo guiado por biomarcadores e características moleculares individuais. Nesse cenário, a associação da terapia endócrina a bloqueadores de vias proliferativas intracelulares, como os inibidores de quinases dependentes de ciclina 4 e 6 (iCDK4/6), consolidou-se como um pilar central da terapêutica sistêmica moderna, demonstrando reduções substanciais no risco de morte e ganho de sobrevida global (ZHANG et al., 2025).

Além disso, a identificação de escapes moleculares, como a ativação da via PI3K/AKT/mTOR, reforçou a necessidade de uma estratificação biomolecular rigorosa para a seleção precisa de agentes bloqueadores. Paralelamente, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e, mais recentemente, dos conjugados anticorpo-fármaco (ADCs), revolucionou o tratamento ao permitir a entrega seletiva de carga citotóxica diretamente às células tumorais. Essa inovação não apenas ampliou as taxas de sobrevida em cenários metastáticos, mas também redefiniu as classificações tradicionais ao demonstrar eficácia em tumores com níveis baixos de expressão de HER2, antes considerados irrelevantes para terapias-alvo específicas (KANG; KIM, 2025; MARTÍN; PÉREZ-GARCÍA, 2025).

Diante desse cenário de rápida expansão terapêutica, torna-se imperativo analisar o impacto dessas novas ferramentas na prática clínica. O presente capítulo tem como objetivo analisar o papel dos anticorpos monoclonais e de outros agentes bloqueadores no tratamento do câncer de mama HR+, destacando seus mecanismos de ação, principais aplicações baseadas em ensaios clínicos robustos e os desafios relacionados ao manejo de toxicidades. Ao integrar a precisão molecular à prática oncológica, busca-se assegurar que a inovação tecnológica se traduza em benefícios consistentes e individualizados para as pacientes (LOIBL; GIANNI, 2020).

## OBJETIVO

Analisar o papel dos anticorpos monoclonais e de anticorpos direcionados a droga no tratamento do câncer de mama com expressão de receptores hormonais, destacando seus mecanismos de ação e principais aplicações terapêuticas.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, com abordagem qualitativa, desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica da literatura científica acerca do uso de anticorpos monoclonais e outros agentes bloqueadores no tratamento do câncer de mama com expressão de receptores hormonais.

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine) e Google Scholar (Google Acadêmico), amplamente utilizadas para a indexação de literatura biomédica e científica. Na plataforma PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: (“breast cancer”[Title/Abstract]) AND (“monoclonal antibodies”[Title/Abstract]) AND (“hormone receptor positive”[Title/Abstract]) AND (“therapy”[Title/Abstract]), com o uso de operadores booleanos para refinamento dos resultados.

No Google Scholar foram utilizados os descritores: “breast cancer hormone receptor positive monoclonal antibodies treatment” e “breast cancer ER+ HER2- targeted therapy monoclonal antibodies”, com o objetivo de ampliar a identificação de estudos relevantes sobre terapias direcionadas e imunoterapias aplicadas ao câncer de mama hormônio-

positivo.

A busca inicial resultou em 11 artigos na base de dados PubMed e aproximadamente 17.100 resultados no Google Scholar. Foram incluídos artigos científicos disponíveis em texto completo, publicados em português ou inglês, preferencialmente nos últimos dez anos, que abordassem diretamente o uso de anticorpos monoclonais, imunoterapias ou outras terapias bloqueadoras no tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivos, sendo excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e trabalhos que não apresentavam relação direta com a temática proposta. Após a aplicação desses critérios e a análise dos títulos e resumos, foram selecionados os estudos potencialmente relevantes para leitura completa.

Foram incluídos artigos científicos disponíveis em texto completo, publicados em português ou inglês, preferencialmente nos últimos dez anos, que abordassem diretamente o uso de anticorpos monoclonais, imunoterapias ou outras terapias bloqueadoras no tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivos. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e trabalhos que não apresentavam relação direta com a temática proposta.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas: inicialmente, leitura dos títulos, seguida da análise dos resumos e, por fim, leitura integral dos artigos selecionados, com o objetivo de verificar sua relevância científica para a construção da discussão do presente capítulo. Ao final desse processo, 9 artigos foram selecionados para compor a análise desta revisão bibliográfica.

Os dados obtidos foram organizados e analisados de forma descritiva, considerando os principais achados relacionados aos avanços terapêuticos no tratamento do câncer de mama.

Por tratar-se de um estudo baseado exclusivamente em dados secundários disponíveis na literatura científica, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura explicitou que, no câncer de mama com expressão de *receptores* hormonais positivos (HR+, do *inglês hormone receptor-positive*, isto é, tumores com expressão de receptores de estrogênio e/ou progesterona), o benefício da terapia oncológica combinada decorre da associação entre Terapia Endócrina e a Alvo-Direcionada, com bloqueadores de vias proliferativas intracelulares, sobretudo utilizando os inibidores de CDK4/6 (quinases dependentes de ciclina 4 e 6, que consistem em proteínas reguladoras da transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular), porque, ainda que haja alguma mutação no receptor de estrogênio da mama, a inibição das ditas quinases dependentes de ciclina impede-as de favorecerem o crescimento do tumor.

No estudo MONALEESA-2, o uso de ribociclib (fármaco antineoplásico oral da supracitada classe dos inibidores seletivos de CDK4/6) associado ao letrozol (fármaco antineoplásico inibidor de aromatase) elevou a sobrevida global mediana de 51,4 para 63,9 meses, com *hazard ratio* (razão de risco) de 0,76, demonstrando redução relativa do risco de morte em aproximadamente 24% quando comparado ao letrozol isolado, comprovando mais uma vez a importância da sinergia entre a redução da síntese de estrogênio (ação do letrozol) - para diminuir a produção de Ciclina D - e o inibidor de CDK4/6 que reitera a redução da ação dessa ciclina, já que o inibidor (como o ribociclib) a bloqueia, o que compromete a replicação da célula tumoral. Esses achados indicam que, na doença HR+/HER2- (em que HER2- trata-se da ausência de superexpressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), o principal eixo de controle tumoral não se limita ao bloqueio hormonal, mas envolve também a interrupção de mecanismos de progressão celular e de resistência adquirida, o que explica a consolidação dos bloqueadores de CDK4/6 como componentes centrais da terapêutica sistêmica contemporânea.

Além da dependência do eixo estrogênico, os estudos demonstraram que parte relevante dos tumores HR+ desenvolve ativação compensatória da via PI3K/AKT/mTOR (*phosphoinositide 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin*, cascata intracelular relacionada à sobrevivência, crescimento e metabolismo celular), especialmente em neoplasias com mutação em PIK3CA (gene que codifica a subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-3-quinase). No ensaio SOLAR-1, a associação de alpelisibe (inibidor seletivo de PI3K $\alpha$ ) com fulvestranto aumentou a sobrevida livre de progressão (SLP, tempo em que a doença não progride) de 5,7 para 11,0 meses nas pacientes com mutação em PIK3CA, com *hazard ratio* de 0,65 e significância estatística robusta. Em outras palavras, isso demonstra que o câncer de mama hormônio-positivo não deve ser compreendido como uma entidade biologicamente uniforme, pois a presença de alterações moleculares específicas redefine a sensibilidade terapêutica e exige estratificação biomolecular para seleção mais precisa do tratamento. Em termos práticos, os resultados reforçam que a simples positividade hormonal já não basta para orientar a conduta ideal, sendo necessário incorporar o perfil genômico tumoral à decisão clínica.

No que se refere aos anticorpos monoclonais e aos conjugados anticorpo-fármaco (ADC, *antibody-drug conjugates*, moléculas que unem um anticorpo a uma carga citotóxica), a literatura recente mostrou expansão de seu papel em pacientes com câncer de mama metastático HR+/HER2- previamente tratado. No estudo TROPiCS-02, o sacituzumabe govitecana, direcionado contra Trop-2 (antígeno de superfície celular associado à proliferação e invasão tumoral), elevou a sobrevida global mediana de 11,2 para 14,4 meses em comparação com quimioterapia de escolha do investigador, em pacientes já expostas à endocrinoterapia, taxanos e inibidores de CDK4/6. Paralelamente, o trastuzumabe deruxtecana ampliou o espectro de tratamento em tumores com HER2 positivo, HER2-low e HER2-ultralow (níveis baixos ou ultrabaixos de expressão de HER2, antes considerados clinicamente irrelevantes), demonstrando benefício em doença metastática hormônio-

positiva após endocrinoterapia. A principal implicação desses resultados é que a terapêutica baseada em anticorpos deixou de depender exclusivamente da superexpressão clássica de HER2 e passou a explorar níveis mais discretos de expressão antigênica, o que altera o paradigma tradicional de classificação binária entre “HER2-positivo” e “HER2-negativo” e amplia a elegibilidade de pacientes para terapias-alvo altamente específicas.

Por outro lado, os resultados também evidenciaram que maior sofisticação terapêutica não significa ausência de limitações clínicas. A literatura destaca que o ganho em sobrevida e controle tumoral promovido por agentes-alvo e ADCs deve ser interpretado à luz do perfil de toxicidade, da necessidade de monitorização e da correta seleção de pacientes. Revisões recentes sobre ADCs em câncer de mama chamam atenção para eventos adversos hematológicos, gastrointestinais e pulmonares, além da possibilidade de interrupção terapêutica por toxicidade, especialmente em esquemas mais intensivos ou em pacientes previamente expostas a múltiplas linhas de tratamento. Desse modo, a discussão dos achados permite concluir que os anticorpos monoclonais e os demais bloqueadores representam um avanço objetivo na oncologia mamária HR+, porém seu valor clínico é maximizado apenas quando inseridos em uma lógica de medicina de precisão (modelo terapêutico guiado por biomarcadores, características moleculares e contexto clínico individual), e não como substitutos universais da terapia endócrina clássica. Assim, o impacto dessas estratégias reside menos em seu uso indiscriminado e mais em sua capacidade de refinar, por camadas biológicas, a tomada de decisão terapêutica no câncer de mama.

Nesse sentido, a evolução das terapias com anticorpos monoclonais marcou um ponto de virada no tratamento do câncer de mama. Mais do que simples medicamentos, essas ferramentas permitem uma abordagem precisa, focando em subtipos que expressam receptores hormonais específicos para frear a progressão do tumor. Ao reconhecer antígenos tumorais de forma seletiva, essas terapias conseguem travar as vias de proliferação e, simultaneamente, “acordar” o sistema imune contra o câncer (Baselga, 2004).

O cenário atual mostra que a eficácia desses tratamentos, especialmente com o surgimento dos conjugados anticorpo-fármaco (ADCs), elevou as taxas de sobrevida. O grande trunfo aqui é a seletividade: levar a carga citotóxica diretamente à célula doente, poupando os tecidos saudáveis de danos desnecessários (Kang; Kim, 2025). Essa precisão é reforçada pelo bloqueio de *checkpoints* imunológicos, uma estratégia que, quando combinada a outras frentes terapêuticas, potencializa drasticamente a resposta do organismo (Emens, 2019; Palma, 2025).

O volume crescente de ensaios clínicos reflete a expansão acelerada desse campo, com resultados robustos na combinação de anticorpos e quimioterapia (Zhang et al., 2025; Martín; Pérez-García, 2025). Contudo, a literatura faz um alerta essencial: a eficácia não anula a necessidade de vigilância clínica rigorosa sobre as toxicidades e efeitos adversos específicos desses novos fármacos (Kang; Kim, 2025). No fundo, essa jornada diagnóstica

e terapêutica remonta a estudos clássicos que já previam o papel vital da interação entre antígenos e receptores hormonais na oncologia moderna (Kufe et al., 1991).

Em síntese, conclui-se que os anticorpos monoclonais e outros agentes bloqueadores representam um avanço decisivo no tratamento do câncer de mama com expressão de receptores hormonais, pois agregam especificidade biológica, ampliam o controle tumoral e favorecem desfechos clínicos mais consistentes em pacientes adequadamente selecionadas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente análise, portanto, evidenciou que o tratamento do câncer de mama com expressão de receptores hormonais (HR+) experimentou uma transformação paradigmática nas últimas décadas com a incorporação progressiva de anticorpos monoclonais e outros agentes bloqueadores, os quais ampliaram as possibilidades de controle da doença especialmente em cenários de resistência ou progressão. Com efeito, os inibidores de CDK4/6 consolidaram-se como agentes centrais na abordagem da doença metastática HR+/HER2-, promovendo ganhos expressivos em sobrevida global, ao passo que a identificação de vias alternativas de resistência, como a ativação da via PI3K/AKT/mTOR em tumores com mutação em PIK3CA, reforçou a necessidade de estratificação molecular precisa para a seleção terapêutica. Ademais, os anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) tiveram suas indicações significativamente expandidas, inclusive para tumores com expressão baixa ou ultrabaixa de HER2, o que redefine os limites tradicionais de classificação dos subtipos tumorais e oferece novas oportunidades terapêuticas.

No entanto, os benefícios clínicos observados não devem obscurecer as limitações e desafios inerentes a essas estratégias, visto que o perfil de toxicidade, a necessidade de monitorização contínua e a correta seleção de pacientes constituem aspectos críticos para a efetivação do potencial terapêutico desses agentes. Dessa forma, os anticorpos monoclonais e demais bloqueadores representam um avanço substancial na oncologia mamária HR+, não como substitutos da terapia endócrina clássica, mas como complementos estratégicos que refinam a tomada de decisão por meio da incorporação de camadas biológicas de informação, sendo que o futuro do tratamento reside na integração progressiva entre precisão molecular e prática clínica para assegurar que a inovação terapêutica se traduza em benefícios reais e equitativos.

## REFERÊNCIAS

BASELGA, José. Monoclonal antibodies, small molecules and vaccines in breast cancer treatment. **The Oncologist**, Oxford, v. 9, supl. 3, p. 4–12, 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article/9/S3/4/6387595>. Acesso em: 12 mar. 2026.

EMENS, Leisha A. Strategies for immune checkpoint blockade in breast cancer treatment:

where we are and where we are going. Bethesda: PubMed, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923913/>. Acesso em: 12 mar. 2026.

KANG, Sora; KIM, Sung-Bae. Toxicities and management strategies of emerging antibody-drug conjugates in breast cancer. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, Basel, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40151551/>. Acesso em: 12 mar. 2026.

KUFE, Donald et al. The DF3 monoclonal antibody correlates with tumor differentiation and hormone receptor status in patients with breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, New York: Springer, 1991. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01806021>. Acesso em: 12 mar. 2026.

LOIBL, Sibylle; GIANNI, Luca. Clinical development of immunotherapies for HER2-positive breast cancer: a review of HER2-targeted monoclonal antibodies and beyond. **npj Breast Cancer**, London: Nature, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41523-020-0153-3>. Acesso em: 12 mar. 2026.

MARTÍN, Miguel; PÉREZ-GARCÍA, José. Antibody-based therapies in breast cancer: clinical and translational perspectives. Basel: PubMed, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41562776/>. Acesso em: 12 mar. 2026.

MOORE, Helen; TUMATI, Vamsi. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer: monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Amsterdam: Elsevier, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977612001944>. Acesso em: 12 mar. 2026.

PALMA, Marco. Advancing breast cancer treatment: the role of immunotherapy and cancer vaccines in overcoming therapeutic challenges. **Vaccines**, Basel, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40333213/>. Acesso em: 12 mar. 2026.

ZHANG, Wei et al. Monoclonal antibodies in clinical trials for the treatment of breast cancer. Basel: PubMed, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40171653/>. Acesso em: 12 mar. 2026.