



## A PROMISSÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO FERRAMENTA NA FARMACOTERAPIA DO CÂNCER

*Luciana Vilar Torres<sup>1</sup>, Luara de Sousa Monteiro Duarte<sup>1</sup>, Milena Bezerra Coutinho<sup>1</sup>, Fernanda Fontes Gambarra<sup>2</sup>, Thaísa Leite Rolim Wanderley<sup>2</sup>, Cibério Landim Macedo<sup>3</sup>*

*1 - Farmacêuticas Residentes pela Residência Multiprofissional em Saúde da Criança – REMUSC*

*2 - Farmacêuticas e preceptoras da REMUSC*

*3 - Farmacêutico e tutor da REMUSC*

*R. Alberto de Brito, s/n - Jaguaribe, João Pessoa - PB, CEP 58015-320.*

*lucianavilar.farma@hotmail.com*

### RESUMO

Anticorpos monoclonais (AM) são proteínas com capacidade de se fixar em moléculas-alvo com muita especificidade surgindo como uma alternativa menos agressiva para tratar pacientes com câncer, uma vez que atuam seletivamente nas células tumorais, diferente das modalidades terapêuticas usuais como no caso da quimioterapia e radioterapia, em que os efeitos colaterais surgem justamente por esses métodos também alcançarem células normais. Alguns medicamentos à base de AM já estão sendo utilizados na terapia do câncer como é o caso do rituximabe, alentuzumabe, cetuximabe que atuam em tumores sólidos e hematopoiéticos por mecanismos de citotoxicidade celular dependente de anticorpos, do sistema complemento ou mesmo de indução direta de apoptose e assim, bloqueiam sinais de fatores de crescimento, como por exemplo, a formação de vasos sanguíneos. O objetivo deste trabalho consiste em mostrar o benefício dos AM no tratamento do câncer. Para isso, reportou-se a uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e descritivo através de pesquisa em artigos científicos durante os anos de 2008 a 2018 sendo este um critério de inclusão. Para critérios de exclusão, artigos que não se enquadravam aos objetivos propostos pelo trabalho, além de trabalhos de conclusão de curso e/ou especialização, dissertações, teses e anais de congressos. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “anticorpos monoclonais”, “medicamentos” e “câncer”. Apesar do custo com anticorpos monoclonais ser uma limitação para seu uso, representam uma das expectativas para o sucesso no tratamento do câncer e, à medida que sua eficiência ficar comprovada, sua produção poderá se estender, o que facilitará o acesso aos mesmos.

**Palavras-chave:** Anticorpo monoclonal; Farmacoterapia; Câncer.

## THE PROMISING USAGE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AS A TOOL IN CANCER PHARMACOTHERAPY

### ABSTRACT

TORRES LV et al. A Promissão dos Anticorpos Monoclonais como Ferramenta na Farmacoterapia do Câncer.

Revista Saúde e Ciência online, v. 7, n. 2, (maio a agosto de 2018). 502 p.



Monoclonal antibodies (mAb) are proteins with the capacity of adhering to specific target-molecules, being therefore a less-aggressive alternative to treat cancer patients, considering their ability to act on tumor cells selectively, hence different from the usual therapeutic treatments currently available such as chemo and radiotherapy, where side effects tend to appear because healthy cells ultimately are also commonly targeted. Some mAb-based medications have been already used in cancer-therapy methods including rituximab, alemtuzumab, cetuximab that act on solid hematopoietic tumors through antibody-dependent cytotoxicity mechanisms, complement system or direct induction of apoptosis, moreover blocking growth signs in these tumors, preventing for instance the formation of blood vessels. This paper's goal is to highlight the benefits in using mAb in cancer treatments, and to do so one of the methods relied on data collection from various peer-reviewed articles written between 2008 and 2018, aside from undergraduate honors and master's theses, as well as PhD dissertations and annals from several congresses. The most searched key-words were 'monoclonal antibodies', 'medications' and 'cancer'. Despite the high cost to use mAb, its represent one of the greatest applications of modern medicine for cancer treatments, and once their efficiency is truly proved, large-scale production can be increased, therein making access to them easier by the general population.

**Keywords:** Monoclonal antibody, pharmacotherapy, cancer.

## INTRODUÇÃO

No campo das pesquisas clínicas, o câncer é a enfermidade que se destaca mais em função de seu perfil epidemiológico, pois é uma das principais causas de morte no mundo, sendo que o Brasil representa a segunda causa de morte por doenças. Os que mais ocorrem na população brasileira por ordem são os tumores de próstata, mama feminina, cólon e reto, brônquio e pulmão, estômago e colo do útero. <sup>(1)</sup>

A estratégia para se descobrir fármacos contra o câncer sofreu grandes transformações, pois antigamente aqueles usados para este fim, interagem em sua grande maioria, com o DNA ou os seus precursores, bloqueando a síntese de novo material genético e gerando vastas lesões de DNA tanto em células malignas quanto normais. <sup>(2)</sup>

Os anticorpos monoclonais (AM) foram descritos em 1975 por Georges Kohler e César Milstein a partir da descoberta de epítomos específicos de antígeno, estes por sua vez, gerados em laboratório. <sup>(3)</sup>

Por definição, os AM são proteínas que trabalham reconhecendo antígenos específicos, com alto poder de especificidade e por apresentarem essa característica, eles têm obtido grande relevância na área médica e biotecnológica. <sup>(3)</sup>

Os anticorpos monoclonais podem ser classificados em quiméricos, humanizados ou humanos. Os anticorpos quiméricos são formados por sequências de aminoácidos de



origem humana, com sequências de origem murinas nas regiões que se ligam aos epítomos antigênicos. Nos anticorpos humanizados, grande parte das sequências de aminoácidos é de origem humana, com parcela inferior a 5% correspondendo a origem murina. Os anticorpos humanos possuem sequências de origem 100% humana.<sup>(4)</sup>

O uso de anticorpos murinos por serem reconhecidos pelo sistema imunológico como estranhos, acabam produzindo a resposta HAMA (*human antimouse antibody*) levando a acelerada eliminação e lesão no sistema renal. Essas consequências levaram os pesquisadores através de engenharia genética a produzir os AM mais humanizados para que dessa maneira as reações imunogênicas diminuíssem.<sup>(3)</sup>

Os AM têm sido utilizados na farmacoterapia do câncer matando as células tumorais a partir do momento que bloqueiam receptores de superfície celular e ao recrutar células imunes e de complemento para o complexo antígeno-anticorpo, e em geral, são específicos para um único receptor, têm também a característica de meia-vida plasmática longa e só exigem administração intermitente.<sup>(2)</sup>

Muitos estudos clínicos têm mostrado resultados promissores quanto ao emprego de substâncias baseadas em anticorpos monoclonais para o tratamento de diversos tumores, uma vez que são direcionadas contra antígenos de diferentes tecidos.<sup>(5)</sup>

## OBJETIVOS

Mostrar o benefício e vantagens dos anticorpos monoclonais além de sua importância como classe de medicamentos usados na terapia do câncer.

## METODOLOGIA

O presente trabalho refere-se a um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório através de pesquisa em artigos científicos publicados na literatura nacional e internacional entre os anos de 2008 a 2018, sendo esses critérios de inclusão.

As bases eletrônicas de dados utilizadas foram NCBI e Scielo, em ordem aleatória, utilizando como descritores anticorpos monoclonais, câncer e medicamentos, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram encontrados 46 artigos e dentre estes, 30 foram utilizados para confecção do trabalho. Para critérios de exclusão, artigos que não se enquadravam aos



objetivos propostos pelo trabalho, além de trabalhos de conclusão de curso e/ou especialização, dissertações, teses e anais de congressos.

## RESULTADOS

Percebeu-se, com o estudo do comportamento celular neoplásico, a participação do sistema imune para sanar as eventuais falhas na transmissão do componente genético. Estas falhas, podendo ser de origem hereditária ou aleatória, podem conferir resistência a apoptose celular, expondo o organismo ao risco da proliferação sem controle e consequente estabelecimento da doença neoplásica. Portanto, a especificidade do sistema imune confere um melhoramento no que diz respeito ao combate da proliferação das células neoplásicas através do fortalecimento da sua via clássica.<sup>(6)</sup>

Segundo Silva et al (2016), analisando estudos de ensaios clínicos oncológicos, observaram que os estudos randomizados que continham AM inclusos em seus protocolos de tratamento, os pacientes demonstraram uma melhor sobrevida em relação aqueles que não utilizavam AM na terapêutica.<sup>(1)</sup>

Atualmente tem-se como AM usados na terapia as seguintes classes:

### 1. Inibidores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGFR)

A angiogênese é uma característica de necessária importância para o desenvolvimento de tumores. A principal molécula pró-angiogênica relacionada ao desenvolvimento tumoral é o fator de crescimento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor- VEGF).<sup>(7)</sup> Esta via de crescimento é importante para alvo farmacológico. Tem-se como alternativas farmacológicas o bevacizumabe (IgG1 humanizado), Ramicumabe (IgG1 totalmente humana para receptor de crescimento endotelial vascular-2 - VEGFR2) e Aflibercept (domínio extracelular de VEGFR1/2 fundido à porção Fc da IgG1 humana).

#### 1.1 Bevacizumabe

Entre as diversas estratégias antiangiogênicas que vêm sendo avaliadas em estudos pré-clínicos e em pacientes com câncer, os melhores resultados foram vistos com o bevacizumabe, o anticorpo monoclonal humanizado contra o VEGF.<sup>(7)</sup> Um estudo comparativo utilizando o esquema terapêutico formado por irinotecano, flouoruracila em bolus e leucovorina (IFL), isoladamente e em associação com o bevacizumabe, observou que os pacientes que utilizaram o esquema IFL com o AM tiveram uma sobrevida superior (aproximadamente 5 meses) em relação àqueles que utilizaram somente o esquema IFL.<sup>(7)</sup>



Analisando estudos utilizando o esquema terapêutico oxaliplatina, ácido folínico e 5-fluoruracila (FOLFOX4) e bevacizumabe versus FOLFOX4 isoladamente, a sobrevida global do grupo que utilizou o bevacizumabe em associação aumentou estatisticamente em dois meses.<sup>(7)</sup>

O uso de bevacizumabe em um estudo de avaliação de sobrevivência pós tratamento, apontou que pacientes até 65 anos apresentaram uma redução significativa da taxa de morte quando comparado a terapia sem o anticorpo monoclonal, no entanto não foi significativo nos pacientes acima de 75 anos.<sup>(8)</sup>

Um estudo observacional e prospectivo da combinação de bevacizumabe em associação para controlar gliomas evidenciou que esta associação obteve uma resposta parcial de 31% com uma taxa de controle da doença de 92% e um benefício clínico de 60%.<sup>(9)</sup>

### **1.2 Racimumabe**

O racimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, comum no tratamento do câncer colorretal. Este se liga ao VEGFR-2, impedindo a ativação da cascata de sinais culminante na angiogênese tumoral.<sup>(10)</sup>

O racimumabe aliado ao tratamento de primeira linha em tumores sólidos aumenta a taxa de sobrevida. No subgrupo com pacientes com antígeno carcinoembrionário basal  $\leq 10$ , sinal clínico específico para pacientes com doença neoplásica colorretal, o tratamento com racimumabe aumentou a média da sobrevida global dos pacientes em 3,6 meses em relação ao placebo e diminuiu significativamente o risco de morte em 32%.<sup>(10)</sup>

### **1.3 Aflibercept**

Aflibercept, como o inibidor de fatores de crescimento, bloqueia a atividade de angiogênese. Dotados de porções humanas, o bloqueio acontece nos receptores VEGFA, VEGFB e fator de crescimento placentário, agindo como uma armadilha de ligante de alta afinidade para evitar que esses ligantes interajam com seus receptores endógenos. Estudos se concentram na remissão de tumores sólidos, especialmente o no estágio metastático.<sup>(11)</sup>

## **2. Inibidores do Fator de Crescimento Tirosina Quinase (EGFR)**

O fator de crescimento tumoral estimula a replicação do tumor por meio do EGFR pertencente à família de tirosina quinases. O EGFR é essencial para o crescimento e dimerização do receptor, estimulando cascatas de fosforilação, por segundos mensageiros e sinalizando a multiplicação celular desordenada. Tem-se como exemplo dois representantes destes alvos de AM, que são o cetuximabe e panitumumabe.<sup>(6)</sup>



## 2.1 Cetuximabe

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal IgG1, sendo específico de CD20 quimérico.<sup>(8)</sup> Está disponível em diversos países, sendo aprovado no Brasil para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, em combinação com radioterapia, sendo eficaz para sensibilizar tumores sólidos, mesmo os refratários a drogas como irinotecano.<sup>(12)</sup>

Estudos farmacogenômicos apresentam indivíduos com tumores do tipo selvagem KRAS, portadores da variante polimórfica H/H FCGR2A, sensíveis à ação do cetuximabe. Essa sensibilidade refletiu num aumento de três vezes na taxa global de sobrevivência dos pacientes com este perfil genético que utilizaram o cetuximabe em relação aos que possuíam este perfil genético e não utilizaram o cetuximabe. A sensibilidade do tumor ao cetuximabe, no entanto, não se refletiu nos pacientes do tipo selvagem KRAS portadores de qualquer outro genótipo FCGR2A que não seja H/H (R/R ou H/R).<sup>(13)</sup>

## 2.2 Panitumumabe

O uso de panitumumabe, tanto como adjuvante único como em conjunto com o cetuximabe, juntamente com tratamento de primeira linha, o efeito entre metade dos pacientes com câncer colorretal metastático alcançou mais de 30% de encolhimento do tumor e quase três quartos atingiram mais de 20% de retração neste momento em relação ao grupo controle positivo, com retração do tumor visível em 8 semanas.<sup>(14), (15)</sup>

No entanto, a adição de panitumumabe ao irinotecano não melhorou a sobrevida global de pacientes com tumores do tipo selvagem KRAS. É necessário um maior refinamento da seleção molecular para que benefícios substanciais sejam derivados de agentes direcionadores de EGFR.<sup>(16)</sup>

## 3. Anticorpos Monoclonais inibidores dos receptores *Human Epidermal growth factor receptor 2 (HER2)*

O HER2 é um receptor de crescimento encontrado em um dos subtipos de câncer de mama, que se apresenta superexpresso e com fenótipo de multiplicação agressivo. A terapia monoclonal anti-HER2 se mostrou promissora e aumentou a taxa de sobrevida livre de progressão dos pacientes.<sup>(17)</sup> Como representantes deste grupo temos o trastuzumabe e o pertuzumabe.

### 3.1 Trastuzumabe



O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o receptor HER2 e tem sido usado com sucesso em mulheres com câncer de mama metastático ERBB2 positivo. Estudos predizem que a droga quando usada como tratamento de primeira linha, a remissão do tumor mamário é identificado em seis a oito semanas.<sup>(18)</sup> Um evento adverso inesperado em mulheres tratadas com trastuzumabe em ensaios clínicos foi o de cardiotoxicidade. O trastuzumabe causa sensibilização aos efeitos cardiotoxícos induzidos pela antraciclina.<sup>(18)</sup>

O prognóstico de pacientes com tumores HER2-positivos mostrou melhorias significativas após a introdução do trastuzumabe, confirmado por uma recente meta-análise pelo grupo global de pesquisas Cochrane, incluindo seis estudos adjuvantes e dois estudos randomizados neoadjuvantes.<sup>(17)</sup>

### **3.2 Pertuzumabe**

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, diferindo do transtuzumab pelo sítio de ligação na célula. O pertuzumabe previne a heterodimerização dependente de ligante de outros membros da família HER com HER2 e, portanto, inibe a sinalização induzida por ligante, o crescimento celular e a sobrevivência. Além da inibição da heterodimerização do receptor, a ligação do pertuzumab a células superexpressoras de HER2 pode induzir uma citotoxicidade mediada por células imunes dependente de anticorpos.<sup>(18)</sup>

O pertuzumabe melhorou significativamente as taxas de sobrevida livre de doença invasiva entre pacientes com câncer de mama HER2 positivo quando foi adicionado ao trastuzumabe e quimioterapia<sup>(17)</sup> Em nosso estudo, os pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo da Ásia tiveram mais toxicidade do tratamento com pertuzumab, trastuzumab e docetaxel do que pacientes de outras regiões.<sup>(19)</sup>

## **4. Anticorpo contra antígenos da Superfície Celular Imunoglobulina G1 (IgG1)**

Os primeiros anticorpos monoclonais foram testados em meados de 1980, e foram se desenvolvendo com o intuito de identificarem a superfície celular das células CD19 e CD20. A partir desta identificação lançou-se no mercado o primeiro anticorpo monoclonal como medicamento, o rituximabe, tendo também como representante da classe o gemtuzumab e alemtuzumab.<sup>(20)</sup>

### **4.1 Rituximabe**

O rituximabe foi o primeiro anticorpo monoclonal usado na terapêutica, com autorização inicial de comercialização em 1997. Dotado de uma estrutura quimérica (murina





e humana), rituximabe tem sua ação na ligação com o antígeno transmembrana CD20, presente na superfície celular de linfócitos pré-B e linfócitos B maduros. O rituximabe atualmente é padrão de tratamento para os linfomas comuns não-Hodgkin de células B (LNH), linfoma folicular (FL) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), bem como leucemia linfocítica crônica (LLC). Em 2015, o rituximabe foi classificado como medicamento essencial pela Organização Mundial de Saúde.<sup>(20)</sup>

A co-formulação com rHuPH20 (rituximabe subcutâneo) foi uma mudança de formulação onde é possível a administração subcutânea desse AM, sem que perca as propriedades farmacocinéticas e garantindo assim a eficácia na ação de forma a garantir a administração eficaz, bem tolerada, rentável e conveniente de rituximabe e trastuzumabe.<sup>(21)</sup>

#### **4.2 Gemtuzumabe**

Gemtuzumabe ozogamicina é um anticorpo monoclonal humanizado contra CD33 ligado covalentemente a um derivado semi-sintético da caliqueamicina, um potente antibiótico antitumoral. O antígeno CD33 está presente na maioria das células hematopoiéticas, em mais de 80% das Leucemias Mielóides Agudas. No entanto, outros tipos de células normais não possuem expressão de CD33, tornando este antígeno atraente para a terapia direcionada<sup>(22)</sup>. Alvos de estudos são voltados para neoplasias hematopoiéticas, especialmente Leucemia Mielóide Aguda, com eficácia e segurança em populações com mais de 60 anos.<sup>(22)</sup>

#### **4.3 Alemtuzumabe**

O alemtuzumabe é um anticorpo humanizado contra células CD52, causando depleção sustentada das células por mais de um ano, incluindo as CD4+T, CD8+T, células natural killers e monócitos. Alemtuzumabe tem sido usado para leucemias linfoides crônicas.<sup>(12)(23)</sup> A erupção cutânea é uma reação adversa comum após o tratamento com alemtuzumabe, bem como a susceptibilidade a infecções, especialmente citomegalovírus sintomático.<sup>(23)</sup>

### **5. Inibidores da morte celular programada 1 (PD-1)**

O PD-L1 é uma proteína ligada à membrana, expressa principalmente em células dendríticas (DC) e monócitos. Seu receptor, proteína 1 de morte celular programada (PD-1), é expresso em células T ativadas e células B, DC e monócitos. Como as células T se envolvem com o complexo antígeno / MHC, a ligação de PD-L1 a PD-1 inibe a ativação das células T, levando à imunossupressão.<sup>(24)</sup> Tem-se como representante da classe o nivolumabe.





### **5.1 Nivolumabe**

O nivolumabe é um anticorpo IgG4 monoclonal totalmente humano que bloqueia a interação entre PD-1 e seus ligantes.<sup>(25)</sup> A ativação da via de checkpoint PD-1 nas células T por PD-L1 ou PD-L2 evoca uma resposta imune reguladora negativa e inativa as células T. As células tumorais podem explorar essa via apresentando o ligante PD-L1 às células T infiltrantes do tumor e, assim, proteger o tumor da destruição mediada pelas células T. A apresentação de PD-L1 em células T ativadas resulta em exaustão de células T, enquanto o bloqueio de PD-1 mediado por anticorpos pode restaurar ou manter a resposta antitumoral de células T.<sup>(25)</sup>

Atualmente, o nivolumabe é aprovado para o tratamento de tumor de células de pulmão não pequena avançada ou metastática com progressão na quimioterapia ou após quimioterapia à base de platina, independentemente da expressão da PD-L1.<sup>(25)</sup>

## **6. Inibidores do Ponto de Verificação Imune**

Os pontos de verificação imune que estão na superfície das células T são uma forma de controle celular de forma fisiológica. Nas células neoplásicas, no entanto, estes pontos são modificados ou mesmo driblados, favorecendo o crescimento celular desordenado.<sup>(26)(27)</sup> Os anticorpos monoclonais desta classe se ligam a receptores específicos que estão expressos em maior quantidade, selecionando as células neoplásicas e induzindo-as a apoptose. Os representantes desta classe são: ipilimumabe, tremelimumabe e ornatuzumabe.

### **6.1 Ipilimumabe**

Os benefícios do uso de ipilimumabe são visíveis em longo prazo. Durante o primeiro ano de estudo, houve pouca diferença entre os grupos na sobrevida ajustada pela qualidade. No entanto, após 2, 3 e 4 anos de acompanhamento para pacientes com sobrevida prolongada comprovou-se que o uso do ipilimumabe com dacarbazina obteve melhor prognóstico em relação ao uso da dacarbazina mais placebo.<sup>(26)</sup>

### **6.2 Tremelimumabe**

O tremelimumabe pode ser administrado com interferon alfa-2b com toxicidade aceitável e prometendo uma eficácia antitumoral duradoura que justifica testes adicionais em um estudo randomizado.<sup>(27)</sup>

### **6.3 Onartuzumabe**



É um anticorpo monoclonal recombinante, totalmente humanizado, monovalente que se liga ao domínio extracelular. Os resultados de um estudo de fase II demonstraram que a segunda/terceira linha onartuzumabe em combinação com o inibidor de fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase, cloridrato de erlotinibe, melhorou a sobrevivência livre de progressão e sobrevida global, versus placebo mais erlotinibe, em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.<sup>(28)</sup>

### **Custo efetividade**

Também foi alvo de estudos o custo-efetividade das drogas AM e possíveis benefícios. Cetuximabe ou monoterapia com panitumumabe foram alvos destes estudos, constituindo um tratamento padrão no manejo de câncer colorretal metastásico com tumores genéticos do tipo selvagem *RAS*. Os resultados da análise de minimização de custos projetaram que o panitumumabe seja econômico em relação ao cetuximabe (US \$ 47.876 versus US \$ 57.344), por paciente comparando a eficácia de ambos, possuindo o mesmo desempenho no desfecho clínico com um custo reduzido.<sup>(29)</sup>

A adição de pertuzumabe a um regime padrão de docetaxel mais trastuzumabe para tratamento de câncer de mama metastático com superexpressão de HER2, é improvável que ofereça valor razoável para o dinheiro gasto nos Estados Unidos em comparação com outras intervenções geralmente consideradas eficazes em termos de custo, corroborados com estudos realizados no Reino Unido e na Irlanda.<sup>(30)</sup>

Embora o denosumabe tenha demonstrado benefícios sobre o ácido zoledrônico na prevenção ou no retardamento de metástases ósseas em um ensaio de Fase III, pode ser uma alternativa dispendiosa ao ácido zoledrônico, do ponto de vista do contribuinte norte-americano.<sup>(31)</sup>

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais tem oferecido novas perspectivas para o tratamento de várias doenças. Apresentam-se como uma alternativa para tratar diferentes tipos de câncer de forma menos agressiva aos pacientes por serem bastante seletivos e produzirem poucos efeitos indesejáveis, surgindo, assim, como uma importante terapia.



A capacidade dos anticorpos monoclonais de ligar-se a uma estrutura química pré-determinada estimulou o desenvolvimento dessas novas drogas, e apesar do custo ser uma limitação para seu uso, essa tendência deve mudar com o passar do tempo e devido o avanço das expectativas para o sucesso como tratamento do câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Silva CF, Silva, MVS, Osorio-de-Castro, CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. *Revista Panamericana Salud Publica*, 2016; 39 (3): 149-156.
2. Goodman, L., Gilman, A., Brunton, L., Chabner, B., Knollmann, B. and Langeloh, A. (2012). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12th ed. Porto Alegre, Brazil: McGraw-Hill Education.
3. Cordeiro MLS, SILVA NLF, VAZ MRF, Nóbrega FFF. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Revista saúde e ciência online*, 2014; (3): 1252-262.
4. Santos, R. V.; et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais, *Revista brasileira de alergia e imunopatologia*. Paraná, 2006; 22 (2): 77-85.
5. Cordeiro MLS, SILVA NLF, VAZ MRF, Nóbrega FFF. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Revista saúde e ciência online*, 2014; (3): 252-262.
6. Makhoul I, Atiq M, Alwbari A, Kieber-Emmons T. Breast Cancer Immunotherapy: An Update. *Breast Cancer (Auckl)*. 2018 May 30;12:1178223418774802.
7. Vieira F.M.A.C.; Di Sena V.O. Câncer colorretal metastático: papel atual dos anticorpos monoclonais e a individualização de seu uso. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 2009;22(1):45-9
8. Langer C, Socinski M, Patel J, Sandler A, Schiller J, Leon L et al. Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2016 [cited 24 June 2018];39(5):441-447. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25628268>
9. Vaccaro V, Fabi A, Vidiri A, et al. Activity and Safety of Bevacizumab Plus Fotemustine for Recurrent Malignant Gliomas. *Bio Med Research International*. 2014;2014:351252. DOI:10.1155/2014/351252.
10. Yoshino, T., Obermannová, R., Bodoky, G., Garcia-Carbonero, R., Ciuleanu, T., Portnoy, D., Kim, T., Hsu, Y., Ferry, D., Nasroulah, F. and Taberero, J. (2017). Baseline carcinoembryonic antigen as a predictive factor of ramucirumab efficacy in RAISE, a second-line metastatic colorectal carcinoma phase III trial. *European Journal of Cancer*, [online] 78, pp.61-69. Available at: [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(17\)30825-0/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(17)30825-0/fulltext) [Accessed 24 Jun. 2018].



11. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel G et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2014 [cited 24 June 2018];50(2):320-331. Available from: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(13\)00853-8/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(13)00853-8/fulltext)
12. Hansel T, Kropshofer H, Singer T, Mitchell J, George A. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2010 [cited 25 June 2018];9(4):325-338. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd3003>
13. Liu G, Tu D, Lewis M, Cheng D, Sullivan L, Chen Z et al. Fc  $\gamma$ - Receptor Polymorphisms, Cetuximab Therapy, and Survival in the NCIC CTG CO.17 Trial of Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2016 [cited 24 June 2018];22(10):2435-2444. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/10/2435.long>
14. Douillard J, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey J, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2015 [cited 24 June 2018];51(10):1231-1242. Available from: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(15\)00345-7/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(15)00345-7/fulltext)
15. Taieb J, Rivera F, Siena S, Karthaus M, Valladares-Ayerbes M, Gallego J et al. Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [Internet]. 2017 [cited 24 June 2018];144(2):321-335. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2534-z>
16. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab e irinotecan versus irinotecan em monoterapia para pacientes com câncer colorretal avançado *KRAS* selvagem resistente ao fluorouracil (PICCOLO): um estudo prospectivo randomizado estratificado. *The Lancet Oncology* . 2013; 14 (8): 749-759. doi: 10.1016 / S1470-2045 (13) 70163-3.
17. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, Moscetti L, Mentuccia L, Vaccaro A et al. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. The RETROHER study. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2014 [cited 24 June 2018];147(3):599-607. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-014-3133-1>
18. Von Minckwitz G, M Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, M Benyunes, Viale G, Suter T, A Arahmani, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, C Levy, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; Comitê Diretor e Investigadores da APHINITY. Adjuvant *Pertuzumab* and *Trastuzumab* in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131
19. Swain S, Im Y, Im S, Chan V, Miles D, Knott A et al. 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 [Internet]. 2014 [cited 24 June 2018];19(7):693-701. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/7/6>

20. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Advances in Therapy* [Internet]. 2017 [cited 24 June 2018];34(10):2232-2273. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-017-0612-x>

21. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2013 [cited 24 June 2018];109(6):1556-1561. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc2013371https://www.nature.com/articles/bjc2013371>

22. Lowenberg B, Beck J, Graux C, van Putten W, Schouten H, Verdonck L et al. Gemtuzumab ozogamicin as post remission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood* [Internet]. 2010 [cited 24 June 2018];115(13):2586-2591. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/115/13/2586.long?sso-checked=true>

23. Skoetz N, Bauer K, Elter T, Monsef I, Roloff V, Hallek M et al. Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 [cited 24 June 2018];2:1-4. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008078.pub2/full>

24. Zhou, J., Mahoney, K., Giobbie-Hurder, A., Zhao, F., Lee, S., Liao, X., Rodig, S., Li, J., Wu, X., Butterfield, L., Piesche, M., Manos, M., Eastman, L., Dranoff, G., Freeman, G. and Hodi, F. (2017). Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunology Research*, [online] 5(6), pp.480-492. Available at: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/5/6/480.long> [Accessed 24 Jun. 2018].

25. Zhou, J., Mahoney, K., Giobbie-Hurder, A., Zhao, F., Lee, S., Liao, X., Rodig, S., Li, J., Wu, X., Butterfield, L., Piesche, M., Manos, M., Eastman, L., Dranoff, G., Freeman, G. and Hodi, F. (2017). Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunology Research*, [online] 5(6), pp.480-492. Available at: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/5/6/480.long> [Accessed 24 Jun. 2018]

26. Sherrill B, Wang J, Kotapati S, Chin K. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2013 [cited 24 June 2018];109(1):8-13. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc2013298#article-info>

27. Tarhini A, Cherian J, Moschos S, Tawbi H, Shuai Y, Gooding W et al. Safety and Efficacy of Combination Immunotherapy With Interferon Alfa-2b and Tremelimumab in Patients With Stage IV Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 [cited 24 June 2018];30(3):322-328. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2011.37.5394?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2011.37.5394?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)

28. Shah M, Bang Y, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack S et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma. *JAMA Oncology* [Internet]. 2017 [cited 24 June 2018];3(5):620. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2588466>

TORRES LV et al. A Promissão dos Anticorpos Monoclonais como Ferramenta na Farmacoterapia do Câncer.



29. Graham C, Maglinte G, Schwartzberg L, Price T, Knox H, Hechmati G et al. Economic Analysis of Panitumumab Compared With Cetuximab in Patients With Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed After Standard Chemotherapy. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2016 [cited 24 June 2018];38(6):1376-1391. Available from: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(16\)30160-6/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(16)30160-6/fulltext)
30. Durkee B, Qian Y, Pollom E, King M, Dudley S, Shaffer J et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 [cited 24 June 2018];34(9):902-909. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.62.9105?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.62.9105?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&)
31. Xie J, Namjoshi M, Wu E, Parikh K, Diener M, Yu A et al. Economic Evaluation of Denosumab Compared with Zoledronic Acid in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Journal of Managed Care Pharmacy* [Internet]. 2011 [cited 24 June 2018];17(8):621-643. Available from: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2011.17.8.621>