

TERAPIAS-ALVO NO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO: UMA REVISÃO DA EVOLUÇÃO DOS TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

TARGETED THERAPIES IN HER2 POSITIVE BREAST CANCER: A REVIEW OF TREATMENT EVOLUTION AND FUTURE PERSPECTIVES

OLIVEIRA, Caroline Eduarda de¹,
MATOS, Kauê Henrique Liboni de²,
MARTINS, Jéssika Viviani Okumura³,
SILVA, Ana Caroline Soncin da⁴.
ALMEIDA, Joyce Ramos de⁵

RESUMO

O câncer de mama HER2-positivo caracteriza-se pela maior agressividade tumoral, elevadas taxas de recidiva e pior prognóstico clínico quando comparado a outros subtipos moleculares. O avanço da biologia molecular permitiu a identificação desse biomarcador e promovendo mudanças significativas no manejo clínico da doença e consolidando esse subtipo como um dos principais modelos de aplicação da medicina de precisão na oncologia. Este artigo teve como objetivo analisar a evolução das terapias-alvo anti-HER2 no câncer de mama, discutindo seus fundamentos moleculares, evidências de eficácia clínica, limitações terapêuticas e perspectivas futuras relacionadas ao aprimoramento do tratamento. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa, de abordagem qualitativa e caráter explicativo, baseada em estudos científicos publicados nos últimos 15 anos, obtidos em bases de dados científicas reconhecidas. Os resultados demonstram que a introdução do trastuzumabe representou um marco terapêutico ao reduzir significativamente a mortalidade e o risco de recorrência, sendo posteriormente potencializada pelo bloqueio duplo com pertuzumabe, pelo desenvolvimento de conjugados anticorpo-droga, como o trastuzumabe-emtansina (T-DM1) e o trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd), e pela incorporação de inibidores de tirosina quinase, ampliando as opções terapêuticas inclusive em cenários de resistência tumoral e metástases cerebrais. Apesar dos avanços expressivos, persistem desafios relacionados à resistência adquirida, toxicidades associadas e limitações de acesso aos tratamentos. Conclui-se que as terapias-alvo anti-HER2 transformaram substancialmente o prognóstico do câncer de mama HER2-positivo, proporcionando ganhos consistentes em sobrevida e qualidade de vida, embora o aprimoramento de estratégias terapêuticas e a ampliação do acesso às inovações permaneçam essenciais para a consolidação dos benefícios clínicos observados.

Palavras-chave: câncer de mama; HER2-positivo; terapias-alvo; anticorpos monoclonais; medicina de precisão.

¹ Acadêmico do Curso de Ciências Biológicas, do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales - SP.

² Acadêmico do Curso de Ciências Biológicas, do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales - SP.

³ Doutora em Biociências, orientadora e coordenadora do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales - SP.

⁴ Mestre em Ciências dos Materiais, coorientadora e professora do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales - SP.

⁵ Mestre em Oncologia, coorientadora e professora do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales - SP.

ABSTRACT

HER2-positive breast cancer is characterized by greater tumor aggressiveness, high recurrence rates, and a worse clinical prognosis compared to other molecular subtypes. Advances in molecular biology have enabled the identification of this biomarker, leading to significant changes in the clinical management of the disease and establishing this subtype as one of the main models for the application of precision medicine in oncology. This article aimed to analyze the evolution of anti-HER2 targeted therapies in breast cancer, discussing their molecular foundations, evidence of clinical efficacy, therapeutic limitations, and future perspectives related to treatment improvement. To this end, an integrative literature review was conducted, with a qualitative and explanatory approach, based on scientific studies published in the last 15 years, obtained from recognized scientific databases. The results demonstrate that the introduction of trastuzumab represented a therapeutic milestone by significantly reducing mortality and the risk of recurrence, later enhanced by dual blockade with pertuzumab, the development of antibody-drug conjugates such as trastuzumab-emtansine (T-DM1) and trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), and the incorporation of tyrosine kinase inhibitors, expanding therapeutic options even in scenarios of tumor resistance and brain metastases. Despite significant advances, challenges related to acquired resistance, associated toxicities, and limited access to treatments persist. It is concluded that anti-HER2 targeted therapies have substantially transformed the prognosis of HER2-positive breast cancer, providing consistent gains in survival and quality of life, although the improvement of therapeutic strategies and the expansion of access to innovations remain essential for consolidating the observed clinical benefits.

Keywords: breast cancer; HER2-positive; targeted therapies; monoclonal antibodies; precision medicine.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no mundo, sendo também a principal causa de óbitos por tumores nesse grupo, representando um grande desafio para a saúde pública (Araújo *et al.*, 2024). Segundo estimativas do INCA, para o período de 2023 a 2025, aproximadamente 73.610 novos casos anuais no Brasil, com uma taxa ajustada de incidência em torno de 41,89 casos para cada 100.000 mulheres (INCA, 2022).

Diante da alta incidência e mortalidade associadas ao câncer de mama, avanços na biologia molecular possibilitaram a identificação de biomarcadores específicos, permitindo um diagnóstico precoce e preciso, além da seleção de terapias mais eficazes. Um dos biomarcadores relevantes no câncer de mama é o receptor HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, ou em português, Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2), em que a superexpressão ocorre em cerca de 20% dos casos e está associada a um comportamento tumoral mais agressivo, maior taxa de recidiva e pior prognóstico (Ahuja; Khan; Zaheer, 2024).

Inicialmente, o tratamento do câncer de mama HER2 positivo incluía estratégias convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que, isoladamente, apresentavam limitações devido às altas taxas de recorrência e efeitos adversos significativos. No entanto, um avanço marcante ocorreu em 1998, com a aprovação do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que inibe seletivamente o receptor HER2. Estudos demonstraram que a adição desse fármaco à quimioterapia reduziu em 20% o risco de mortalidade entre pacientes com doença metastática (Slamon *et al.*, 2001).

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar a evolução das terapias-alvo direcionadas ao HER2 no câncer de mama, abordando seus fundamentos moleculares, evidências de eficácia clínica, limitações terapêuticas e perspectivas futuras relacionadas ao aprimoramento do tratamento.

Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa, de caráter explicativo e abordagem qualitativa, conduzida a partir da leitura e análise crítica da literatura científica. Foram considerados estudos publicados nos últimos 15 anos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais, identificados por meio das bases Google Acadêmico, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, *Web of Science* e revistas especializadas da área da saúde. Os critérios de inclusão abrangeram publicações revisadas por pares, disponíveis em português, inglês e espanhol, que abordassem a evolução, eficácia, limitações e desafios das terapias-alvo no câncer de mama HER2-positivo, possibilitando uma síntese crítica e integrada das evidências disponíveis.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer compreende um conjunto de doenças que têm como característica principal a divisão celular descontrolada e a perda da regulação dos mecanismos normais de crescimento e morte celular. Esse processo resulta na invasão de tecidos e na formação de metástases. A transformação de uma célula normal em maligna envolve uma série de mutações genéticas e modificações epigenéticas que afetam oncogenes, genes supressores tumorais e reguladores do ciclo celular. Esses eventos são influenciados por fatores ambientais, inflamatórios e imunológicos, levando à instabilidade genômica e à ativação de vias moleculares que favorecem a proliferação e a sobrevivência celular (Hanahan, 2022).

A partir da caracterização molecular desses tumores, foi possível identificar subtipos clínicos e prognósticos distintos: luminal A e B (receptores hormonais positivos), triplo-negativo (ausência de receptores hormonais e HER2) e HER2-positivo (superexpressão do receptor HER2) (Cheng, 2024).

O gene *ERBB2* (*Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2*), localizado no cromossomo 17q12, é responsável por codificar o receptor HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), uma proteína transmembranar pertencente à família ERBB de receptores tirosina-quinase. Quando ocorre amplificação ou superexpressão desse gene, há um aumento da quantidade de receptores na superfície celular, promovendo dimerização espontânea e ativação contínua das vias PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MAPK, que estimulam a proliferação, inibem a apoptose e aumentam o potencial invasivo das células tumorais. Essa ativação está associada à maior agressividade e pior prognóstico clínico (Pan, 2024). A determinação do status de HER2 é feita por métodos como a imunohistoquímica (IHC) e a hibridização *in situ* (FISH), que orientam o tratamento mais adequado para cada paciente. Estima-se que entre 15% e 20% dos carcinomas mamários apresentem amplificação do gene *ERBB2*, e a ausência de bloqueio terapêutico desse receptor está relacionada a maiores taxas de recidiva (Cheng, 2024).

As terapias-alvo englobam medicamentos que atuam especificamente em moléculas envolvidas na progressão tumoral, bloqueando de maneira seletiva os mecanismos responsáveis pelo crescimento e pela sobrevivência das células neoplásicas. Para contornar a resistência e ampliar os resultados clínicos, foi desenvolvida a estratégia de bloqueio duplo do HER2, combinando o trastuzumabe ao pertuzumabe, que se liga a uma região distinta do receptor e impede a dimerização com outras proteínas da família HER, como o HER3 (Gion *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, a atenção se voltou para o avanço dos conjugados anticorpo-droga (ADCs) e dos inibidores de tirosina-quinase (TKIs). Os ADCs, como o trastuzumabe-emtansina (T-DM1) e o trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd), representam uma estratégia terapêutica direcionada, que une a especificidade do anticorpo à potência de uma droga citotóxica, permitindo a liberação controlada do agente quimioterápico diretamente nas células tumorais e reduzindo os efeitos adversos em tecidos saudáveis (Yu *et al.*, 2023). Paralelamente, os TKIs, como o lapatinibe e o tucatinibe, agem bloqueando a sinalização intracelular do HER2. Destacando o tucatinibe por sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e por apresentar eficácia no controle de metástases cerebrais (Gomez-Marti *et al.*, 2020).

Atualmente, a compreensão dos mecanismos de resistência, incluindo mutações secundárias no gene *ERBB2*, ativação compensatória de vias de sinalização e heterogeneidade tumoral, tem orientado o desenvolvimento de terapias combinadas e inibidores mais seletivos. Esses avanços consolidam o câncer de mama HER2-positivo como um dos maiores exemplos de sucesso da medicina de precisão, demonstrando como o conhecimento biológico pode ser traduzido em estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas (Pan, 2024).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um ensaio clínico randomizado e controlado, duplo-cego nomeado de CLEOPATRA, publicado na *The Lancet Oncology*, teve como objetivo avaliar a eficácia do pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e docetaxel no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático. O estudo incluiu 808 pacientes, com mediana de acompanhamento de aproximadamente 30 meses, randomizados na proporção de 1:1 para receber pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel ou apenas trastuzumabe e docetaxel. Ao final do estudo, observou-se redução de 34% no risco de morte, com mediana de sobrevida global não alcançada no grupo com pertuzumabe versus 37,6 meses no grupo controle, além de aumento da sobrevida livre de progressão para 18,7 meses comparado a 12,4 meses no grupo sem pertuzumabe, indicando redução de 31% no risco de progressão da doença. Esses resultados consolidaram o bloqueio duplo como padrão de primeira linha no cenário metastático. Observou-se maior incidência de eventos como diarreia e neutropenia, exigindo monitoramento clínico cuidadoso. Assim, o ganho de eficácia vem acompanhado de um perfil de toxicidade diferente, mas considerado clinicamente manejável (Swain *et al.*, 2013).

Apesar do bloqueio duplo com pertuzumabe e trastuzumabe demonstrar alta eficácia na resposta à doença, redução do risco de recorrência e melhora da sobrevida dos pacientes, ele também está associado a efeitos adversos variados. Entre os principais, destaca-se a cardiotoxicidade, caracterizada pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ou seja, a porcentagem de sangue que é bombeado para fora do ventrículo esquerdo por batimento, considerada uma preocupação clínica relevante (Ayres *et al.*, 2015; Moey *et al.*, 2018). Casos de distúrbios gastrointestinais como diarreia também são significativamente comuns. Além disso, foram observados também eventos

como anemia, náuseas, vômitos, neuropatia periférica, fadiga, erupções cutâneas e alterações de enzimas hepáticas (Cruz *et al.*, 2025; Lavasani *et al.*, 2023; Zhou *et al.*, 2015). Esses achados reforçam que o benefício clínico deve ser continuamente ponderado em relação ao perfil individual do paciente e à capacidade de manejo das toxicidades associadas.

A progressão da doença após terapias iniciais motivou o desenvolvimento de estratégias capazes de superar mecanismos de resistência adquirida. Nesse contexto, o ensaio clínico randomizado, aberto e multicêntrico EMILIA, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2012, avaliou 991 pacientes com câncer de mama HER2-positivo avançado ou metastático previamente tratados com trastuzumabe e um taxano. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber trastuzumabe emtansina (T-DM1) ou a combinação de lapatinibe com capecitabina. Os resultados demonstraram superioridade significativa do T-DM1, com sobrevida livre de progressão mediana de 9,6 meses, em comparação a 6,4 meses no grupo lapatinibe-capecitabina. A sobrevida global também foi maior no grupo T-DM1, alcançando mediana de 30,9 meses versus 25,1 meses no grupo controle. Além disso, a taxa de resposta tumoral objetiva foi superior (43,6% versus 30,8%), associada a menor incidência de eventos adversos graves (41% versus 57%) (Verma *et al.*, 2012; Welslau *et al.*, 2013).

Em contraste, o estudo KRISTINE (Hurvitz *et al.*, 2018), também um ensaio clínico, randomizado, multicêntrico e de fase III, avaliou 444 pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável em estágio II–III no contexto neoadjuvante. As participantes foram aleatoriamente divididas, na proporção de 1:1, para receber T-DM1 associado ao pertuzumabe ou o regime considerado padrão, composto por docetaxel, carboplatina, trastuzumabe e pertuzumabe. Diferentemente do observado no cenário metastático, o estudo demonstrou maior proporção de resposta patológica completa no grupo tratado com a terapia-alvo tradicional, alcançando 53,8%, em comparação a 45,8% no grupo T-DM1 mais pertuzumabe. Por outro lado, o esquema com T-DM1 e pertuzumabe apresentou menor incidência de reações adversas graves, com 5% dos pacientes afetados, frente a 29% no grupo de terapia tradicional, além de melhor qualidade de vida relatada durante o tratamento, evidenciando menor toxicidade no contexto neoadjuvante. Esses achados indicam que, embora o T-DM1 apresente excelente eficácia e melhor tolerabilidade em doença avançada ou metastática, ele não substitui os esquemas quimioterápicos intensivos associados ao bloqueio duplo quando o objetivo é maximizar a resposta tumoral em pacientes com doença inicial de alto risco.

A evolução dos ADCs culminou no desenvolvimento do trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd), composto pelo anticorpo anti-HER2 trastuzumabe ligado a um fármaco citotóxico inibidor da topoisomerase I por meio de um ligante clivável. No estudo de Modi *et al.* (2020), Ensaio de fase II, multicêntrico e aberto, 184 pacientes que haviam recebido uma mediana de seis tratamentos prévios receberam a dose recomendada de T-DXd, obtida na primeira parte do estudo. Na segunda parte observou-se resposta objetiva em 112 pacientes, com duração mediana da sobrevida livre de progressão de 16,4 meses. Apesar da elevada eficácia, foram registrados eventos adversos grau 3 ou superior, incluindo neutropenia, anemia e náuseas, indicando que o benefício clínico ocorre associado a toxicidade relevante.

Resultados semelhantes foram observados em um estudo retrospectivo envolvendo pacientes HER2-positivos com metástases cerebrais após falha ao pirotinibe, no qual o T-DXd apresentou sobrevida global mediana de aproximadamente 9,8 meses e taxa de resposta intracraniana de 33,3%. Entretanto, 13,3% dos pacientes desenvolveram pneumonite intersticial, efeito adverso potencialmente grave e até fatal caracterizado por inflamação difusa do interstício pulmonar, o que limita seu uso indiscriminado e exige monitoramento rigoroso (Zhou *et al.*, 2025). Esses dados indicam que, embora altamente eficaz, o T-DXd não representa solução universal, sendo mais apropriado para pacientes com doença refratária e boa condição clínica para tolerar possíveis toxicidades.

O estudo DESTINY-Breast03, ensaio clínico randomizado de fase III, comparou a eficácia e a segurança do T-DM1 e do T-DXd em 524 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático. Os resultados demonstraram benefício expressivo do T-DXd em relação à sobrevida livre de progressão, com redução de 72% no risco de progressão ou morte quando comparado ao T-DM1. Em 12 meses, 75,8% dos pacientes tratados com T-DXd permaneciam vivos sem progressão da doença, enquanto esse percentual foi de 34,1% no grupo tratado com T-DM1 (Cortés *et al.*, 2022). A sobrevida global em 12 meses também foi numericamente superior no grupo T-DXd, alcançando 94,1% contra 85,9% no grupo T-DM1, embora essa diferença inicial não tenha atingido o limite de estatística significativo predefinido. As taxas de resposta completa seguiram o mesmo padrão de superioridade, sendo de 16,1% no grupo T-DXd e 8,7% no grupo T-DM1. Entretanto, esse ganho de eficácia ocorreu às custas de maior toxicidade. O grupo tratado com T-DXd apresentou incidência de eventos adversos de qualquer grau em 98,1% dos pacientes, em comparação a 86,6% no grupo T-DM1. Eventos adversos de grau 3 ou 4 também foram mais frequentes com T-DXd, ocorrendo em 45,1% dos pacientes, frente a



39,8% no grupo T-DM1. Destaca-se ainda a maior ocorrência de doença pulmonar intersticial ou pneumonite associada ao T-DXd, reforçando a necessidade de vigilância clínica rigorosa durante o tratamento (Cortés *et al.*, 2022).

Análises posteriores, com seguimento médio de aproximadamente 41 meses, confirmaram a superioridade do T-DXd em longo prazo. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 29,0 meses no grupo T-DXd, em comparação a 7,2 meses no grupo T-DM1, representando uma diferença de aproximadamente quatro vezes. Aos 36 meses, 45,7% dos pacientes tratados com T-DXd permaneciam sem progressão, contra apenas 12,4% no grupo T-DM1. A sobrevida global mediana também foi superior com T-DXd, atingindo 52,6 meses, frente a 42,7 meses no grupo T-DM1. Em 36 meses, as taxas de sobrevida global foram de 67,6% para T-DXd e 55,7% para T-DM1, com redução de 27% no risco de morte associada ao uso do T-DXd (Cortés *et al.*, 2024).

Do ponto de vista crítico, esses dados consolidam o T-DXd como terapia mais eficaz que o T-DM1 no cenário metastático. No entanto, a maior incidência de toxicidade, especialmente pulmonar, limita sua aplicação indiscriminada. Assim, a escolha entre T-DXd e T-DM1 deve considerar não apenas a eficácia superior do primeiro, mas também o perfil clínico do paciente, presença de comorbidades pulmonares, capacidade de monitoramento rigoroso e acesso ao manejo adequado de eventos adversos, evidenciando que nem todo avanço terapêutico pode ser aplicado de forma universal (Najminejad *et al.*, 2023). A tecnologia dos ADCs, como T-DM1 e T-DXd, impulsiona o desenvolvimento de novas gerações de conjugados com diferentes cargas citotóxicas e sistema de ligações mais estáveis, que permitem liberar o fármaco de forma mais seletiva no microambiente tumoral. Essa abordagem visa ampliar a eficácia antitumoral e reduzir a toxicidade sistêmica, além de oferecer novas alternativas terapêuticas para pacientes que desenvolvem resistência aos tratamentos disponíveis.

Paralelamente ao avanço dos ADCs, o bloqueio intracelular do HER2 também foi amplamente investigado como estratégia para potencializar a eficácia terapêutica e superar resistência adquirida (Stanowicka-Grada; Senkus, 2023). Uma meta-análise que incluiu 16 estudos demonstrou que a associação entre trastuzumabe e inibidores de tirosina quinase (TKIs) foi superior à monoterapia com trastuzumabe, apresentando ganhos estatisticamente significativos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão em diferentes estágios da doença, e um perfil de segurança controlado, com toxicidade tolerável (Li *et al.*, 2023). Esses achados sugerem que o bloqueio duplo por diferentes mecanismos moleculares (extracelular e intracelular) pode ampliar o controle



tumoral, especialmente em contextos de resistência. No entanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, envolvendo diferentes linhas terapêuticas e populações clínicas, impõe cautela na extrapolação universal desses resultados.

Esses resultados são reforçados pelo estudo de Wang *et al.* (2025), que demonstrou que pequenas moléculas TKIs, como lapatinibe e pirotinibe, associadas ao trastuzumabe, melhoram significativamente a resposta patológica completa em comparação com outras terapias incluídas no estudo, sugerindo maior eficácia do bloqueio duplo. O mesmo estudo indica que o tucatinibe pode apresentar maior benefício em pacientes com metástases cerebrais, evidenciando que diferentes TKIs não são equivalentes entre si e ocupam nichos clínicos distintos.

O tucatinibe é um medicamento de administração oral usado para tratar o câncer de mama HER2-positivo metastático, sendo este mais seletivo a proteína tirosina quinase do HER2, muitas vezes incluindo pacientes que já passaram por múltiplos tratamentos, ou tenham metástases cerebrais (Fidler; Gelmon; Simmons, 2025). Aprovado em 2020, seus resultados se demonstram promissores em estudos pré-clínicos e ensaios de fase I quando combinado ao trastuzumabe. Ensaios clínicos de fase II e III ampliam esses resultados demonstrando eficácia em casos metastáticos (Sirhan; Thyagarajan; Sahu, 2022).

No ensaio clínico HER2CLIMB, estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de fase III, avaliou-se a associação de tucatinibe ao trastuzumabe e à capecitabina em comparação ao regime padrão acrescido de placebo, envolvendo 612 pacientes previamente tratados. Os resultados demonstraram ganho significativo de sobrevida global em dois anos, alcançando 51% no grupo tratado com tucatinibe, em comparação a 40% no grupo controle, além de melhora expressiva da sobrevida livre de progressão em um ano (29% versus 14%, respectivamente), consolidando o benefício clínico da inibição seletiva do HER2 nesse contexto terapêutico (Murthy *et al.*, 2020). Análises subsequentes e meta-análises reforçaram esses achados ao demonstrar benefícios consistentes em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e controle intracraniano, particularmente no subgrupo de pacientes com metástases cerebrais, historicamente associado a pior prognóstico (DeBusk *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2023). A superioridade intracraniana do tucatinibe é atribuída à sua maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica quando comparado a outros inibidores de tirosina quinase, resultando em controle mais eficaz da doença no sistema nervoso central (Lin *et al.*, 2020; Kulukian *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços terapêuticos observados, o uso do tucatinibe ainda apresenta limitações importantes. A maioria dos ensaios clínicos disponíveis, incluindo o estudo HER2CLIMB, foi conduzida em pacientes previamente tratados e com bom estado funcional. Além disso, eventos adversos, especialmente diarreia e elevação de enzimas hepáticas, requerem monitoramento clínico e laboratorial contínuo, podendo representar um desafio em serviços de saúde com recursos limitados. Soma-se a isso o elevado custo do fármaco, fator que pode restringir sua incorporação em sistemas públicos de saúde e, consequentemente, reduzir seu impacto em nível populacional (Murthy *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020).

O lapatinibe, atua competindo com o ATP intracelular para bloquear HER1 e HER2, inibindo a fosforilação e a ativação de vias de sinalização subsequentes. Embora seja uma geração mais antiga de TKI, ainda é utilizado como alternativa após falha da primeira linha associado ao trastuzumabe (Guarnieri *et al.*, 2022; Yuan *et al.*, 2023). Uma meta-análise fez um levantamento de 7 ensaios com lapatinibe junto ao trastuzumabe, e esta combinação conseguiu melhorar significativamente a resposta patológica completa, sobrevida livre de eventos e a sobrevida global em comparação aos mesmos medicamentos isolados, reforçando sua ação no bloqueio duplo ao receptor do HER2 (Xu *et al.* 2017). No contexto neoadjuvante a meta-análise de Guarneri *et al.*, (2022) validam esses resultados e reforçam a melhora significativa na resposta patológica completa, sobrevida livre de recorrência e sobrevida global, e ainda destaca resultados em pacientes com tumores negativos para receptores hormonais, associada a uma redução relativa de 65% e 73% no risco de recidiva e morte nos dados de resposta patológica completa.

Apesar das limitações clínicas e terapêuticas previamente discutidas, o avanço contínuo na compreensão dos mecanismos moleculares e da heterogeneidade biológica do câncer de mama HER2-positivo tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas progressivamente mais precisas. Nesse contexto, o cenário futuro do tratamento concentra-se na superação de mecanismos de resistência, na ampliação da aplicabilidade das terapias-alvo e na integração de novas abordagens terapêuticas, incluindo a imunoterapia (Pan, 2024).

Uma das transformações mais relevantes nesse processo refere-se à redefinição do perfil de pacientes elegíveis para terapias direcionadas. Tradicionalmente restritas a tumores com alta superexpressão de HER2, essas estratégias passaram a demonstrar benefício também em tumores classificados como HER2-low, que possuem baixa expressão da proteína. O estudo DESTINY-Breast04 evidenciou a eficácia do T-DXd

nesse subgrupo, com redução significativa do risco de progressão da doença e morte, ampliando substancialmente o número de pacientes potencialmente beneficiados pela terapia-alvo e redefinindo paradigmas terapêuticos previamente estabelecidos (Modi *et al.*, 2022).

Desde a introdução do trastuzumabe, observa-se uma evolução terapêutica contínua no câncer de mama HER2-positivo, marcada pelo bloqueio duplo com pertuzumabe, pelos ADCs e pelos TKIs, como lapatinibe e tucatinibe. Essas estratégias ampliaram o arsenal terapêutico, resultando em ganhos consistentes de sobrevida e melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços, é fundamental reconhecer que os resultados observados em ensaios clínicos frequentemente refletem populações selecionadas predominantemente por pacientes com bom estado funcional, que pode superestimar os benefícios quando comparados à prática clínica real. Ainda assim, quando comparadas às quimioterapias convencionais, as terapias-alvo apresentam, um perfil de toxicidade mais favorável e melhor tolerabilidade, consolidando seu papel central no manejo do câncer de mama HER2-positivo. Nesse contexto, a progressão de estratégias cada vez mais personalizadas amplia a aplicabilidade desses agentes, permitindo opções eficazes mesmo em cenários desafiadores, como doença refratária e metástases cerebrais. Entretanto torna-se essencial que a escolha terapêutica permaneça individualizada, considerando estágio da doença, características biológicas tumorais, comorbidades, risco de toxicidade, custo e disponibilidade dos tratamentos, e que haja investimento contínuo em pesquisas translacionais, ensaios clínicos metodologicamente robustos, estudos de vida real e análises de custo-efetividade (Gion *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2024).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a incorporação de terapias-alvo baseadas em biomarcadores específicos representou um marco no manejo do câncer de mama HER2-positivo, promovendo mudanças profundas no prognóstico e na história natural da doença. Apesar dos avanços expressivos, persistem desafios clínicos relevantes. O desenvolvimento de resistência farmacológica, a ocorrência de eventos adversos potencialmente graves, como cardiotoxicidade e toxicidade pulmonar, e a necessidade de monitoramento rigoroso limitam a aplicação indiscriminada dessas terapias. As perspectivas futuras no tratamento do câncer de mama HER2-positivo concentram-se no

aprimoramento da medicina de precisão. Destacam-se a expansão do conceito de HER2, com a inclusão dos tumores classificados como HER2-low, o desenvolvimento de novas gerações de ADCs e TKIs com maior eficácia e menor toxicidade, a investigação de anticorpos biespecíficos e a avaliação de combinações terapêuticas com imunoterapia. No contexto brasileiro, um desafio adicional consiste em integrar essas inovações ao Sistema Único de Saúde, garantindo acesso equitativo, sustentabilidade econômica e aplicação racional das terapias. Dessa forma, os avanços científicos têm o potencial de transformar o câncer de mama HER2-positivo avançado em uma condição crônica controlável para uma proporção crescente de pacientes, desde que acompanhados por políticas públicas eficazes e estratégias de incorporação tecnológica adequadas.

REFERÊNCIAS

- AHUJA, S.; KHAN, A. A.; ZAHEER, S. Understanding the spectrum of HER2 status in breast cancer: From HER2-positive to ultra-low HER2. **Pathology - Research and Practice**, Amsterdã, v. 2024, p. 155550, 2024. doi:10.1016/j.prp.2024.155550. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155550>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- ARAÚJO, I. M. Z. C. *et al.* Terapias-alvo e biomarcadores em câncer de mama: uma revisão bibliográfica. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, Jundiaí, v. 5, n. 5, 2024. DOI: 10.47820/recima21.v5i5.5293. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/5293>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- AYRES, L. R. *et al.* Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Amsterdã, v. 37, p. 365-372, 2015. DOI: 10.1007/s11096-015-0070-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-015-0070-y>. Acesso em: 24 set 2025.
- CHENG, Xiaoqing. A comprehensive review of HER2 in cancer biology and therapeutics. **Genes**, Basel, v. 15, n. 7, art. 903, 2024. DOI: 10.3390/genes15070903. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038508>. Acesso em: 27 out. 2025.
- CORTÉS, J. *et al.* Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 17, n. 10, p. 594–604, 2021. DOI: 10.1200/OP.21.00172. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077236/>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- CORTÉS, J. *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 386, n. 12, p. 1143–1154, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115022>. Acesso em: 03 jan. 2026.

CORTÉS, J. *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. **Nature Medicine**, Londres, v. 30, n. 12, p. 2208–2215, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7>. Acesso em: 03 jan. 2026.

CRUZ, I. L. *et al.* PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE: OS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ALVO DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EM MULHERES. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, Macapá, v. 7, n. 5, p. 1229–1241, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n5p1229-1241. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/5840>. Acesso em: 18 fev 2026.

DEBUSK, K. *et al.* Efficacy of tucatinib for HER2-positive metastatic breast cancer after HER2-targeted therapy: a network meta-analysis. **Future Oncology**, Abingdon, v. 17, n. 33, p. 4635–4647, 2021. DOI: :10.2217/fon-2021-0742. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0742>. Acesso em: 03 jan. 2026

FIDLER, D.; GELMON, K. A.; SIMMONS, C. Advancing treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: the role of tucatinib. **Future Oncology**, Londres v. 21, n. 19, p. 2439-2449, 2025. DOI: 10.1080/14796694.2025.2529151. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2529151>. Acesso em: 03 jan. 2026.

GION, M. *et al.* Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Moving Into a New Era. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, Alexandria, v. 42, p. 1–11, 2022. DOI: 10.1200/EDBK_351222. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671434/>. Acesso em: 20 ago. 2025.

GOMEZ-MARTI, J. L. *et al.* The Evolving Landscape of HER2-Directed Breast Cancer Therapy. **Current Treatment Options in Oncology**, Londres, v. 21, n. 10, p. 82, 2020. DOI: 10.1007/s11864-020-00780-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767149/>. Acesso em: 20 ago. 2025.

GUARNERI, V. *et al.* Survival after neoadjuvant therapy with trastuzumab-lapatinib and chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. **ESMO open**, Amsterdã, v. 7, n. 2, p. e100433. 2022. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100433. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100433>. Acesso em: 03 jan. 2026.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, Filadélfia, v. 12, n. 1 p. 31-46. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-1059. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>. Acesso em: 20 out. 2025.

HURVITZ, S. A. *et al.* Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, Londres, v. 19, n. 1, p. 115-126, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30716-7). Acesso em: 24 set. 2025.



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Incidência**. [Internet] 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>. Acesso em: 25 mar. 2025.

KULUKIAN, A. *et al.* Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models. **Molecular Cancer Therapeutics**, Filadélfia, v. 19, n. 4, p. 976–987, 2020. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0873. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0873>. Acesso em: 03 jan. 2026.

LAVASANI, S. M. *et al.* Phase 2 prospective open label study of neoadjuvant nab-paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab. **Cancer**, Atlanta, v. 129, n. 11, p. 1814-1824, 2023. DOI: 10.1002/cncr.34589. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34589>. Acesso em: 24 set 2025.

LI, L.; *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab with or without a tyrosine kinase inhibitor for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdã, v. 1878, p. 188969, 2023. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188969. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188969>. Acesso em: 03 jan 2026.

LIN, N. *et al.* Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. **Journal of Clinical Oncology**, Filadélfia v. 38, n. 23, p. 2610–2619, 2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00775>. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00775>. Acesso em: 03 jan 2026.

LIN, N. *et al.* Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 9, n. 2, p. 197–205, 2023. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5610. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5610>. Acesso em: 03 jan 2026.

MODI, S. *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 387, p. 9–20, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>. Acesso em: 1 nov. 2025.

MODI, S. *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 7, p. 610–621, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1914510>. Acesso em: 03 jan 2026.

MOEY, M.; LILES, D.; CARABELLO, B. Retrospective analysis of cardiac medications in the prevention of cardiotoxicity in trastuzumab-treated her2 positive breast cancer patients. **Journal of the American College of Cardiology**. Washington, v. 71, n. 11_Supplement. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/S0735-1097%2818%2931235-X>. Acesso em: 24 set 2025.

MURTHY, R. K. et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 7, p. 597–609, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>. Acesso em: 26 fev. 2026.

NAJMINEJAD, Z.; MASHATAN, N.; SHAHSAVARANI, H. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive breast cancer. **Molecular Therapy**, Amsterdã, v. 31, n. 7, p. 1874–1903, 2023. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.03.019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.03.019>. Acesso em: 1 nov. 2025.

PAN, L. HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer: **A review. Medicine**, Baltimore, v. 103, n. 3, e38508, 2024. DOI: 10.1097/MD.00000000000038508. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038508>. Acesso em: 27 out. 2025.

SIRHAN, Z.; THYAGARAJAN, A.; SAHU, R. P. The efficacy of tucatinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer. **Military Medical Research**, Londres, v. 9, n. 1, art. 39, 2022. DOI: 10.1186/s40779-022-00401-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00401-3>. Acesso em: 03 jan 2026.

SLAMON, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 11, p. 783–792, 15 mar. 2001. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

STANOWICKA-GRADA, M.; SENKUS, E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, Heidelberg, v. 24, p. 1633–1650, 2023. DOI: 10.1007/s11864-023-01137-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01137-5>. Acesso em: 03 jan 2026.

SWAIN, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. **The Lancet Oncology**, Londres, v. 14, n. 6, p. 461–471, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)30863-0. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)30863-0). Acesso em: 24 set. 2025.

VERMA, Sunil *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 367, n. 19, p. 1783–1791, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020162/>. Acesso em: 24 set. 2025.

WANG, C.; XIAO, D.; ZHAI, C. Efficacy and safety of small-molecule TKIs in neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. **BMC Cancer**, Londres, v. 25, n. 1, art. 1072, 2025. DOI: 10.1186/s12885-025-14404-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14404-5>. Acesso em: 03 jan 2026.



WELSLAU, M. *et al.* Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. **Cancer**, Chicago, v. 120, n. 5, p. 642–651, 2014. DOI: 10.1002/cncr.28465. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.28465>. Acesso em: 03 jan 2026.

WU, Q. *et al.* Cost-effectiveness of tucatinib in human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer from the US and Chinese perspectives. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 10, art. 1336, 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.01336. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850425/>. Acesso em: 27 fev. 2026.

XU, L. *et al.* HER2-targeted therapies for HER2-positive early-stage breast cancer: present and future. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 15, p. 1446414, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1446414. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1446414>. Acesso em: 30 out. 2025.

XU, Z. *et al.* Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ Open**, Londres, v. 7, n. 3, p. e013053, 2017. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013053. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013053>. Acesso em: 03 jan 2026.

YU, Y. *et al.* Tyrosine kinase inhibitors in HER2-positive breast cancer brain metastases: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Medicine**, Hoboken, v. 12, n. 14, p. 15090–15100, 2023. DOI: 10.1002/cam4.6180. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cam4.6180>. Acesso em: 03 jan 2026.

YUAN, Y. *et al.* Pyrotinib versus lapatinib therapy for HER2 positive metastatic breast cancer patients after first-line treatment failure: a meta-analysis and systematic review. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 18, n. 1, p. e0279775, 2023.

ZHOU, J. *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases after failure of pyrotinib-based therapy. **Scientific Reports**, Londres, 2025. DOI:10.1038/s41598-025-02550-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02550-6>. Acesso em: 03 jan 2026.

ZHOU, M. *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab in combination with chemotherapy regimen in Chinese patients with HER2-positive early breast cancer: a real-world retrospective multi-center cohort study. **Annals of Translational Medicine**, Hong Kong, v. 10, n. 24, p. 1387, 2022. DOI: 10.21037/atm-22-6054. Disponível em: <https://atm.amegroups.org/article/view/107242/html>. Acesso em: 24 set 2025.