v7.n9.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

EFICÁCIA, TOXICIDADE E RESISTÊNCIA DOS CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFICACY, TOXICITY, AND RESISTANCE OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATES IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

EFICACIA, TOXICIDAD Y RESISTENCIA DE LOS CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ana Paula da Penha Alves[1], Aldineide Ferreira de Castro[2], Mario Estevam Barbosa[3], Maria Elisabete Aguiar da Silva[3], Oberdan José Ribeiro da Cunha[3], Elisangela Melquiades Silva[3], Shirley Bandeira de Melo[3], Maria Luciene da Silva[3], Roselânia Albina de Lima Santos[3], Ana Tércia Amaral Ferreira de Lima[4]

e8917
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i9.8917

PUBLICADO: 09/2026

RESUMO

O câncer de mama triplo-negativo apresenta comportamento agressivo e opções terapêuticas limitadas, especialmente em estágios avançados e metastáticos. Esta revisão sistemática avaliou a eficácia clínica, o perfil de toxicidade e os mecanismos de resistência relacionados aos conjugados anticorpo-fármaco sacituzumabe govitecana e trastuzumabe deruxtecana. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, SciELO e Portal de Periódicos CAPES, com identificação inicial de 925 referências. Após as etapas de triagem e elegibilidade, 18 estudos foram incluídos. Os resultados demonstraram benefício clínico do sacituzumabe govitecana em sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva, com resultados semelhantes em estudos de prática clínica real. O trastuzumabe deruxtecana apresentou atividade relevante em pacientes com tumores HER2-low. A neutropenia e a diarreia foram as principais toxicidades associadas ao sacituzumabe govitecana, enquanto a doença pulmonar intersticial/pneumonite se destacou com o trastuzumabe deruxtecana. Alterações na expressão dos antígenos-alvo e em vias relacionadas à resposta ao dano no DNA foram investigadas como mecanismos potenciais de resistência. Os ADCs representam opções terapêuticas relevantes, embora permaneçam desafios relacionados à toxicidade, resistência e definição da melhor sequência terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama. Conjugados anticorpo-fármaco. Resistência farmacológica.

ABSTRACT

Triple-negative breast cancer exhibits aggressive behavior and limited therapeutic options, particularly in advanced and metastatic stages. This systematic review evaluated the clinical efficacy, toxicity profile, and resistance mechanisms associated with the antibody–drug conjugates sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan. Searches were conducted in PubMed, SciELO, and the CAPES Journals Portal databases, initially identifying 925 references. After screening and eligibility assessment, 18 studies were included. The results demonstrated a clinical benefit of sacituzumab govitecan in progression-free survival, overall survival, and objective response rate, with similar findings reported in real-world clinical practice studies. Trastuzumab deruxtecan showed relevant activity in patients with HER2-low tumors. Neutropenia and diarrhea were the main toxicities associated with sacituzumab govitecan, whereas interstitial lung disease/pneumonitis was particularly notable with trastuzumab deruxtecan.

[1] Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Mestre.
[2] Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Graduada.
[3] Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Especialista.
[4] Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Mestranda.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Alterations in target antigen expression and pathways related to the DNA damage response have been investigated as potential mechanisms of resistance. ADCs represent relevant therapeutic options, although challenges remain regarding toxicity, resistance, and determination of the optimal treatment sequencing.

KEYWORDS: *Breast cancer. Antibody–drug conjugates. Pharmacological resistance.*

RESUMEN
El cáncer de mama triple negativo presenta un comportamiento agresivo y opciones terapéuticas limitadas, especialmente en estadios avanzados y metastásicos. Esta revisión sistemática evaluó la eficacia clínica, el perfil de toxicidad y los mecanismos de resistencia relacionados con los conjugados anticuerpo-fármaco sacituzumab govitecán y trastuzumab deruxtecán. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed, SciELO y Portal de Periódicos CAPES, con la identificación inicial de 925 referencias. Tras las etapas de selección y evaluación de elegibilidad, se incluyeron 18 estudios. Los resultados demostraron un beneficio clínico del sacituzumab govitecán en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva, con resultados similares en estudios de práctica clínica real. El trastuzumab deruxtecán mostró una actividad relevante en pacientes con tumores HER2-low. La neutropenia y la diarrea fueron las principales toxicidades asociadas al sacituzumab govitecán, mientras que la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis se destacó con el trastuzumab deruxtecán. Las alteraciones en la expresión de los antígenos diana y en las vías relacionadas con la respuesta al daño del ADN se han investigado como mecanismos potenciales de resistencia. Los ADCs representan opciones terapéuticas relevantes, aunque persisten desafíos relacionados con la toxicidad, la resistencia y la definición de la mejor secuencia terapéutica.

PALABRAS CLAVE*: Cáncer de mama. Conjugados anticuerpo-fármaco. Resistencia farmacológica.*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) representa cerca de 15% a 20% de todos os diagnósticos de neoplasia mamária no mundo, destacando-se como um dos subtipos mais agressivos e de pior prognóstico (Sung *et al.*, 2021). Diferente de outros tumores mamários, o CMTN caracteriza-se pela ausência de expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, além da ausência de superexpressão ou amplificação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (Dent *et al.*, 2007). Essa falta de alvos moleculares clássicos limita as opções de terapias direcionadas, resultando em uma biologia tumoral caracterizada por alta taxa de proliferação celular, maior risco de metástases viscerais precoces e índices elevados de recidiva em comparação aos demais subtipos (Foulkes *et al.*, 2010).

Historicamente, a quimioterapia citotóxica convencional permaneceu como a principal base do tratamento sistêmico para pacientes diagnosticadas com CMTN avançado ou metastático (Liedtke *et al.*, 2008). No entanto, o benefício clínico dessa abordagem costuma ser transitório, uma vez que as taxas de resposta diminuem progressivamente a cada nova linha de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

tratamento administrada (Kassam *et al.*, 2009). Além disso, a baixa seletividade da quimioterapia tradicional gera uma janela terapêutica estreita, provocando toxicidade sistêmica acentuada sem necessariamente garantir um controle duradouro da doença (Bianchini *et al.*, 2016). Diante dessas limitações, o desenvolvimento dos conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) surgiu como uma estratégia para tentar contornar a falta de seletividade dos quimioterápicos convencionais (Chari *et al.*, 2014).

Apesar dos avanços observados na eficácia do sacituzumabe govitecana e do trastuzumabe deruxtecana, a aplicação prática desses medicamentos impõe novos desafios em relação ao manejo do perfil de toxicidade (Bardia *et al.*, 2021; Rugo *et al.*, 2022). Além dos desafios de segurança, a progressão da doença durante ou após o uso dos ADCs evidencia a ocorrência de mecanismos de resistência farmacológica capazes de limitar a duração da resposta terapêutica (Garcia-Alonso *et al.*, 2023). Nesse contexto de rápida evolução terapêutica e complexidade biológica, torna-se necessário organizar e sintetizar a evidência científica disponível sobre a eficácia, o perfil de segurança e as limitações dos novos ADCs no CMTN (Keskinkilic & Sacks, 2024). Diante da ausência de consenso definitivo sobre a melhor sequência terapêutica e a escolha da droga ideal para cada perfil de paciente, uma análise crítica dos dados clínicos e moleculares é fundamental para nortear a tomada de decisão médica (Tarantino *et al.*, 2022).

Acerca da resistência farmacológica, estudos translacionais indicam que a resistência aos ADCs pode ocorrer por diferentes vias, tais como a perda ou redução da expressão do antígeno na superfície tumoral, incluindo TROP-2 ou HER2, alterações no transporte vesicular que interferem na internalização do complexo e mecanismos relacionados ao efluxo de fármacos, como a P-glicoproteína (Abelman *et al.*, 2023; Colombo & Zippelius, 2021). Alterações relacionadas ao alvo molecular da carga citotóxica também têm sido investigadas como possíveis mecanismos de redução da sensibilidade celular aos compostos ativos liberados no citoplasma (Garcia-Alonso *et al.*, 2023; Abelman *et al.*, 2023).

Diante disso, esta revisão sistemática tem como objetivo geral analisar comparativamente a eficácia clínica, os perfis de toxicidade específicos e os mecanismos conhecidos de resistência farmacológica associados aos ADCs de nova geração no tratamento do câncer de mama triplo-negativo (Keskinkilic & Sacks, 2024). Especificamente, busca-se avaliar os resultados relacionados à sobrevida e resposta terapêutica, caracterizar os principais eventos adversos associados ao sacituzumabe govitecana e ao trastuzumabe deruxtecana e analisar os mecanismos descritos de resistência farmacológica a esses agentes.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Conjugados anticorpo-fármaco e sua estrutura

A estrutura fundamental de um ADC é composta por três partes principais: um anticorpo monoclonal direcionado a um antígeno tumoral específico, uma carga citotóxica altamente potente (*payload*) e um ligante químico (*linker*) que une ambos (Chau *et al.*, 2019). Essa arquitetura possibilita a entrega direcionada do agente citotóxico diretamente no microambiente tumoral após a ligação ao antígeno e internalização celular, reduzindo o dano aos tecidos saudáveis circundantes (Thomas *et al.*, 2016; Beck *et al.*, 2017).

A evolução da engenharia biomédica permitiu a transição para os ADCs de nova geração, que trouxeram avanços estruturais em relação às primeiras moléculas desenvolvidas (Beck *et al.*, 2017). Entre essas melhorias, destacam-se a utilização de ligantes cliváveis mais estáveis na circulação sanguínea e o aumento da razão droga-anticorpo (*drug-to-antibody ratio* — DAR), permitindo transportar maior quantidade de fármaco por anticorpo (Goldenberg & Sharkey, 2019).

Além disso, a capacidade de gerar o chamado efeito espectador (*bystander effect*), no qual a droga liberada se difunde e destrói células tumorais vizinhas mesmo que estas não expressem o antígeno-alvo, expandiu o uso terapêutico para tumores com expressão heterogênea ou baixa de receptores de superfície (Tarantino *et al.*, 2020; Modi *et al.*, 2022).

1.2. Sacituzumabe Govitecana

No cenário específico do CMTN, o sacituzumabe govitecana (SG) consolidou-se como o primeiro ADC de nova geração aprovado para uso clínico. Essa molécula é constituída por um anticorpo humanizado voltado contra a proteína de superfície celular TROP-2. Segundo Cardillo *et al.* (2015), a TROP-2 foi descrita como expressa em mais de 90% dos tumores avaliados no estudo, devendo esse percentual ser interpretado considerando o método de avaliação, a intensidade de expressão e a heterogeneidade tumoral.

A demonstração do ganho expressivo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global no ensaio clínico de fase III ASCENT redefiniu o tratamento de pacientes com doença metastática previamente tratada (Bardia *et al.*, 2021). O sacituzumabe govitecana associa-se com frequência a eventos adversos hematológicos e gastrointestinais importantes, como neutropenia grave e diarreia, que exigem monitoramento e terapia de suporte adequada (Cardillo *et al.*, 2015; Rugo *et al.*, 2022).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

1.3. Trastuzumabe Deruxtecana

Paralelamente, a introdução do trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) promoveu uma redefinição conceitual na oncologia ao demonstrar eficácia clínica em tumores classificados como HER2-low, definidos pela expressão imuno-histoquímica 1+ ou 2+ sem amplificação gênica (Tarantino *et al.*, 2020; Modi *et al.*, 2022). O T-DXd é composto por um anticorpo anti-HER2 acoplado a um inibidor de topoisomerase I (DXd) através de um ligante clivável por tetrapeptídeo, possuindo uma elevada razão droga-anticorpo de aproximadamente 8:1 (Modi *et al.*, 2022).

Os resultados do ensaio clínico DESTINY-Breast04 demonstraram benefício clínico do T-DXd em pacientes com câncer de mama HER2-low, incluindo o subgrupo com receptores hormonais negativos, no qual se inserem pacientes com CMTN HER2-low (Modi *et al.*, 2022; Tarantino *et al.*, 2022).

Por outro lado, o trastuzumabe deruxtecana apresenta uma toxicidade de atenção especial caracterizada pela doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite não infecciosa, uma complicação que pode variar de quadros leves até situações fatais se não identificada e tratada precocemente (Modi *et al.*, 2022; Powell *et al.*, 2022).

2. METODOLOGIA

2.1. Tipologia da pesquisa e protocolo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida em conformidade com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) para garantir a transparência e a reprodutibilidade dos resultados. A pergunta condutora do estudo foi elaborada mediante a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho), definida como: População (P) — pacientes adultas com câncer de mama triplo-negativo avançado ou metastático; Intervenção (I) — uso dos conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) sacituzumabe govitecana e trastuzumabe deruxtecana; Comparador (C) — quimioterapia convencional em monoterapia ou comparações diretas; Desfecho (D) — eficácia clínica (sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva), perfil de toxicidade e mecanismos de resistência farmacológica. O protocolo desta revisão não foi previamente registrado em plataforma específica, como PROSPERO ou OSF.

2.2. Estratégia de busca e fontes de informação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Portal de Periódicos CAPES, considerando publicações disponíveis no período de janeiro de 2016 a junho de 2026, correspondendo ao período de 10 anos. A última busca foi realizada em 18 de junho de 2026. A estratégia foi estruturada a partir de descritores relacionados à população estudada, aos conjugados anticorpo-fármaco avaliados e aos principais desfechos de interesse.

Foram utilizados os descritores "*Triple Negative Breast Neoplasms", "Antibody-Drug Conjugates", "Sacituzumab Govitecan", "Trastuzumab Deruxtecan", "Drug Resistance"* e *"Survival Rate",* já definidos previamente a partir da terminologia do Medical Subject Headings (MeSH) e de termos diretamente relacionados ao objeto da revisão. Os descritores foram empregados de forma isolada e combinada, utilizando-se os operadores booleanos "AND" e "OR", de acordo com a relação entre os componentes da pergunta de pesquisa.

O operador "*OR*" foi utilizado para ampliar a recuperação de estudos relacionados aos diferentes conjugados anticorpo-fármaco ou aos diferentes desfechos de interesse. Dessa forma, termos como *"sacituzumab govitecan*" *OR* "*trastuzumab deruxtecan*" foram utilizados para localizar publicações referentes a qualquer um dos dois ADCs avaliados. O operador "*AND*" foi empregado para restringir os resultados à associação entre o câncer de mama triplo-negativo e os ADCs ou desfechos estudados, utilizando-se combinações entre "*Triple Negative Breast Neoplasms" AND "Antibody-Drug Conjugates", "Triple Negative Breast Neoplasms" AND "Sacituzumab Govitecan", "Triple Negative Breast Neoplasms" AND "Trastuzumab Deruxtecan", "Antibody-Drug Conjugates" AND "Drug Resistance"* e "*Antibody-Drug Conjugates" AND "Survival Rate*". Também foram realizadas combinações entre os termos referentes à doença, aos dois fármacos e aos desfechos, de modo a ampliar a identificação de estudos potencialmente elegíveis.

A mesma lógica de combinação dos descritores e dos operadores booleanos foi empregada nas três fontes de informação, com adaptação apenas à interface de pesquisa de cada plataforma. Foram aplicados como critérios de refinamento o período de publicação entre 2016 e 2026, o idioma inglês, a disponibilidade de texto completo, o acesso aberto ao conteúdo integral e a seleção de artigos submetidos à revisão por pares.

Após a aplicação dos filtros, os registros recuperados nas três bases foram reunidos para a etapa de triagem. A seleção subsequente considerou a pertinência temática, a população investigada, o tratamento com sacituzumabe govitecana e/ou trastuzumabe deruxtecana e a disponibilidade de dados relacionados à eficácia clínica, toxicidade, segurança ou resistência farmacológica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.3. Critérios de inclusão e exclusão

- Critérios de Inclusão: ensaios clínicos de fases II e III; análises pré-especificadas, secundárias ou de subgrupos de ensaios clínicos; estudos translacionais; e estudos observacionais de prática clínica real, prospectivos ou retrospectivos, que apresentassem dados de eficácia clínica, segurança, toxicidade ou resistência relacionados ao sacituzumabe govitecana e/ou trastuzumabe deruxtecana em câncer de mama triplo-negativo ou HER2-low com dados específicos para o subgrupo de interesse.
- Critérios de Exclusão: editoriais, artigos de opinião, pesquisas *in vitro* sem validação clínica, estudos em modelos animais e trabalhos sem dados desagregados para a população com doença triplo-negativa ou com baixa expressão de HER2 (*HER2-low*).

2.4. Seleção dos estudos e extração de dados

A triagem das publicações foi realizada em duas fases por revisores independentes, empregando gerenciadores de referências para exclusão de duplicatas. A primeira fase consistiu na leitura de títulos e resumos para filtrar os trabalhos elegíveis. Na segunda fase, os artigos selecionados foram lidos integralmente para a tomada de decisão final sobre a inclusão. As divergências foram resolvidas por meio de consenso ou pela intervenção de um terceiro revisor sênior.

2.5. Fluxograma PRISMA e organização dos dados nas tabelas

A trajetória de inclusão das publicações é sumarizada no fluxograma do protocolo PRISMA 2020. O organograma detalha o quantitativo de registros identificados nas bases de dados, o número de duplicatas removidas, a contagem de artigos descartados na fase de leitura de título e resumo, os motivos formais de exclusão dos textos lidos na íntegra e a amostra final de estudos selecionados (Figura 1).

Os dados sintetizados dos artigos incluídos foram categorizados em quatro tabelas analíticas:

- Tabela 1: Caracterização Geral dos Estudos Incluídos: Identificação dos autores, ano de publicação, fase do ensaio clínico, tamanho da amostra, posologia testada e perfil clínico da população.
- Tabela 2: Análise Sintética de Eficácia Clínica: Registros de Sobrevida Livre de Progressão (PFS) mediana, Sobrevida Global (OS) mediana, Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e *Hazard Ratios* (HR) com intervalo de confiança de 95%.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

- Tabela 3: Efetividade Clínica em Estudos de Prática Clínica Real: Sobrevida Livre de Progressão (PFS/rwPFS) mediana, Sobrevida Global (OS/rwOS) mediana, Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e características relevantes das coortes.
- Tabela 4: Perfil Integrado de Segurança e Toxicidade: Incidência percentual de eventos adversos de graus 1-2 e de grau ≥3, focando em neutropenia e diarreia para sacituzumabe govitecana, e doença pulmonar intersticial para trastuzumabe deruxtecana.

A síntese das evidências foi realizada mediante abordagem qualitativa e descritiva, separando os resultados por fármaco individual para contornar a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos. Não foi realizada metanálise em razão da heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, particularmente quanto aos delineamentos, populações, linhas de tratamento e formas de definição e mensuração dos desfechos, optando-se, portanto, por uma síntese qualitativa e descritiva.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Seleção dos estudos

A busca sistemática nas bases de dados resultou na identificação inicial de 925 referências, sendo 303 provenientes do PubMed, 102 da SciELO e 520 do Portal de Periódicos CAPES. Na primeira etapa de triagem, foram excluídos 705 registros, por não atenderem aos critérios previamente estabelecidos quanto ao período de publicação dos últimos dez anos, tipo de publicação e idioma. Após essa etapa, permaneceram 220 artigos para avaliação, distribuídos entre PubMed (n = 41), SciELO (n = 69) e Portal de Periódicos CAPES (n = 110), conforme apresentado na Figura 1.

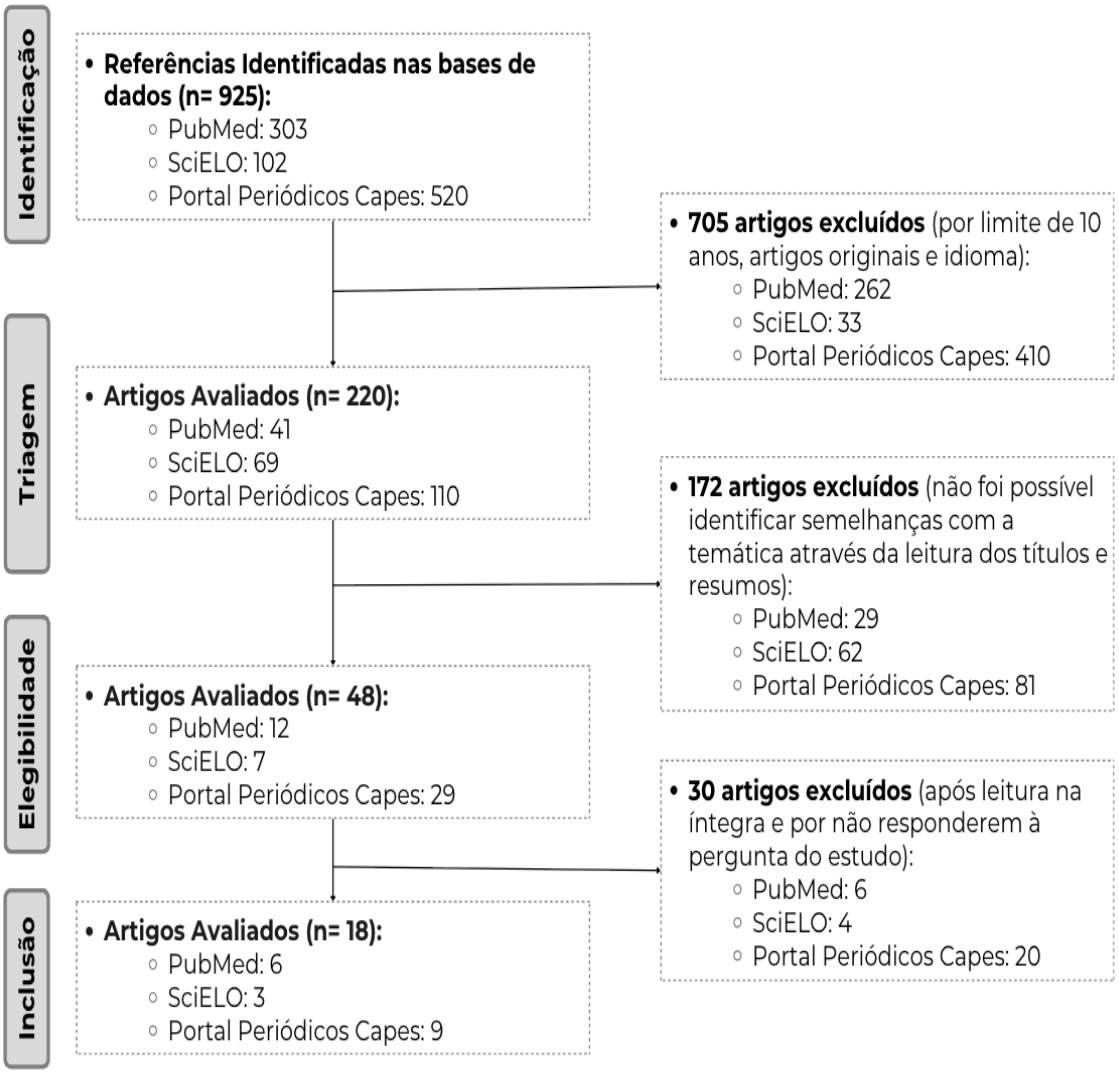
Na etapa seguinte, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para verificar a relação dos estudos com a temática e com a pergunta de pesquisa. A partir dessa análise, 172 artigos foram excluídos, sendo 29 provenientes do PubMed, 62 da SciELO e 81 do Portal de Periódicos CAPES. Dessa forma, 48 estudos seguiram para a etapa de elegibilidade, dos quais 12 foram identificados no PubMed, sete na SciELO e 29 no Portal de Periódicos CAPES.

Posteriormente, os 48 artigos foram avaliados por meio da leitura do texto completo. Nessa etapa, 30 estudos foram excluídos por não responderem de forma adequada à pergunta proposta nesta revisão, sendo seis do PubMed, quatro da SciELO e 20 do Portal de Periódicos CAPES. Ao final do processo de seleção, 18 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

foram incluídos na revisão, correspondendo a seis estudos provenientes do PubMed, três da SciELO e nove do Portal de Periódicos CAPES. As duplicatas presentes nas três plataformas somaram 29 artigos, que foram devidamente excluídos e estão compreendidos entre os registros descartados na fase de triagem. O processo completo de identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão dos estudos encontra-se representado na Figura 1.

Figura 1. Organograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão das publicações na revisão sistemática



A partir das 18 publicações selecionadas (Tabela 1), os resultados foram organizados de acordo com os principais aspectos relacionados ao uso dos conjugados anticorpo-fármaco no câncer de mama triplo-negativo, considerando a eficácia clínica, o perfil de toxicidade e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

segurança e os mecanismos associados à resistência farmacológica. A seguir, são apresentados e discutidos os principais achados relacionados à eficácia clínica dos ADCs avaliados.

Tabela 1. Caracterização das publicações incluídas na revisão sistemática

Estudo	ADC	Delineamento / contexto
Alaklabi *et al.* (2025)	SG	Coorte retrospectiva, mTNBC
Antonarelli *et al.* (2025)	T-DXd	Estudo retrospectivo de prática clínica real
Bardia *et al.* (2021)	SG	Análise de biomarcadores do ASCENT
Bardia *et al.* (2024)	SG	Análise final do ASCENT, fase III
De Moura *et al.* (2024)	SG	Coorte de prática clínica real, mTNBC
García-Estévez *et al.* (2025)	SG	Análise secundária do ASCENT
Grinda *et al.* (2025)	SG	Coorte retrospectiva com metástases no SNC
Hanna *et al.* (2024)	SG	Coorte multicêntrica de prática clínica real
Kalinsky *et al.* (2024)	SG	Coorte retrospectiva de prática clínica real
Modi *et al.* (2022)	T-DXd	DESTINY-Breast04, fase III
Modi *et al.* (2025)	T-DXd	Seguimento prolongado do DESTINY-Breast04
Mosele *et al.* (2023)	T-DXd	Ensaio fase II translacional – DAISY
O'Shaughnessy *et al.* (2022)	SG	Análise de subgrupo do ASCENT
Püsküllüoğlu *et al.* (2024)	SG	Coorte multicêntrica de prática clínica real
Sathe *et al.* (2025)	SG	Análise exposição–resposta
Schäffler *et al.* (2024)	SG/T-DXd	Estudo multicêntrico de prática clínica real
Shaaban *et al.* (2026)	SG	Coorte nacional de prática clínica real
Żubrowska *et al.* (2026)	SG	Série retrospectiva multicêntrica, mMpTNBC

3.2. Eficácia clínica dos conjugados anticorpo-fármaco de nova geração no câncer de mama triplo-negativo avançado/metastático

A análise da eficácia clínica dos conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) identificados nesta revisão foi estruturada considerando, prioritariamente, os ensaios clínicos randomizados de fase III e, de forma complementar, as publicações conduzidas em prática clínica real. Para evitar superestimação da evidência disponível, publicações derivadas de uma mesma população foram interpretadas como análises sequenciais do mesmo estudo e não como coortes

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

independentes. Assim, as publicações referentes às análises primária e final do ensaio ASCENT foram consideradas conjuntamente, da mesma forma que a análise primária e o seguimento prolongado do DESTINY-Breast04 (Bardia *et al.*, 2021; Bardia *et al.*, 2024; Modi *et al.*, 2022; Modi *et al.*, 2025).

3.2.1. Eficácia clínica do sacituzumabe govitecana

O principal suporte clínico para o uso do sacituzumabe govitecana (SG) no câncer de mama triplo-negativo metastático (mTNBC) provém do ensaio de fase III ASCENT. Na análise primária, 468 pacientes sem metástases cerebrais basais foram avaliados, sendo 235 tratados com SG e 233 com quimioterapia. A PFS mediana foi de 5,6 versus 1,7 mês, com HR de 0,41 (IC95%: 0,32–0,52), enquanto a OS foi de 12,1 versus 6,7 meses, com HR de 0,48 (IC95%: 0,38–0,59). A ORR foi de 35% com SG e 5% com quimioterapia, demonstrando benefício consistente em progressão, sobrevida e resposta tumoral (Bardia *et al.*, 2021).

Na análise final do ASCENT, realizada na população ITT de 529 pacientes, a PFS mediana foi de 4,8 meses com SG versus 1,7 mês com quimioterapia, com HR de 0,41 (IC95%: 0,33–0,52), e a OS foi de 11,8 versus 6,9 meses, com HR de 0,51 (IC95%: 0,42–0,63) (Bardia *et al.*, 2024). A manutenção da magnitude relativa do efeito reforça a consistência do benefício clínico observado.

As pequenas diferenças entre as medianas das análises de 2021 e 2024 não representam perda de eficácia, pois decorrem de conjuntos analíticos e tempos de seguimento distintos. A análise primária considerou os 468 pacientes sem metástases cerebrais basais, enquanto a atualização final avaliou os 529 pacientes da população ITT, correspondendo a diferentes momentos de acompanhamento do mesmo ensaio (Bardia *et al.*, 2021; Bardia *et al.*, 2024).

3.2.2. Eficácia clínica do trastuzumabe deruxtecana

Para o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd), a principal evidência randomizada aplicável ao TNBC deriva do DESTINY-Breast04, ensaio de fase III em câncer de mama HER2-low. Como a maioria dos 557 pacientes apresentava receptores hormonais positivos, a análise pertinente ao TNBC corresponde ao subgrupo HR−/HER2-low (Modi *et al.*, 2022).

Nesse subgrupo, 40 pacientes receberam T-DXd e 18 quimioterapia. A PFS mediana foi de 8,5 versus 2,9 meses, com HR de 0,46 (IC95%: 0,24–0,89), enquanto a OS foi de 18,2 versus 8,3 meses, com HR de 0,48 (IC95%: 0,24–0,95). A ORR foi de 50,0% com T-DXd e 16,7% com quimioterapia (Modi *et al.*, 2022). Apesar da magnitude do benefício, esses resultados devem

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ser interpretados com cautela devido ao pequeno tamanho do subgrupo e não devem ser extrapolados para todo o espectro do TNBC.

No seguimento de longo prazo, a PFS avaliada pelo investigador foi de 6,3 versus 2,9 meses, com HR de 0,29 (IC95%: 0,15–0,57), e a OS de 17,1 versus 8,3 meses, com HR de 0,58 (IC95%: 0,31–1,08) (Modi *et al.*, 2025). Como o intervalo de confiança da OS incluiu 1,0, não se deve afirmar significância estatística para esse desfecho no subgrupo exploratório.

A diferença entre a PFS de 8,5 meses da análise primária e 6,3 meses na atualização não indica necessariamente perda de eficácia, pois as estimativas derivam de tempos de seguimento e métodos de avaliação distintos, incluindo revisão central independente na análise inicial e avaliação do investigador no acompanhamento prolongado (Modi *et al.*, 2022; Modi *et al.*, 2025).

Tabela 2. Eficácia clínica do sacituzumabe govitecana e do trastuzumabe deruxtecana nos ensaios clínicos pivotais e respectivas atualizações

Estudo	População	Braços	PFS mediana	HR para PFS (IC95%)	OS mediana	HR para OS (IC95%)	ORR
ASCENT – análise primária (Bardia *et al.*, 2021)	mTNBC sem metástases cerebrais basais; n = 468 (235 × 233)	SG × TPC	**5,6 × 1,7**	**0,41 (0,32–0,52)**	**12,1 × 6,7**	**0,48 (0,38–0,59)**	**35% × 5%**
ASCENT – análise final ITT (Bardia *et al.*, 2024)	mTNBC; ITT n = 529 (267 × 262)	SG × TPC	**4,8 × 1,7**	**0,41 (0,33–0,52)**	**11,8 × 6,9**	**0,51 (0,42–0,63)**	—*
DESTINY-Breast04 – análise primária HR− (Modi *et al.*, 2022)	HR−/HER2-low; n = 58 (40 × 18)	T-DXd × TPC	**8,5 × 2,9**	**0,46 (0,24–0,89)**	**18,2 × 8,3**	**0,48 (0,24–0,95)**	**50,0% × 16,7%**
DESTINY-Breast04 – seguimento prolongado HR− (Modi *et al.*, 2025)	HR−/HER2-low; n = 58 (40 × 18)	T-DXd × TPC	**6,3 × 2,9†**	**0,29 (0,15–0,57)**	**17,1 × 8,3**	**0,58 (0,31–1,08)**	—‡

Legenda: SG: sacituzumabe govitecana; T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; TPC: tratamento de escolha do médico (*treatment of physician's choice*); PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global; ORR: taxa de resposta objetiva; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de 95%; ITT: intenção de tratar; HR−: receptores hormonais negativos; HER2-low: baixa expressão de HER2; mTNBC: câncer de mama triplo-negativo metastático.
* A ORR de 35% versus 5% corresponde à análise primária do ASCENT; a publicação final representa uma atualização do mesmo ensaio e não uma coorte independente. † PFS avaliada pelo investigador na análise de seguimento prolongado; na análise primária, a PFS de 8,5 versus 2,9 meses foi determinada por revisão central independente e cega. ‡ Na análise primária do subgrupo HR−, a ORR foi de 50,0% com T-DXd e 16,7% com TPC. A atualização de 2025 não constitui uma nova população de pacientes.

3.2.3. Efetividade clínica em estudos de prática clínica real

Os estudos de prática clínica real complementaram os achados dos ensaios randomizados, especialmente para o SG. Nas coortes avaliadas, a PFS ou rwPFS mediana variou de aproximadamente 3,8 a 5,2 meses, a OS ou rwOS de 8,6 a 12,4 meses e, entre os estudos que informaram ORR, os valores ficaram entre 27,8% e 35,0% (Alaklabi *et al.*, 2025; De Moura *et al.*, 2024; Hanna *et al.*, 2024; Kalinsky *et al.*, 2024; Püsküllüoğlu *et al.*, 2024; Schäffler *et al.*, 2024).

Alaklabi *et al.* (2025) observaram ORR de 27,8%, PFS de 4,8 meses e OS de 9,6 meses em 115 pacientes. De Moura *et al.* (2024) relataram PFS de 3,9 meses, OS de 8,6 meses e ORR de 29%; entre pacientes com características mais próximas às do ASCENT, esses valores aumentaram para 4,4 meses de PFS e 10,6 meses de OS. Hanna *et al.* (2024) encontraram PFS de 5,2 meses e OS de 8,7 meses, enquanto Kalinsky *et al.* (2024) registraram rwPFS de 3,8 meses e rwOS de 10,0 meses, com resultados superiores quando o SG foi utilizado em segunda linha.

Na coorte polonesa, a PFS foi de 4,4 meses, a OS de 10,3 meses e a ORR de 35% (Püsküllüoğlu *et al.*, 2024). Schäffler *et al.* (2024) observaram rwPFS de 4,9 meses e rwOS de 12,4 meses no subgrupo TNBC. Em conjunto, esses dados sustentam a atividade do SG em condições de prática clínica, embora diferenças no desempenho funcional, presença de metástases cerebrais e número de tratamentos prévios contribuam para a heterogeneidade dos resultados (Alaklabi *et al.*, 2025; De Moura *et al.*, 2024; Hanna *et al.*, 2024; Kalinsky *et al.*, 2024; Schäffler *et al.*, 2024).

Embora os estudos de prática clínica real complementem os achados dos ensaios randomizados, seus resultados devem ser interpretados considerando limitações inerentes ao delineamento observacional, incluindo risco de confundimento, viés de seleção e viés de informação. Além disso, diferenças entre as populações, linhas terapêuticas e critérios utilizados para definição de rwPFS e rwOS contribuem para a heterogeneidade dos resultados e limitam comparações diretas entre as coortes e com os ensaios clínicos randomizados.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 3. Efetividade clínica dos conjugados anticorpo-fármaco em estudos de prática clínica real com resultados específicos para câncer de mama triplo-negativo

Estudo / ADC	População	PFS/rwPFS mediana, meses	OS/rwOS mediana, meses	ORR	Características relevantes
Alaklabi *et al.* (2025) SG	mTNBC; n = 115	**4,8 (3,6–5,9)**	**9,6 (7,8–12,9)**	**27,8%**	56,0% com doença primariamente refratária
De Moura *et al.* (2024) SG	mTNBC; n = 99	**3,9 (3,4–5,0)**	**8,6 (7,1–11,9)**	**29%**	31% com metástases cerebrais
Hanna *et al.* (2024) SG	mTNBC; n = 132	**5,2 (4,5–6,6)**	**8,7 (6,8–NA)**	NR	Incluiu ECOG 0–3; 18% com doença no SNC
Kalinsky *et al.* (2024) SG	mTNBC; n = 230	**3,8 (3,1–4,3)**	**10,0 (8,3–11,1)**	NR	17% ECOG ≥2; em 2L: rwPFS 4,9 e rwOS 13,9 meses
Püsküllüoğlu *et al.* (2024) SG	mTNBC; n = 79	**4,4**	**10,3**	**35%**	Mediana de duas linhas paliativas prévias
Schäffler *et al.* (2024) SG	TNBC; n = 43*	**4,9 (2,8–6,3)**	**12,4 (6,7–NE)**	NR	Subgrupo TNBC de coorte total de 48 tratados com SG
Antonarelli *et al.* (2025) T-DXd	TNBC/HER2-low; n = 15	**4,77**	NR	NR	Quase dois terços previamente expostos ao SG

Legenda: ADC: conjugado anticorpo-fármaco; SG: sacituzumabe govitecana; T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; mTNBC: câncer de mama triplo-negativo metastático; HER2-low: baixa expressão de HER2; PFS: sobrevida livre de progressão; rwPFS: sobrevida livre de progressão em prática clínica real; OS: sobrevida global; rwOS: sobrevida global em prática clínica real; ORR: taxa de resposta objetiva; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; SNC: sistema nervoso central; 2L: segunda linha; NR: não reportado; NE: não estimável; NA: limite não disponível na publicação.
* O estudo de Schäffler *et al.* incluiu 48 pacientes tratados com SG, dos quais 43 apresentavam TNBC; os valores apresentados correspondem especificamente ao subgrupo TNBC.
Nota: os resultados de estudos de prática clínica real não devem ser comparados diretamente entre si ou com ensaios randomizados sem considerar diferenças de desenho, critérios de inclusão, linha de tratamento, desempenho funcional e extensão da doença metastática.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.2.4. Síntese comparativa da eficácia clínica

Considerados em conjunto, os resultados mostram atividade clínica relevante tanto do SG quanto do T-DXd, embora a robustez das evidências seja distinta. O SG foi avaliado em ensaio de fase III especificamente voltado ao mTNBC, com benefícios consistentes em PFS, OS e ORR, posteriormente sustentados pela análise final do ASCENT e por diferentes coortes de prática clínica real (Bardia *et al.*, 2021; Bardia *et al.*, 2024; Alaklabi *et al.*, 2025; De Moura *et al.*, 2024; Hanna *et al.*, 2024; Kalinsky *et al.*, 2024; Püsküllüoğlu *et al.*, 2024; Schäffler *et al.*, 2024).

Para o T-DXd, o DESTINY-Breast04 demonstrou importante atividade no subgrupo HR−/HER2-low, com PFS de 8,5 versus 2,9 meses, OS de 18,2 versus 8,3 meses e ORR de 50,0% versus 16,7%. Entretanto, esses resultados derivam de apenas 58 pacientes, devendo ser interpretados como evidência relevante para TNBC HER2-low, e não para todo o espectro do TNBC (Modi *et al.*, 2022).

As diferenças numéricas entre ASCENT e DESTINY-Breast04 não permitem concluir superioridade de um ADC sobre o outro, pois não houve comparação direta e os estudos diferem quanto à população, seleção molecular, tamanho amostral e contexto terapêutico (Bardia *et al.*, 2021; Modi *et al.*, 2022). Dados observacionais também sugerem possível influência do uso sequencial de ADCs, mas ainda não permitem definir a melhor sequência terapêutica nem confirmar resistência cruzada, especialmente diante do pequeno número de pacientes e do caráter retrospectivo das análises (Antonarelli *et al.*, 2025).

Assim, o SG apresenta a base clínica mais ampla e diretamente construída em mTNBC, enquanto o T-DXd representa uma estratégia relevante para o subgrupo TNBC HER2-low. Em ambos, a interpretação do benefício deve considerar conjuntamente eficácia, segurança e fatores capazes de limitar a duração da resposta.

A interpretação da evidência também deve considerar a sobreposição populacional entre publicações derivadas de um mesmo ensaio e o risco de viés associado aos diferentes delineamentos. Biomarcadores preditivos de resposta aos ADCs, incluindo a expressão de TROP-2 e HER2 e sua possível variação ao longo da evolução tumoral, permanecem em investigação. Da mesma forma, os dados disponíveis ainda não permitem estabelecer de forma definitiva resistência cruzada entre ADCs com payloads semelhantes nem definir a sequência ideal entre SG e T-DXd. O papel desses agentes em pacientes com metástases no sistema nervoso central e o impacto de toxicidades potencialmente cumulativas no uso sequencial também permanecem questões relevantes para investigação.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.3. Perfil de toxicidade e segurança dos conjugados anticorpo-fármaco

A análise de segurança mostrou que o sacituzumabe govitecana (SG) e o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) apresentam perfis de toxicidade diferentes. No SG, os eventos mais relevantes foram principalmente hematológicos e gastrointestinais, com destaque para neutropenia e diarreia. Para o T-DXd, além de eventos hematológicos e gastrointestinais, a doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite foi o evento de maior atenção clínica. Na interpretação dos resultados, foram priorizados os ensaios ASCENT e DESTINY-Breast04, enquanto os estudos de prática clínica real foram utilizados para avaliar se esses achados também ocorreram fora dos ensaios controlados.

3.3.1. Segurança do sacituzumabe govitecana

No estudo ASCENT, a população de segurança incluiu 258 pacientes tratados com SG e 224 no grupo de quimioterapia. A neutropenia e a diarreia foram os principais eventos adversos, ocorrendo em aproximadamente 63% e 59% dos pacientes, respectivamente. Eventos grau ≥3 foram observados em 52% para neutropenia e 12% para diarreia. A redução da dose ocorreu em cerca de 22% dos pacientes, enquanto a descontinuação por toxicidade foi de aproximadamente 5% (Bardia *et al.*, 2021; Bardia *et al.*, 2024). Esses resultados indicam que, apesar da frequência de toxicidades hematológicas e gastrointestinais, a interrupção definitiva do tratamento foi pouco frequente, com maior uso de medidas de suporte, atrasos e ajustes de dose (Bardia *et al.*, 2021; Bardia *et al.*, 2024; García-Estévez *et al.*, 2025).

Os estudos de prática clínica real confirmaram esse padrão. Hanna *et al.* (2024) observaram neutropenia em 55% dos pacientes, sendo 29% de grau 3 ou 4, e diarreia em 58%, com 15% de grau 3 ou 4; 54% necessitaram de redução de dose e 5% interromperam o tratamento. Na coorte de Alaklabi *et al.* (2025), 50,9% apresentaram eventos grau ≥3, com neutropenia grave em 35,7% e diarreia grau ≥3 em 7,0%; a redução de dose ocorreu em 51,3% e a descontinuação em 13,2% (Alaklabi *et al.*, 2025). Püsküllüoğlu *et al.* (2024) também identificaram a neutropenia grau ≥3 como a principal toxicidade, presente em 43,0%, com redução de dose em 25,3% e descontinuação em apenas 2,5%.

De Moura *et al.* (2024) relataram redução de dose em 17% dos pacientes, principalmente por eventos hematológicos e gastrointestinais, incluindo neutropenia, neutropenia febril e diarreia grau 3, com apenas uma interrupção definitiva por neutropenia grau 4 e nenhuma morte relacionada ao SG. Kalinsky *et al.* (2024) observaram uso de G-CSF em 58% dos pacientes e descontinuação por toxicidade em 7%, enquanto Schäffler *et al.* (2024) registraram neutropenia grau ≥3 em 33,3%. Em conjunto, os estudos demonstram que a neutropenia constitui a principal

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

toxicidade grave do SG, enquanto a diarreia é a principal manifestação gastrointestinal, exigindo monitoramento hematológico, manejo dos sintomas e ajustes de dose para manutenção do tratamento.

3.3.2. Segurança do trastuzumabe deruxtecana

No DESTINY-Breast04, a população de segurança incluiu 371 pacientes tratados com T-DXd e 172 com quimioterapia. Eventos adversos grau ≥3 ocorreram em 52,6% dos pacientes que receberam T-DXd, com neutropenia grau ≥3 em 13,7%. A redução da dose ocorreu em 22,6% e a descontinuação em 16,2% (Modi *et al.*, 2022). O evento de maior atenção foi a doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite, registrada em 12,1% dos pacientes. A maioria dos casos foi de grau 1 ou 2, porém 1,3% apresentou grau 3 e 0,8% evoluiu com eventos grau 5, evidenciando o potencial de gravidade dessa toxicidade (Modi *et al.*, 2022).

Na análise de longo prazo, 54,4% dos pacientes apresentaram eventos grau ≥3, com redução de dose em 24,0% e descontinuação em 16,7%, sem aumento importante de novos casos tardios de DPI/pneumonite (Modi *et al.*, 2025). Esses resultados correspondem à mesma população do DESTINY-Breast04 e não devem ser interpretados como um novo estudo independente. Além disso, os dados detalhados de segurança foram apresentados para a população HER2-low total, e não especificamente para pacientes com TNBC HER2-low (Modi *et al.*, 2022).

Na análise asiática do DESTINY-Breast04, a DPI/pneumonite ocorreu em 14,3%, enquanto neutropenia, anemia e leucopenia grau ≥3 foram observadas em 16,3%, 12,9% e 11,6%, respectivamente. Estudos de prática clínica real apresentaram resultados semelhantes: Antonarelli *et al.* (2025) registraram incidência cumulativa de DPI/pneumonite em 12 meses de aproximadamente 13%, com eventos grau 5 em cerca de 2%, neutropenia grau ≥3 em aproximadamente 9% e redução de dose em 31%. Schäffler *et al.* (2024) relataram DPI/pneumonite em 10,4% dos pacientes tratados com T-DXd. Assim, embora o T-DXd apresente toxicidades hematológicas, a DPI/pneumonite permanece como o principal evento de atenção clínica devido ao risco potencial de formas graves e fatais.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 4. Perfil de toxicidade e segurança dos principais conjugados anticorpo-fármaco avaliados nos estudos incluídos

Estudo / ADC	EA G ≥3	NTP	NTP G ≥3	Diarreia	Diarreia grau ≥3	DPI	RD	DT
ASCENT (Bardia *et al.*, 2021; 2024) / SG	73%	63%	**52%**	59%	**12%**	—	22%	5%
Alaklabi *et al.* (2025) / SG	**50,9%**	59,1%	**35,7%**	33,0%	**7,0%**	—	51,3%	13,2%
Hanna *et al.* (2024) / SG	NR global	55%	**29%**	58%	**15%**	—	54%	5%
Püsküllüoğlu *et al.* (2024) / SG	NR global	NR	**43,0%**	NR	**4,0%**	—	25,3%	2,5%
De Moura *et al.* (2024) / SG	NR	NR	NR*	NR	NR*	—	17%	1%
Kalinsky *et al.* (2024) SG	NR	NR†	NR	NR†	NR	—	NR	7%
Schäffler *et al.* (2024) / SG	NR	NR	**33,3%**	NR	NR	—	NR	NR
DESTINY-Breast04 (Modi *et al.*, 2022) / T-DXd	**52,6%**	NR	**13,7%**	NR	NR	**12,1%**	22,6%	16,2%
DESTINY-Breast04 – seguimento (Modi *et al.*, 2025) / T-DXd	**54,4%**	NR	NR	NR	NR	SA	24,0%	16,7%
Antonarelli *et al.* (2025) / T-DXd	≈28%§	NR	**9%**	NR	NR	**13%**	31%	NR
Schäffler *et al.* (2024) / T-DXd	NR	NR	NR	NR	NR	**10,4%**	NR	NR

Legenda: ADC: conjugado anticorpo-fármaco; SG: sacituzumabe govitecana; T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; EA: evento adverso; DPI: doença pulmonar intersticial; NR: não reportado de forma adequada para extração; G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos; DT: Descontinuação por Toxicidade; RD: Redução de Dose; NTP: Neutropenia; SA: sem aumento importante de novos casos tardios de DPI/pneumonite na análise de seguimento.
* De Moura *et al.* (2024) apresentaram esses eventos principalmente como causas de redução ou interrupção da dose, e não como incidência total na população.
† Incidências de neutropenia e diarreia não apresentadas de forma extraível na publicação. § Valor aproximado.
Nota: Os dados de segurança foram sintetizados de forma descritiva, sem combinação quantitativa das incidências entre os estudos, em razão das diferenças entre populações, definições, graduação e formas de reporte dos eventos adversos. A presença de numerosos dados não reportados e a heterogeneidade na apresentação dos desfechos de segurança limitam comparações diretas entre os estudos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão indicam que os conjugados anticorpo-fármaco têm relevância clínica no câncer de mama triplo-negativo avançado ou metastático, com maior robustez de evidência para o sacituzumabe govitecana. No ASCENT, o SG demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva em comparação à quimioterapia, com resultados sustentados pela análise final e por estudos de prática clínica real.

Para o trastuzumabe deruxtecana, o DESTINY-Breast04 mostrou benefício no subgrupo HR−/HER2-low, com melhora de PFS, OS e ORR. Contudo, essa evidência deriva de uma

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

população menor e deve ser aplicada especificamente ao TNBC HER2-low, sem extrapolação para todo o espectro da doença.

Quanto à segurança, o SG apresentou principalmente neutropenia e diarreia, enquanto o T-DXd teve como principal evento de atenção a doença pulmonar intersticial/pneumonite, inclusive com casos fatais. Apesar disso, grande parte das toxicidades pôde ser manejada com monitoramento, medidas de suporte e ajustes de dose.

As evidências sobre resistência farmacológica permanecem mais limitadas. Alterações na expressão do antígeno-alvo, heterogeneidade tumoral e vias relacionadas à resposta ao dano no DNA podem contribuir para a redução da sensibilidade aos ADCs, mas ainda não há base suficiente para estabelecer, no TNBC, mecanismos clínicos definitivos relacionados ao *linker*, P-glicoproteína ou mutações de TOP1.

Entre as limitações dos estudos primários destacam-se a heterogeneidade dos delineamentos, a presença de análises retrospectivas, as pequenas amostras de pacientes com TNBC HER2-low e a ausência de comparação direta entre SG e T-DXd. Como limitação metodológica desta revisão, destaca-se a ausência de registro prévio do protocolo em plataforma específica, como PROSPERO ou OSF.

De forma geral, o SG apresenta evidência clínica mais ampla e diretamente construída em mTNBC, enquanto o T-DXd amplia as opções para pacientes com TNBC HER2-low. A escolha terapêutica deve considerar perfil molecular, toxicidade, condições clínicas e tratamentos prévios, permanecendo necessária a realização de estudos prospectivos para esclarecer biomarcadores de resposta, resistência e uso sequencial dos ADCs.

REFERÊNCIAS

ABELMAN, R. O. *et al.* Mechanisms of resistance to antibody–drug conjugates. **Cancers**, v. 15, n. 4, p. 1278, 2023.

ALAKLABI, S. *et al.* Real-world clinical outcomes with sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. **JCO Oncology Practice**, v. 21, n. 5, p. 620–628, 2025. DOI: https://doi.org/10.1200/OP.24.00242.

ANTONARELLI, G. *et al.* Real-world safety and efficacy profiles of trastuzumab deruxtecan in patients with advanced breast cancer. **ESMO Open**, v. 10, n. 11, art. 105847, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105847.

BARDIA, A. *et al.* Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 9, p. 1148–1156, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.002.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BARDIA, A. *et al.* Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression**. Journal of Clinical Oncology**, v. 42, n. 15, p. 1738–1744, 2024. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.01409.

BECK, A. *et al.* Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 16, n. 5, p. 315–337, 2017.

BIANCHINI, G. *et al.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 11, p. 674–690, 2016.

CARDILLO, T. M. *et al.* Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate, Characterization and Efficacy in Xenograft Models of Human Tumors. **Bioconjugate Chemistry**, v. 26, n. 5, p. 919–931, 2015.

CHARI, R. V. J.; MILLER, M. L.; WIDDISON, W. C. Antibody-drug conjugates: an emerging concept in cancer therapy. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 15, p. 3796–3827, 2014.

CHAU, C. H.; STEEG, P. S.; FIGG, W. D. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. **The Lancet**, v. 394, n. 10200, p. 793–804, 2019.

COLOMBO, R.; ZIPPELIUS, A. Antibody-drug conjugates: the subtle balance between payload potency and target expression. **EMBO Molecular Medicine**, v. 13, n. 9, art. e12579, 2021.

DE MOURA, A. *et al.* Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases. **Breast Cancer**, v. 31, p. 572–580, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s12282-024-01565-7.

DENT, R. *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 15, p. 4429–4434, 2007.

FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S. Triple-negative breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 20, p. 1938–1948, 2010.

GARCIA-ALONSO, S. *et al.* Resistance to antibody-drug conjugates in solid tumors. **Cancer Treatment Reviews**, v. 114, art. 102519, 2023.

GARCÍA-ESTÉVEZ, L. *et al.* The association of high body mass index with the safety and efficacy of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer from the ASCENT study. **ESMO Open**, v. 10, n. 6, art. 105294, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105294.

GOLDENBERG, D. M.; SHARKEY, R. M. Sacituzumab govitecan, a novel antibody-drug conjugate, in treating solid tumors. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 19, n. 1, p. 47–55, 2019.

GRINDA, T. *et al.* Real-world outcomes with sacituzumab govitecan among breast cancer patients with central nervous system metastases. **NPJ Breast Cancer**, v. 11, art. 22, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41523-025-00736-9.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HANNA, D. *et al.* Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom. **British Journal of Cancer**, v. 130, n. 12, p. 1916–1920, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-024-02685-9.

KALINSKY, K. *et al.* Real-world use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan for second-line and later-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer in the United States. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 208, p. 203–214, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-024-07412-9.

KASSAM, F. *et al.* Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical trials and drug development. **Clinical Breast Cancer**, v. 9, n. 1, p. 29–33, 2009.

KESKINKILIC, M.; SACKS, R. Antibody-Drug Conjugates in Triple Negative Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 24, n. 3, p. 163–174, 2024.

LIEDTKE, C. *et al.* Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 8, p. 1275–1281, 2008.

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

MODI, S. *et al.* Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. **Nature Medicine**, v. 31, p. 4205–4213, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03981-4.

MOSELE, F. *et al.* Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial**. Nature Medicine**, v. 29, n. 8, p. 2110–2120, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02478-2.

O'SHAUGHNESSY, J. *et al.* Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer**. Breast Cancer Research and Treatment**, v. 195, n. 2, p. 127–139, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-022-06602-7.

POWELL, C. A. *et al.* Pooled safety analysis of interstitial lung disease in patients treated with trastuzumab deruxtecan. **ESMO Open**, v. 7, n. 4, p. 100554, 2022.

PÜSKÜLLÜOĞLU, M. *et al.* Sacituzumab govitecan for second and subsequent line palliative treatment of patients with triple-negative breast cancer: a Polish real-world multicenter cohort study. **Oncology and Therapy**, v. 12, n. 4, p. 787–801, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s40487-024-00307-1.

RUGO, H. S. *et al.* Safety profile of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer from the Phase 3 ASCENT study. **NPJ Breast Cancer**, v. 8, n. 1, p. 98, 2022.

SATHE, A. G. *et al.* Exposure–response analyses of sacituzumab govitecan efficacy and safety in patients with metastatic triple-negative breast cancer. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 117, n. 2, p. 570–578, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/cpt.3495.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SCHÄFFLER, H. *et al.* Novel antibody-drug-conjugates in routine clinical practice for the treatment of metastatic breast cancer: adherence, efficacy and tolerability – real-world data from German breast centers. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 84, p. 855–865, 2024. DOI: https://doi.org/10.1055/a-2375-5194.

SHAABAN, A. E. *et al.* Real-world use and survival outcomes of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer and hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 134, p. 1198–1208, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-026-03346-9.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TARANTINO, P. *et al.* HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 17, p. 1951–1962, 2020.

TARANTINO, P. *et al.* Aiming at a Moving Target: Novel Targets and Emerging Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Breast Cancer. **The Oncologist**, v. 27, n. 8, p. 613–625, 2022.

THOMAS, A.; TEICHER, B. A.; HASSAN, R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 6, p. e254–e262, 2016.

ŻUBROWSKA, J. *et al.* Efficacy and safety of sacituzumab govitecan in patients with metastatic metaplastic triple-negative breast cancer: a multinational retrospective case series from CEBCC-102 study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 215, art. 35, 2026. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-025-07875-4.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.