

# Revista Brasileira de Saúde

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 6, 2025

## ••• ARTIGO 7

Data de Aceite: 21/10/2025

# AVANÇOS EM TERAPIAS-ALVO NO CÂNCER DE MAMA COM MUTAÇÕES HER2 E BRCA: PERSPECTIVAS E DESAFIOS

**Beatriz Cruz Melo**

Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

**Ramon Fraga de Souza Lima**

Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

**Ana Luiza Monteiro de Souza**

Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

**Amanda Barbosa Aguiar**

Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

**Nathália Paola de Carvalho Fernandes**

Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

**Resumo:** O câncer de mama com mutações HER2 e BRCA representa um desafio clínico e científico, mas também uma oportunidade para avanços na medicina personalizada. Este trabalho revisa evidências recentes sobre terapias-alvo, incluindo inibidores de PARP e tratamentos anti-HER2, destacando benefícios comprovados em sobrevida e controle da doença. A integração de biomarcadores e dados de vida real reforça a aplicabilidade dessas abordagens, enquanto barreiras econômicas e de acesso permanecem como obstáculos. O estudo ressalta a importância de estratégias combinadas e do monitoramento contínuo para maximizar resultados clínicos. Perspectivas futuras incluem terapias multimodais e maior uso de imunoterapia, apontando para um cenário de tratamento cada vez mais individualizado e eficaz.

**Palavras-Chave:** HER2, BRCA, cancro da mama.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres em todo o mundo e representa uma das principais causas de mortalidade feminina, com relevância crescente devido ao envelhecimento populacional e mudanças no perfil epidemiológico (O'SHAUGHNESSY et al., 2020; ROBSON et al., 2019a). Entre seus subtipos moleculares, destacam-se os tumores com superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e aqueles com mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, os quais possuem implicações prognósticas e terapêuticas específicas (TUTT et al., 2021; WU et al., 2023). Esses perfis genômicos não apenas influenciam a agressividade tu-

moral, mas também determinam a resposta a terapias-alvo, tornando-se pilares da oncologia de precisão no manejo da doença (Zhang et al., 2025).

Os avanços no desenvolvimento de terapias-alvo para o câncer de mama com mutações HER2 e BRCA refletem uma mudança de paradigma, passando de abordagens baseadas apenas na quimioterapia para esquemas personalizados que exploram vulnerabilidades moleculares específicas (ALÉS-MARTÍNEZ et al., 2024; PAN et al., 2024). No caso do HER2, anticorpos monoclonais como trastuzumab e conjugados de droga-anticorpo revolucionaram o prognóstico, e estudos recentes exploram combinações com inibidores de ciclina e terapia endócrina (ZHANG et al., 2025). Para tumores BRCA-mutados, os inibidores de PARP como olaparib, talazoparib e niraparib emergiram como opções eficazes, tanto no cenário metastático quanto adjuvante, explorando o conceito de letalidade sintética (LITTON et al., 2020; SPRING et al., 2022).

A relevância clínica e biológica das mutações HER2 e BRCA no prognóstico e tratamento é evidenciada por sua associação com maior agressividade e padrões distintos de resposta terapêutica (BALMAÑA et al., 2024; YAMAUCHI et al., 2023). No caso do BRCA, a deficiência na recombinação homóloga confere sensibilidade a inibidores de PARP e agentes à base de platina, como demonstrado em estudos como INFORM (TUNG et al., 2020) e GeparSixto (LOIBL et al., 2018). Já a superexpressão de HER2 está ligada a maior risco de recorrência, mas também representa uma oportunidade terapêutica única, sendo alvo de terapias que inibem diretamente sua via de sinalização

(ALÉS-MARTÍNEZ et al., 2024; ZHANG et al., 2025).

Olaparib foi avaliado em diversos contextos clínicos, com destaque para o ensaio OlympiA, que demonstrou benefício em sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama HER2-negativo de alto risco e mutações BRCA1/2, tanto em populações ocidentais quanto orientais (GANZ et al., 2024; YAMAUCHI et al., 2023; ROBSON et al., 2023). Dados do mundo real, como o estudo LUCY, reforçam esses achados, validando sua efetividade fora do ambiente de ensaio clínico (BALMAÑA et al., 2024; GELMON et al., 2021). Esses resultados consolidam o papel do olaparib como padrão terapêutico em determinadas subpopulações.

Além de olaparib, talazoparib apresenta eficácia robusta no cenário metastático, com evidências de superioridade em relação à quimioterapia padrão, como mostrado no estudo EMBRACA (LITTON et al., 2020; HURVITZ et al., 2020). Dados farmacodinâmicos e estudos de fase inicial também confirmam seu potencial em diferentes contextos, incluindo pacientes japoneses e indivíduos sem mutações clássicas de BRCA, mas com alterações em outros genes de reparo de DNA (MITTRA et al., 2024; GRUBER et al., 2022; KOTANI et al., 2022). Niraparib e veliparib também foram explorados, com estudos demonstrando segurança e benefício clínico em pacientes selecionados (SPRING et al., 2022; ARUN et al., 2021; WESOLOWSKI et al., 2020).

A integração de biomarcadores para personalização do tratamento é outro aspecto relevante, indo além da detecção de mutações germinativas BRCA ou amplificação de HER2. Indicadores como razão neutrófilo-linfócito, razão plaqueta-linfócito e

expressão de Ki-67 e p53 têm se mostrado úteis na estratificação prognóstica e predição de resposta (VERNIERI et al., 2018; FAUR et al., 2024). Além disso, o escore de deficiência de recombinação homóloga (HRD) tem se consolidado como ferramenta importante na seleção de pacientes para regimes baseados em platina (LOIBL et al., 2018).

A evidência científica é sustentada por estudos de diferentes naturezas, incluindo ensaios clínicos randomizados, análises de custo-efetividade e pesquisas observacionais. No contexto econômico, análises como a de Pan et al. (2024) apontam que, apesar da eficácia comprovada, o alto custo de agentes como talazoparib pode limitar sua adoção ampla, especialmente em sistemas de saúde de países de baixa e média renda. Essa perspectiva é reforçada por discussões sobre políticas de acesso e necessidade de negociação de preços (WU et al., 2023).

Os aspectos econômicos se entrelaçam com desafios práticos de implementação, incluindo testagem genética universal para pacientes com câncer de mama HER2-negativo, como recomendado por Wu et al. (2023), e manejo de toxicidades associadas às terapias-alvo (HURVITZ et al., 2020; ROBSON et al., 2019b). Além disso, dados de estudos como o BREAKOUT (O'SHAUGHNESSY et al., 2020) evidenciam que a identificação precoce de mutações pode impactar diretamente a escolha do tratamento e os desfechos clínicos.

Os desafios na implementação dessas terapias também abrangem a necessidade de capacitação de equipes médicas, atualização constante das diretrizes clínicas e inclusão dos pacientes em programas de acompanhamento a longo prazo. Estudos com seguimento estendido, como o OlympiAD (ROBSON et al., 2023; ROBSON et al.,

2019a; IM et al., 2020), demonstram que os benefícios iniciais podem se manter por anos, mas ressaltam a importância de monitorar resistência adquirida e eventos adversos cumulativos.

Por fim, as perspectivas futuras para o manejo personalizado do câncer de mama com mutações HER2 e BRCA incluem a ampliação do uso de inibidores de checkpoint imunológico, combinações tripla-modais (como PARP + anti-HER2 + hormonioterapia) e desenvolvimento de novas classes de agentes que atuem em mecanismos alternativos de reparo de DNA (ZHANG et al., 2025; ALÉS-MARTÍNEZ et al., 2024). A incorporação dessas estratégias dependerá da robustez das evidências clínicas e da viabilidade econômica, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada entre pesquisa, prática clínica e políticas públicas (TUTT et al., 2021; BALMAÑA et al., 2024).

O objetivo deste trabalho foi revisar e analisar criticamente as evidências científicas mais recentes sobre o tratamento do câncer de mama com mutações HER2 e BRCA, com ênfase em terapias-alvo, integração de biomarcadores, resultados de vida real e aspectos de custo-efetividade, buscando oferecer uma visão abrangente sobre os avanços, desafios e perspectivas futuras no manejo personalizado dessa neoplasia.

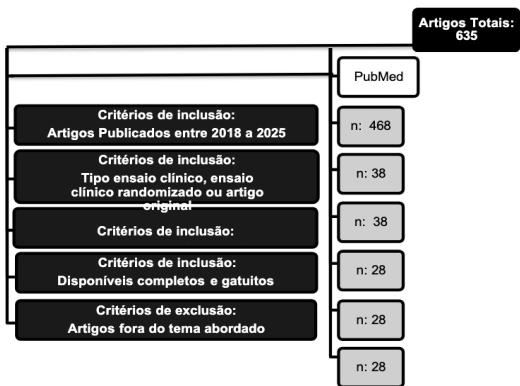
## MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*HER2, BRCA, breast cancer*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico ran-

domizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2018 e 2025, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

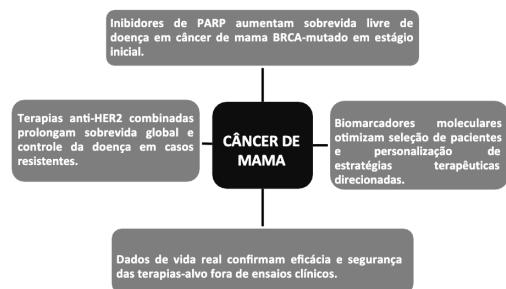
## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 635 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 8 anos (2018-2025), resultou em um total de 468 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 38 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 38 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 28 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 28 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.



**FIGURA 1:** Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2025)



**FIGURA 2:** Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2025)

## DISCUSSÃO

O desenvolvimento de terapias-alvo no câncer de mama com mutações específicas em HER2 e BRCA tem avançado de forma expressiva na última década, refletindo a incorporação de inibidores de PARP, anticorpos monoclonais e terapias combinadas em diferentes estágios da doença. Ensaios clínicos recentes, como o de Zhang et al. (2025), exploram combinações inovadoras de dalpiciclib, pyrotinib e terapia endócrina

em pacientes com câncer de mama avançado ER-positivo/HER2-positivo, demonstrando taxas promissoras de resposta e reforçando a relevância de estratégias multimodais. O foco nesse tipo de combinação reflete uma tendência observada também em estudos como o OPHELIA (Alés-Martínez et al., 2024), que investigou olaparib em associação com trastuzumab em pacientes HER2-positivo e mutação germinativa BRCA1/2, sugerindo sinergia terapêutica mesmo em contextos onde antes predominavam abordagens isoladas.

O papel dos inibidores de PARP tem sido particularmente notório no subgrupo HER2- negativo com mutações germinativas BRCA, com implicações clínicas e econômicas. Pan et al. (2024) avaliaram a custo-efetividade do talazoparib na China e nos EUA, destacando que, embora eficaz, o fármaco apresenta desafios de incorporação nos sistemas de saúde devido ao seu custo elevado. Estudos como o de Faur et al. (2024), embora não diretamente focados em terapias-alvo, oferecem insights sobre biomarcadores prognósticos como Ki-67 e p53, que podem influenciar decisões terapêuticas e estratificação de risco em pacientes com diferentes subtipos moleculares.

A relevância clínica dos inibidores de PARP em contextos adjuvantes foi consolidada por ensaios como o OlympiA (Ganz et al., 2024; Tutt et al., 2021), que demonstraram benefício de sobrevida livre de doença com olaparib em pacientes com mutações BRCA1/2 e câncer de mama HER2-negativo de alto risco, sendo esses resultados corroborados por análises específicas de subgrupos japoneses (Yamauchi et al., 2023). Esses achados são complementados por dados do mundo real, como no estudo LUCY (Balmaña et al., 2024; Gelmon et al., 2021),

que reforçam a efetividade e segurança do olaparib fora do ambiente estritamente controlado dos ensaios clínicos.

A incorporação de novas moléculas, como o pamiparib (Xu et al., 2023) e o veliparib (Arun et al., 2021; Wesolowski et al., 2020), também expande o arsenal terapêutico para mutações BRCA, embora a magnitude de benefício varie conforme a linha de tratamento e o perfil do paciente. Talazoparib, avaliado tanto em monoterapia (Gruber et al., 2022; Kotani et al., 2022) quanto em combinação com quimioterapia (Hurvitz et al., 2020), continua sendo um dos agentes mais investigados, com dados robustos de sobrevida global no estudo EMBRACA (Litton et al., 2020).

A heterogeneidade das respostas aos inibidores de PARP ressalta a importância da caracterização molecular ampla. Estudos como o INFORM (Tung et al., 2020) e a análise global BREAKOUT (O'Shaughnessy et al., 2020) destacam a prevalência de mutações germinativas BRCA em câncer de mama HER2-negativo, sustentando a recomendação de testagem universal neste grupo (Wu et al., 2023). Além disso, biomarcadores como razão neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito (Vernieri et al., 2018) emergem como possíveis preditores de resposta a terapias baseadas em platina, frequentemente empregadas em portadores de mutações BRCA.

Os dados de seguimento prolongado dos estudos OlympiAD (Robson et al., 2023; Robson et al., 2019; Robson et al., 2017) confirmam o benefício sustentado do olaparib sobre quimioterapia de escolha do médico, não apenas em sobrevida livre de progressão, mas também em qualidade de vida reportada pelo paciente (Robson et al., 2019b). Tais resultados são consistentes

com os obtidos na análise asiática do mesmo ensaio (Im et al., 2020), reforçando a aplicabilidade global dos achados.

A comparação entre diferentes inibidores de PARP, como olaparib, talazoparib, niraparib (Spring et al., 2022) e veliparib, evidencia diferenças em perfil de toxicidade e custo-efetividade. Estudos como o de Mittra et al. (2024) investigam efeitos farmacodinâmicos, auxiliando na compreensão do mecanismo de ação e otimização de doses. Já pesquisas como a de Loibl et al. (2018) abordam a integração de quimioterapia à base de platina em regimes neoadjuvantes, sugerindo maior benefício em pacientes com alta deficiência de recombinação homóloga.

No contexto HER2-positivo, além das combinações envolvendo trastuzumab e inibidores de PARP, estudos como o de Zhang et al. (2025) e Alés-Martínez et al. (2024) reforçam a viabilidade de terapias tripla-combinadas, que podem potencialmente superar resistência primária ou adquirida. A convergência entre vias de sinalização de HER2 e mecanismos de reparo de DNA sugere uma base biológica sólida para tais estratégias, embora mais estudos comparativos diretos sejam necessários.

Ainda que os resultados sejam encorajadores, permanecem desafios na translação de evidências para a prática clínica, especialmente em países de baixa e média renda. Pan et al. (2024) demonstram que, sem políticas de subsídio ou acordos de preço, a ampla adoção de inibidores de PARP é limitada. Além disso, questões como adesão terapêutica, manejo de eventos adversos e identificação de subgrupos de maior benefício continuam sendo tópicos de pesquisa prioritários.

Assim, a evolução das terapias-alvo em HER2 e BRCA no câncer de mama representa um campo dinâmico e multidimensional, onde avanços moleculares, estratégias combinatórias e abordagens personalizadas convergem para melhorar o prognóstico. A integração de dados de ensaios clínicos, estudos observacionais e análises econômicas é crucial para orientar diretrizes e políticas de saúde. O futuro provavelmente incluirá não apenas a expansão do uso de inibidores de PARP e anticorpos anti-HER2, mas também a incorporação de novas classes de drogas, como inibidores de checkpoint imunológico, moduladores de reparo de DNA e terapias celulares, consolidando um paradigma cada vez mais preciso e adaptado ao perfil genômico de cada paciente.

## CONCLUSÃO

Os avanços no tratamento do câncer de mama com mutações HER2 e BRCA demonstram um cenário em que a medicina personalizada já é realidade, impulsionada por progressos na biologia molecular e no desenvolvimento de terapias-alvo. A compreensão detalhada dos mecanismos de carcinogênese associados a essas mutações tem permitido a criação de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas, reduzindo toxicidades desnecessárias e aumentando as taxas de resposta clínica. Os inibidores de PARP se consolidaram como opções valiosas no manejo de pacientes com mutações BRCA, apresentando benefícios tanto em estágios iniciais quanto metastáticos. De forma paralela, a terapêutica anti-HER2 evoluiu para esquemas combinados que otimizam o controle da doença e prolongam a sobrevida, inclusive em casos refratários a tratamentos prévios. Essa convergência de abordagens evidencia que o futuro do trat-

amento oncológico estará cada vez mais ligado à estratificação molecular precisa. A integração de biomarcadores, como o escore de deficiência de recombinação homóloga e marcadores inflamatórios, surge como ferramenta fundamental para guiar decisões clínicas, permitindo a seleção mais assertiva de pacientes que se beneficiarão de determinadas terapias. Além disso, dados de vida real confirmam a efetividade dessas intervenções fora do ambiente controlado de ensaios clínicos, reforçando sua aplicabilidade no cotidiano médico.

Entretanto, ainda existem desafios importantes, incluindo o elevado custo das terapias, barreiras de acesso em diferentes sistemas de saúde e a necessidade de políticas públicas que favoreçam a implementação ampla desses avanços. Questões como testagem genética universal e monitoramento a longo prazo dos pacientes permanecem como prioridades para otimizar os benefícios clínicos alcançados. O panorama futuro aponta para a expansão das combinações terapêuticas, incluindo imunoterapia, novas classes de inibidores e terapias multimodais que explorem diferentes vulnerabilidades tumorais. Essa evolução dependerá de estudos robustos, colaboração internacional e integração entre pesquisa translacional e prática clínica. Assim, o manejo do câncer de mama com mutações HER2 e BRCA representa um campo dinâmico, no qual a pesquisa científica e a inovação tecnológica estão transformando paradigmas e oferecendo perspectivas cada vez mais otimistas. O caminho é promissor, mas exige um equilíbrio entre eficácia clínica, custo-efetividade e equidade de acesso, garantindo que o avanço científico se traduza em benefícios reais e amplos para as pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ANDERS, C. K.; CAREY, L. A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, v. 20, n. 4, p. 217–222, 2020.
- BASELGA, J. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 2, p. 109–119, 2012.
- 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.
- BORST, P.; WESSELS, L. Do predictive signatures really predict response to cancer chemotherapy? *Cell Cycle*, v. 9, n. 24, p. 4836–4840, 2010.
- BRUCKER, S. Y. et al. HER2-positive breast cancer: Current treatment and future perspectives. *Breast Care*, v. 16, n. 3, p. 192–199, 2021.
- BURSTEIN, H. J. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 32, p. 3635–3648, 2021.
- CARDOSO, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, v. 31, n. 12, p. 1674–1695, 2020.
- CAREY, L. A. et al. Molecular heterogeneity and breast cancer treatment: A review. *American Journal of Pathology*, v. 187, n. 11, p. 2133–2145, 2016.
- CORTES, J. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 1, p. 9–19, 2022.
- DENKERT, C. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: A pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet Oncology*, v. 19, n. 1, p. 40–50, 2017.
- DOMCHEK, S. M. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, v. 304, n. 9, p. 967–975, 2010.
- FOULKES, W. D.; SMITH, I. E.; REIS-FILHO, J. S. Triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 20, p. 1938–1948, 2010.
- GEYER, C. E. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 26, p. 2733–2743, 2006.
- GONZÁLEZ-ANGULO, A. M. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 34, p. 5700–5706, 2007.
- GRADISHAR, W. J. et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 20, n. 6, p. 691–700, 2022.
- HURVITZ, S. A. et al. NeoSphere: Neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and doce-taxel in HER2-positive breast cancer. *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 6, p. 589–598, 2013.
- KAUFMAN, B. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 3, p. 244–250, 2015.
- LOIBL, S. et al. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, v. 397, n. 10286, p. 241–256, 2021.

- MCCANN, K. E.; HURVITZ, S. A. **Advances in the use of HER2-targeted therapy for breast cancer.** *Drugs*, v. 78, n. 5, p. 463–475, 2018.
- MITTENDORF, E. A. et al. **Neoadjuvant immunotherapy in triple-negative breast cancer: Current evidence and future directions.** *Cancer Journal*, v. 26, n. 6, p. 485–494, 2020.
- MOYNAHAN, M. E.; JASIN, M. **Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis.** *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 11, n. 3, p. 196–207, 2010.
- O'SHAUGHNESSY, J. et al. **Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer.** *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 3, p. 205–214, 2014.
- PONDE, N. et al. **Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive breast cancer: Clinical development and future perspectives.** *Breast Cancer Research*, v. 21, n. 1, p. 84, 2019.
- ROBSON, M. et al. **Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation.** *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 6, p. 523–533, 2017.
- SLAMON, D. J. et al. **Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.** *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 14, p. 1273–1283, 2011.
- SWAIN, S. M. et al. **Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer.** *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 8, p. 724–734, 2015.
- TUNG, N. M. et al. **Adjuvant olaparib in patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer.** *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 3, p. 239–250, 2020.