

Capítulo 8

TERAPIA GÊNICA APLICADA AO CÂNCER DE MAMA COM MUTAÇÕES BRCA

AHEDJA GALVÃO MORAES¹
AMANDA MENEZES BELO¹
AYANE RAISSA DA SILVA¹
JÚLIA CAROLINA SANTOS ALVES¹
MARCOS ANDRÉ DE MELO MARÇAL¹
MARIA CLARA DE LIMA SIQUEIRA¹
ODIVAL ALVES DA SILVA JUNIOR¹
PAULO THIAGO GOMES DA SILVA¹
MANUELA BARBOSA RODRIGUES DE SOUZA²

¹Discente – Medicina da Universidade Católica de Pernambuco

²Docente – Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco

Palavras Chave: Terapia gênica; Câncer de mama; BRCA.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama consiste em uma doença crônica, que acontece através de mutações genéticas nas células, localizadas nas mamas, que passam a crescer de forma desordenada. (INUMARU *et al.*, 2011). O câncer de mama se tornou, dentre as neoplasias malignas, o mais diagnosticado no mundo em 2020 (OMS, 2021).

Em 2018, os índices de mortalidade revelaram que essa é a principal causa de morte por câncer em mais de 100 países, mas não há evidências da relevância da condição socioeconômica do país (BRAY *et al.*, 2018). Já em relação a relevância da idade, tem-se que dentre a faixa etária de 20 a 50 anos a neoplasia maligna de mama feminina é a principal causa de mortalidade (SIEGEL *et al.*, 2019). No Brasil, o câncer de mama se configura um problema vigente de saúde pública por ser a neoplasia de localização primária mais incidente em mulheres, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, com o número estimado de 66.280 casos novos desta doença para cada ano do triênio 2020-2022 no Brasil (INCA, 2019).

O câncer de mama não possui uma causa específica, porém é possível classificar os fatores que contribuem com o risco probabilístico de ser acometido com a doença. Os fatores de risco podem ser classificados de acordo com alguns critérios, por exemplo, existem os fatores ambientais e comportamentais, como obesidade e o sobrepeso pós-menopausa. Além disso, há os fatores associados ao estilo de vida como sedentarismo e inatividade física, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, exposição frequente a radiações ionizantes. Também existem os fatores da história reprodutiva e hormonal que incluem tempo de amamentação curto, menarca antes de 12 anos, não ter tido filhos, primeira gravidez após os 30 anos, menopausa após os 55 anos, ingestão de hormônios contraceptivos,

ter feito reposição hormonal pós-menopausa por mais de cinco anos. Por fim, ainda há os fatores genéticos e hereditários, como história familiar de câncer de ovário, casos de câncer de mama na família, sobretudo antes dos 50 anos, história familiar de câncer de mama em homens e alteração genética, especialmente nos genes *Breast Cancer gene* (BRCA) do tipo 1 (BRCA1) ou do tipo 2 (BRCA2) (BATISTA *et al.*, 2012).

Quando se observa o grupo de pacientes acometidos com câncer de mama, 5% a 10% estão atrelados às mutações genéticas de caráter hereditário. Estudar os casos de câncer de mama hereditários, pode-se obter informações de grande importância para auxiliar no tratamento, para prevenir o desenvolvimento de novas neoplasias, para compreender o risco ao qual o paciente se encontra exposto e para as possíveis consequências e medidas voltadas aos familiares, pois eles passam a ter maiores chances de herdar a mutação e desenvolvê-la (YOSHIDA, 2021). Ademais, o estudo dos casos de câncer de mama pode favorecer a realização de um plano de acompanhamento do paciente, a fim de atenuar o progresso do câncer nas pessoas portadoras da mutação BRCA, por exemplo o crescente número de mulheres assintomáticas que se submetem a mastectomias bilaterais com reconstrução da mama imediata (ROCCO *et al.*, 2021).

O BRCA é um dos principais genes supressores de tumor (ENGEL & FISCHER, 2015). Genes supressores de tumor reparam erros do material genético, retardam a divisão celular e indicam quando deve ocorrer a morte celular programada. A hereditariedade associada ao câncer de mama se dá por mutação em um gene ou conjunto de genes correlacionados com essa função, incluindo o BRCA1 e BRCA2. Nesse

âmbito, o risco de desenvolvimento da neoplasia maligna de mama cresce com a presença de mutação em um desses genes (NICE, 2013).

As mutações do BRCA podem ser classificadas como mutações germinativas ou somáticas. A primeira refere-se à hereditariedade enquanto a última resulta da interação entre as modificações genéticas com os fatores ambientais. Existem segmentos populacionais que são mais atingidos com mutações de BRCA como as populações negras, os judeus Ashkenazi e as pessoas com casos de câncer de mama na família (FORBES *et al.*, 2019). Essas mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2 predis põem ao câncer hereditário de ovário e de mama, sendo este conhecido por sua forte tendência de herança (TOBALINA *et al.*, 2021).

Dentre as terapias usadas no câncer de mama, a cirurgia e o tratamento sistêmico são os principais tratamentos planejados. As neoplasias mamárias que possuem variantes patogênicas no BRCA1 ou BRCA2 têm tratamentos análogos – destaque para cirurgia, radioterapia e quimioterapia – aos que não possuem essas variantes, ou seja, aos que são BRCA negativo. Além das terapias convencionais, outras informações a partir de ensaios clínicos estão sendo exploradas para obter métodos terapêuticos mais eficazes para tratar as neoplasias com mutações do BRCA (LEE *et al.*, 2020).

Dentre as possibilidades mais modernas, as que incluem terapia gênica são as que vêm ganhando mais força no que tange ao aconselhamento e auxílio terapêutico. A terapia gênica pode ser definida como qualquer tratamento ou intervenção médica para distúrbios genéticos. Quando estes distúrbios mediados por mutações sem sentido se tornam evidentes no indivíduo, uma busca pelo entendimento e tratamento do problema torna-se necessária. (SCHAEFER; THOMPSON, 2015). Entretanto, mesmo que uma medicação seja produzida para tratar uma

determinada doença, e só porque a mutação é corrigida, não significa necessariamente que o problema foi resolvido. Assim, somente a correção da anormalidade em um gene que controla um processo em andamento teria o potencial de efetuar uma cura verdadeira (SCHAEFER & THOMPSON, 2015).

Sendo assim, é inequívoca a importância que as inovações terapêuticas podem agregar aos pacientes acometidos por neoplasias mamárias. Por isso, o objetivo principal deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os efeitos da terapia gênica no tratamento do câncer de mama com mutações BRCA. Já os objetivos específicos foram descrever como a terapia gênica contribui com o tratamento de câncer, avaliar os principais métodos de terapia gênica utilizados atualmente para tratamento de câncer de mama e discutir a eficácia da terapia gênica no tratamento do câncer de mama com mutações BRCA.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, com avaliação crítica e síntese das evidências disponíveis sobre um delimitado tema ou questão norteadora, contribuindo para a prática baseada em evidência na saúde. Foram utilizadas seis etapas metodológicas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização destes; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5) interpretação dos resultados; 6) apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

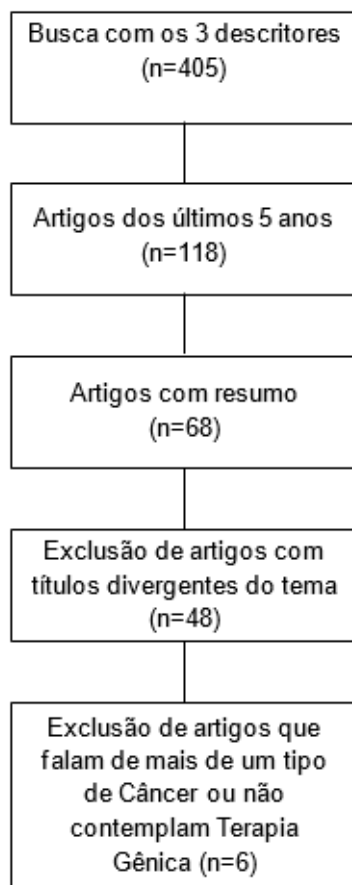
Os artigos foram identificados e triados para leitura e seleção dos estudos para inclusão. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores indexados no

Medical Subject Headings (MeSH) “*gene therapy*”, “*BRCA*”, “*breast cancer*” sem operador Booleano. Os artigos incluídos tratam abordagens que se relacionam com o tema, foram publicados entre os anos 2017 e 2022, disponibilizados em inglês.

A pesquisa na base de dados foi realizada em 18 de março de 2022, na qual foram encontrados 405 estudos com os descritores indexados. Desse resultado, 287 artigos publicados anteriormente a 2017 foram excluídos, reduzindo a amostra para 118. Dentre eles, 50 foram descartados utilizando a ausência de resumo como critério e 68 estudos foram selecionados

para a avaliação inicial dos autores. Utilizou-se o Microsoft Excel para triagem inicial e, após eliminação de duplicatas e de artigos que não se correlacionava com o tema norteador, 48 estudos foram selecionados para serem analisados integralmente pelos autores. Dentre os eleitos para análise, foram descartados os que discutiam mais de um tipo de câncer, os que se restringiam apenas a um tipo de BRCA e os que não falavam especificamente de terapia gênica. Com isso, apenas 06 trabalhos permaneceram incluídos na revisão pelo critério de compatibilidade com o tema **Figura 8.1**.

Figura 8.1 Fluxograma de esclarecimento dos critérios utilizados e amostra final



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos incluídos no estudo estão listados pelos títulos dos estudos, os autores, os tratamentos indicados por eles, quais os estudos que embasaram os tratamentos e os resultados evidenciados por eles (**Quadro 8.1**). Dos seis artigos, um deles (16,7%) é do ano de 2018; dois deles (33,3%) são do ano de 2020, e os outros três (50%), do ano de 2021. Todos os artigos foram do idioma em inglês.

Todos os artigos constam em seus resultados a utilização dos inibidores de PARP como tratamento com resultados favoráveis no que concerne à Sobrevida de Livre Progressão (SLP). Segundo Machado *et al.* (2010), SLP é “o tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte por quaisquer causas”.

As terapias com inibidores de PARP também estão sendo investigadas para o tratamento de estágios iniciais de câncer de mama, bem como em novas combinações e para o câncer de mama com variante patogênica BRCA1/BRCA2 em estágio avançado (CORTESI *et al.*, 2021). PARP são enzimas essenciais para reparar quebras de fita simples de DNA através do reparo por excisão de base. A inibição de PARP leva ao acúmulo de quebras de fita simples de DNA e, eventualmente, danos na forquilha de replicação. Em células normais, as quebras são reparadas por recombinação homóloga sem erros. Quando há defeitos na via de recombinação homóloga devido à falha funcional do BRCA, os inibidores de PARP induzem letalidade sintética ao dificultar o reparo por excisão de base. Olaparibe, Talazoparibe, Rucaparibe, Niraparibe e Veliparibe são cinco inibidores de PARP atualmente disponíveis (LEE *et al.*, 2020).

As terapias focam sobretudo em tumores resistentes ou em tumores com maior grau de agressividade. Medicamentos como Olaparib e Talazoparib foram citados em 100% dos artigos fazendo referência a estudos nos quais eles estão sendo aplicados. O Olaparib, está num estudo fase III, chamado OlympiAD e o Talazoparib no estudo intitulado EMBRACA na fase II. Os estudos nos quais se basearam os artigos apontaram que o uso de Olaparib como monoterapia evidenciou 2,8 meses de livre progressão quando se comparou com pacientes que não fizeram uso de inibidores PARP. Já no caso do Talazoparib como monoterapia, foi constatado cerca de 3 meses de livre progressão quando comparado com pacientes que não fizeram uso de inibidores PARP. Com Rucaparib em pacientes metastáticos, 41% dos pacientes alcançaram estabilidade da doença.

Por outro lado, a literatura mostra ainda uma grande diversidade de possíveis causas de resistência à terapia gênica, o único mecanismo de resistência válido clinicamente é a mutação secundária do BRCA, que pode corrigir a mutação original ou restaurar a leitura do gene, mecanismo denominado reversão (TOBALINA *et al.*, 2021). A mutação em questão leva a restauração de recombinação homóloga e proteção da forquilha de replicação do DNA, aparatos de resistência ao inibidor de PARP. Essa associação indica que existe mais de um modo operante de morte celular provocado pelo inibidor de PARP, além do reparo do DNA (LI *et al.*, 2020).

Quadro 8.2 Levantamento dos dados obtidos através dos artigos incluídos no estudo

Título	Tratamento
<i>An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer.</i> (CORTESI <i>et al.</i> , 2021).	Inibidores PARP Monoterapia (Uso de Olaparib quanto de Talazoparib)
<i>BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies.</i> (LEE <i>et al.</i> , 2020).	Inibidores PARP utilizados em Monoterapia (Uso de Olaparib, Talazoparib, Rucaparib e Niraparib)
<i>Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments.</i> (TESTA <i>et al.</i> , 2020).	Inibidores PARP utilizados em Monoterapia (Uso de Olaparib, Talazoparib e Niraparib)
<i>Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing.</i> (PUJOL <i>et al.</i> , 2021).	Inibidores PARP Monoterapia (Uso de Olaparib quanto de Talazoparib)
<i>PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis.</i> (YAN <i>et al.</i> , 2021).	Inibidores PARP Monoterapia, mas não especifica medicamentos
<i>PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside</i> (TURK, WISINSKI, 2018).	Inibidores PARP Monoterapia (Uso de Olaparib quanto de Talazoparib)

CONCLUSÃO

O efeito da terapia gênica no tratamento do câncer de mama com mutações BRCA foi esclarecido como aumento do tempo livre de progressão do tumor. Embora todos os estudos revisados apontem essa correlação, a descrição dos resultados da eficácia dos dois inibidores de PARP aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), Olaparibe e Talazoparibe, se baseiam em dois ensaios clínicos, OlympiAD e EMBRACA, respectivamente. Destarte, torna-se necessário novos ensaios clínicos e a

formulação de diretrizes que padronize a forma de tratamento visando a estabilidade da doença em um grupo extenso de pacientes.

A compreensão do papel anticancerígeno do inibidor PARP e compostos de platina em outros processos da maquinaria celular deve ser mais bem estudada para auxiliar a elucidação do mecanismo de resistência à terapia gênica. Esse esclarecimento viabiliza estudos seguintes de outras drogas como alternativas para uso terapêutico associado, possibilitando aumentar a sensibilidade do tratamento de pacientes com diagnóstico de câncer de mama com mutações BRCA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATISTA, G.V. *et al.* Câncer de mama: fatores de risco e métodos de prevenção. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, p. e15191211077, 2020.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 6, p. 424, 2018.
- CORTESI, L. *et al.* An overview of PARP inhibitors for the treatment of breast cancer. *Targeted oncology*, v. 16, n. 3, p. 255, 2021.
- ENGEL, C. & FISCHER, C. Breast Cancer Risks and Risk Prediction Model, v.10(1), p. 7, 2015.
- FORBES, C. *et al.* A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer management and research*, v. 11, p. 2321, 2019.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.
- INUMARU, L.E. *et al.* Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. 7, p. 1259, 2011.
- LEE, A. *et al.* BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast Cancer: treatment and prevention strategies. *Annals of laboratory medicine*, v. 40, n. 2, p. 114, 2020.
- LI, H. *et al.* PARP inibidor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Molecular Cancer*, v.19(1), p.107, 2020
- MACHADO, K.K. *et al.* Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 5, p. 514, 2010.
- NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risk in people with a family history of breast cancer, 2019.
- OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action> Acesso em Março, 2022.
- PUJOL, P. *et al.* Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *European Journal of Cancer*, v. 146, p. 30, 2021.
- ROCCO, N. *et al.* Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes*, v. 12, n. 2, p. 253, 2021.
- SCHAEFER, G.B. & THOMPSON, J. Genética Médica: uma abordagem integrada. AMGH Editora, 2015.
- SIEGEL, R.L. *et al.* Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 69, n. 1, p. 7, 2019.
- TESTA, U. *et al.* Breast cancer: a molecularly heterogenous disease needing subtype-specific treatments. *Medical Sciences*, v. 8, n. 1, p. 18, 2020.
- TOBALINA, L. *et al.* A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance. *Annals of Oncology*, v. 32, n. 1, p. 103, 2021.
- TURK, A.A. & WISINSKI, K.B. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer*, v. 124, n. 12, p. 2498-2506, 2018.
- YAN, F. *et al.* PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis. *Future Oncology*, v. 17, n. 18, p. 2381, 2021.
- YOSHIDA, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*, v. 28, n. 6, p. 1167, 2021.