

A INFLUÊNCIA DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM GENES BRCA₁/BRCA₂ NA ESCOLHA DO TRATAMENTO PARA CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO

THE INFLUENCE OF GERMSIDE MUTATIONS IN BRCA₁/BRCA₂ GENES ON THE CHOICE OF TREATMENT FOR BREAST AND OVARIAN CANCER

LA INFLUENCIA DE LAS MUTACIONES GERMINALES EN LOS GENES BRCA₁/BRCA₂ EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA Y DE OVARIO

Rebecca Nascimento da Silveira Gomes¹
Juliana de Fatima da Conceição Veríssimo Lopes²
Leandro Alves Martins³
Inglid Patrícia Barbosa⁴
Diego Jales Portela⁵
Kauanny Caroline Ribeiro de Lima⁶
Júlia Siqueira Fernandes Silveira⁷

RESUMO: Esse artigo buscou avaliar a influência das mutações germinativas nos genes BRCA₁ e BRCA₂ na escolha do tratamento para câncer de mama e ovário, considerando os avanços nas terapias direcionadas e estratégias preventivas. A metodologia empregada foi uma revisão sistemática, conduzida de acordo com o protocolo PRISMA, utilizando as bases de dados ScienceDirect e PubMed. Foram analisados 12 estudos, publicados entre 2019 e 2024, que abordam a relação entre mutações BRCA e eficácia terapêutica. Os resultados demonstraram que as mutações em BRCA_{1/2} estão associadas a uma maior sensibilidade aos inibidores de PARP, que aumentam a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama e ovário. Além disso, estratégias preventivas, como mastectomias e salpingo-ooforectomias profiláticas, emergem como ferramentas eficazes para reduzir o risco de câncer em indivíduos com mutações BRCA, ressaltando-se o impacto da localização das mutações nos resultados clínicos e a relevância da genotipagem para o manejo. Enfatiza-se a importância de pesquisas contínuas para ampliar as indicações terapêuticas e integrar abordagens moleculares, clínicas e preventivas, promovendo uma oncologia verdadeiramente centrada no paciente. A personalização do tratamento, aliada ao aconselhamento genético ético, representam avanços significativos na oncologia, promovendo melhores desfechos clínicos e qualidade de vida para os pacientes.

Palavras-chave: Genes BRCA₁. Genes BRCA₂. Testes Genéticos.

¹Graduanda em Enfermagem. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

²Nutricionista Pós-Graduada em Nutrição Clínica. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

³Graduando em Biomedicina. Universidade de Marília (UNIMAR)

⁴Médica. Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos (HUMANITAS)

⁵Graduando em Medicina. Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP)

⁶Graduanda em Medicina. Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

⁷Médica. Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

ABSTRACT: This article aimed to evaluate the influence of germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes on the choice of treatment for breast and ovarian cancer, considering advances in targeted therapies and preventive strategies. The methodology employed was a systematic review, conducted according to the PRISMA protocol, using the ScienceDirect and PubMed databases. Twelve studies, published between 2019 and 2024, that address the relationship between BRCA mutations and therapeutic efficacy were analyzed. The results demonstrated that mutations in BRCA1/2 are associated with greater sensitivity to PARP inhibitors, which increase progression-free survival in patients with breast and ovarian cancer. In addition, preventive strategies, such as mastectomies and prophylactic salpingo-oophorectomies, emerge as effective tools to reduce the risk of cancer in individuals with BRCA mutations, highlighting the impact of mutation location on clinical outcomes and the relevance of genotyping for management. The importance of ongoing research to expand therapeutic indications and integrate molecular, clinical and preventive approaches is emphasized, promoting truly patient-centered oncology. Personalized treatment, combined with ethical genetic counseling, represents significant advances in oncology, promoting better clinical outcomes and quality of life for patients.

Keywords: BRCA1 Genes. BRCA2 Genes. Genetic Testing.

RESUMEN: Este artículo buscó evaluar la influencia de las mutaciones de la línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 en la elección del tratamiento para el cáncer de mama y de ovario, considerando avances en terapias dirigidas y estrategias preventivas. La metodología utilizada fue una revisión sistemática, realizada según el protocolo PRISMA, utilizando las bases de datos ScienceDirect y PubMed. Se analizaron 12 estudios, publicados entre 2019 y 2024, que abordan la relación entre mutaciones BRCA y eficacia terapéutica. Los resultados demostraron que las mutaciones en BRCA1/2 se asocian con una mayor sensibilidad a los inhibidores de PARP, que aumentan la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama y de ovario. Además, las estrategias preventivas, como las mastectomías y las salpingooforectomías profilácticas, surgen como herramientas efectivas para reducir el riesgo de cáncer en personas con mutaciones BRCA, destacando el impacto de la ubicación de la mutación en los resultados clínicos y la relevancia del genotipado para el tratamiento. Se enfatiza la importancia de la investigación continua para ampliar las indicaciones terapéuticas e integrar enfoques moleculares, clínicos y preventivos, promoviendo una oncología verdaderamente centrada en el paciente. La personalización del tratamiento, combinada con el asesoramiento genético ético, representa avances significativos en oncología, promoviendo mejores resultados clínicos y calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Genes BRCA1. Genes BRCA2. Pruebas genéticas.

INTRODUÇÃO

As mutações germinativas tratam-se de alterações genéticas ocorridas em células germinativas, como óvulos e espermatozoides, que manifestam-se, normalmente, em todas as células do organismo do indivíduo afetado, sendo transmitidas para a prole (GONG Y, et al., 2020). A origem dessas mutações pode ser atribuída a erros durante a divisão celular, exposição a agentes mutagênicos ou predisposições genéticas (OHNO M, 2019). Em muitos casos, a

herança segue um padrão mendeliano autossômico dominante, em que uma única cópia do gene alterado é suficiente para aumentar significativamente o risco de desenvolver neoplasias de ovários e/ou de mama (VENKITARAMAN A, 2019), bem como aumentar o risco de outros tipos de câncer, como o retal (KIM K, 2024) e próstata (CARTER H, et al., 2019).

Quando presentes nos genes BRCA1 e BRCA2, tais mutações constituem um fator de risco significativo para o desenvolvimento de neoplasias malignas, como os cânceres de mama e ovário (MILNE R e ANTONIOU A, 2011). Esses genes, localizados, respectivamente, nos cromossomos 17q21 (BRCA1) e 13q12.3 (BRCA2) (YANG X e LIPPMAN M, 1999), codificam proteínas cruciais para a manutenção da integridade genômica (ROY R, et al., 2011). Sua principal função está relacionada à reparação de quebras de DNA de fita dupla por meio da recombinação homóloga, um processo que garante o reparo dos danos cromossômicos e a estabilidade do genoma (ZHAO W, et al., 2019). No entanto, mutações patogênicas nesses genes resultam em disfunção desse mecanismo de reparo, aumentando a instabilidade genômica e o risco de desenvolvimento de tumores malignos (VENKITARAMAN A, 2019).

Dessa forma, as alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão associadas a um alto risco de câncer de mama e ovário hereditário (FORD D, et al., 1998), em virtude desse papel crítico que essas proteínas codificadas desempenham na composição do DNA e na manutenção da estabilidade genética (ROY R, et al., 2011). Embora frequentemente rastreadas na população caucasiana originária da Europa e América do Norte, já foram identificadas 1.650 mutações exclusivas no gene BRCA1 e 1.731 mutações deletérias, isto é, associadas à predisposição para doenças, únicas no gene BRCA2 em populações de todos os seis continentes (REBBECK T, et al., 2018).

Logo, a prevalência de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 apresenta variações significativas dependendo da região geográfica e do perfil racial/étnico (REBBECK T, et al., 2018). Estudo realizado na população alemã verificou a prevalência de mutação nos genes BRCA1/BRCA2 em 24% da amostra, sendo a maior incidência encontrada em famílias com histórico de ao menos um caso de câncer de ovário e/ou câncer de mama (KAST K, et al., 2016). Já no Brasil, mutações germinativas foram identificadas em 22% dos pacientes brasileiros com câncer de mama de início precoce, com uma frequência de 13% no gene BRCA1 e 7% no gene BRCA2, respectivamente (CARRARO D, et al., 2013).

Embora os avanços na medicina de precisão tenham incorporado o rastreamento genético ao processo de decisão clínica, a influência dessas mutações na escolha do tratamento ainda apresenta lacunas a serem exploradas, especialmente em populações sub-representadas

em estudos, como as da América Latina (HERZOG, et al., 2021). A compreensão detalhada do impacto das mutações germinativas nos genes BRCA₁/BRCA₂ é essencial para otimizar estratégias terapêuticas e melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, de modo que a investigação dessas mutações emerge como uma ferramenta promissora para prevenção do câncer de ovário e de mama, bem como para a prevenção, diagnóstico e escolha do tratamento desses pacientes (HATANO Y, et al., 2020).

Portanto, este estudo justifica-se pela necessidade de aprofundar o entendimento acerca da relação entre as mutações germinativas em BRCA₁/BRCA₂ e a escolha de abordagens terapêuticas para câncer de mama e ovário, considerando as particularidades genéticas, clínicas e regionais das populações estudadas. Assim, o objetivo do presente trabalho é avaliar a influência de mutações germinativas nos genes BRCA₁ e BRCA₂ na escolha do tratamento para câncer de mama e ovário.

MÉTODOS

Esta é uma revisão sistemática, conforme definido por Moher D, et al. (2015), com o objetivo de coletar e analisar dados de pesquisas relevantes que são incluídos na revisão, com adaptações pertinentes para uma *overview*. Conforme os autores, este processo de pesquisa inclui as seguintes etapas: (1) definição do tema e do problema de pesquisa; (2) realização de uma revisão bibliográfica; (3) seleção dos estudos, incluindo o rastreamento e a avaliação da elegibilidade; (4) coleta e extração dos dados, utilizando métodos sistemáticos; (5) avaliação do risco de viés em cada estudo; (6) síntese dos resultados, que pode incluir uma meta-análise; e (7) elaboração do documento final que apresenta as conclusões da revisão sistemática.

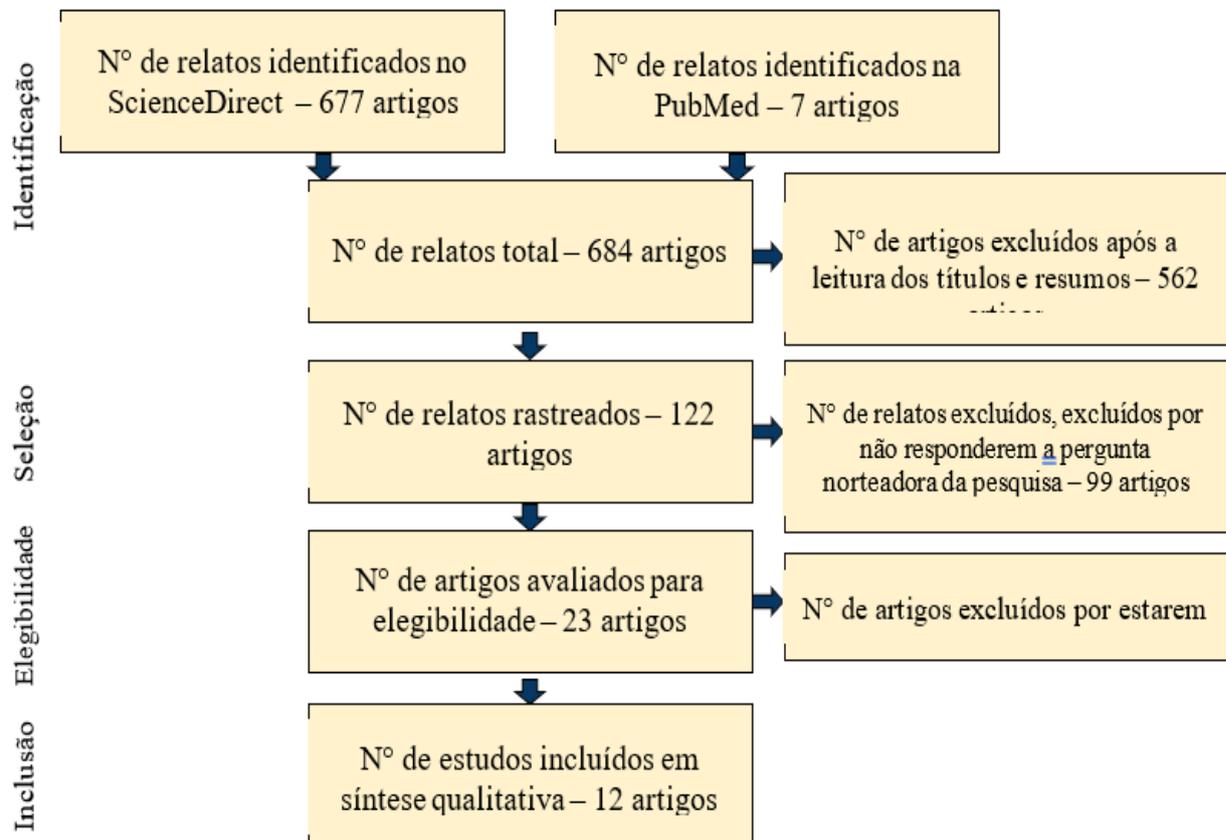
A questão norteadora foi formulada por meio da estratégia PICO, cujo acrônimo determina pacientes (P), intervenção (I), comparação (C) e resultados esperados (O) (SANTOS CMC, et al., 2007). Assim, surgiu a seguinte questão: "Como as mutações germinativas nos genes BRCA₁ e BRCA₂ afetam a seleção e a efetividade do tratamento em pacientes com câncer de mama e ovário?" Neste contexto, P refere-se a pacientes com câncer de mama e/ou ovário que possuem mutações germinativas nos genes BRCA₁/BRCA₂, I representa a seleção do tratamento baseada em testes genéticos, C aborda a comparação com pacientes sem mutações germinativas ou sem decisão baseada em testes genéticos, e O busca a influência na eficácia, sobrevida ou decisão terapêutica.

A escolha da amostra abrangeu revisões sistemáticas publicadas nos últimos cinco anos (2019-2024), totalmente acessíveis online e sem custo, disponibilizadas nos idiomas português, inglês ou espanhol. Em contrapartida, trabalhos de literatura cinzenta foram descartados.

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados ScienceDirect e PubMed, a partir de descritores do DeCS/MeSH, articulados por meio de operadores booleanos, resultando na seguinte estratégia de busca: (Genes BRCA1 OR Genes BRCA2) AND ((Câncer de Mama OR Breast Cancer) OR (Neoplasias Uterinas OR Uterine Neoplasms)) AND (Testes Genéticos OR Genetic Testing).

Após aplicação dos filtros em cada base de dados, foram encontrados 677 trabalhos na ScienceDirect e 7 na PubMed, totalizando 684 artigos recuperados nas fontes consultadas. Após leitura dos títulos, foram excluídos 562 por não tratarem da temática proposta, restando 122. Em seguida, a leitura dos resumos levou à eliminação de 99 estudos por não responderem à pergunta norteadora. Por fim, após leitura do texto integral dos 23 restantes, foram alcançados 12 trabalhos para compor esta revisão. Visando facilitar a visualização do processo, foi organizado um fluxograma na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de inclusão de artigos



Fonte: GOMES RNS, et al., 2025

RESULTADOS

Os artigos selecionados para compor a presente revisão, junto aos seus respectivos objetivos e resultados, foram sintetizados na Tabela 1. Tais dados corroboram para o entendimento da influência das mutações germinativas em genes BRCA1 e BRCA2 na escolha do tratamento para câncer de mama e ovário, possibilitando uma discussão aprofundada sobre as implicações terapêuticas e das contribuições para a prática oncológica contemporânea, desde a prevenção até o prognóstico.

Tabela 1 - Artigos incluídos na revisão integrativa

Nome do Artigo	Ano	Objetivo	Resultados	Base de Dados
Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing	2021	Estabelecer diretrizes clínicas para o teste de BRCA visando identificar indivíduos que podem se beneficiar de estratégias de redução de risco e atualizar as recomendações de teste para pacientes com câncer de mama e ovário sensíveis a agentes inibidores de PARP	As diretrizes destacam a importância do teste genético para a personalização do tratamento, especialmente com o uso de inibidores de PARP, que demonstraram eficácia em tumores com deficiências na reparação do DNA. Além disso, foram estabelecidos critérios claros para a indicação do teste, considerando tanto aspectos preventivos quanto terapêuticos, com o objetivo de harmonizar as práticas de saúde em diferentes contextos clínico.	ScienceDirect
BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: A scoping review and a primer on ethical implications	2022	Oferecer uma revisão e uma cartilha ética dos principais desafios éticos relacionados aos testes BRCA	A discussão ética multidisciplinar é necessária para orientar não apenas a tomada de decisões individuais, mas também as práticas sociais e as diretrizes médicas à luz das novas tecnologias disponíveis e dos resultados mais recentes sobre resultados psicológicos, sociais e de saúde em sobreviventes e sobreviventes de câncer afetados por mutações BRCA	ScienceDirect
Deriving tumor purity from cancer next generation sequencing data: applications for quantitative ERBB2 (HER2) copy number analysis and germline inference of BRCA1 and BRCA2 mutations	2022	Descrever métodos para analisar dados de sequenciamento de painel e obter uma interpretação analítica e clínica mais abrangente de um espécime de tumor não pareado	Nossas descobertas mostram que a maioria das variantes BRCA1 e BRCA2 da linha germinativa podem ser categorizadas com precisão como eventos da linha germinativa a partir do sequenciamento do tumor. Embora nossa abordagem aborde os cenários biológicos mais comuns, cenários mais complexos, como mais de duas cópias de uma variante ou perda somática de uma variante da linha germinativa, podem ser modelados pelos mesmos princípios.	PubMed
Prevalence of specific and recurrent/founder pathogenic variants in BRCA genes in breast	2022	Elucidar as variantes patogênicas específicas e recorrentes/	Testar pacientes com câncer de mama e/ou ovário para o painel de variantes patogênicas específicas e recorrentes/fundadoras pode ser a estratégia de diagnóstico molecular mais	PubMed

and ovarian cancer in North Africa		fundadoras nos genes BRCA	econômica em países em desenvolvimento	
Risks of breast and ovarian cancer for women harboring pathogenic missense variants in BRCA1 and BRCA2 compared with those harboring protein truncating variants	2022	Comparar os riscos de câncer associados a variantes patogênicas de sentido errado com aqueles associados a variantes de truncamento de proteína	Os riscos estimados de câncer de mama foram significativamente menores para mulheres com idade > 50 anos portadoras de variantes patogênicas com sentido errado do BRCA1 do que para mulheres portadoras de variantes de PTC do BRCA1, particularmente para PVs com sentido errado no domínio C-terminal do BRCA1. No caso do BRCA2, para mulheres com idade > 50 anos, o HR foi de 3,9 para aquelas heterozigotas para PVs com sentido errado, em comparação com 7,0 para aquelas portadoras de variantes de PTC. BRCA1 p.[Cys64Arg] e BRCA2 p.[Trp2626Cys] foram associados a riscos particularmente baixos de câncer de mama em comparação com outros PVs.	ScienceDirect
A Systematic Review of the Prevalence of Germline BRCA mutations in North Asia Breast Cancer Patients	2024	Avaliar a prevalência da mutação BRCA1/2 em pacientes com câncer de mama que habitam a Europa Oriental e o norte da Ásia (ou Sibéria)	Foi demonstrado que as mutações são etnoespecíficas (variam amplamente dentro dos grupos) e nem todos os grupos são igualmente bem estudados.	PubMed
Age-specific breast and ovarian cancer risks associated with germline BRCA1 or BRCA2 pathogenic variants - an Asian study of 572 families	2024	Refinar as estimativas de risco de câncer de mama e ovário em portadores de BRCA1 e BRCA2 usando seis estudos multiétnicos na Ásia	Os riscos absolutos de câncer específicos por idade de portadores asiáticos variam dependendo das incidências de câncer subjacentes específicas da população e, portanto, devem ser personalizados para permitir um gerenciamento de risco de câncer mais preciso.	PubMed
Exploring the impact of BRCA1 and BRCA2 mutation type and location on Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian Cancer patients: A single center report	2024	Avaliar o impacto de diferentes variantes patogênicas BRCA1/2 em resultados de sobrevivência e segurança da monoterapia de manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário recidivado sensível à platina com mutação BRCA1/2	Houve diferenças significativas nas razões para a descontinuação da OMT entre pacientes com PV BRCA1/2 germinativa e somática, principalmente devido a efeitos colaterais adversos. O tipo e a localização das variantes patogênicas BRCA1 e BRCA2 fornecem informações adicionais sobre os resultados de sobrevivência esperados da monoterapia de manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário recidivado sensível à platina.	ScienceDirect
Germline rare variants in HER2-positive breast cancer predisposition: a systematic review and meta-analysis	2024	Avaliar variantes raras da linha germinativa em um grupo específico de genes para determinar a associação com o	Notavelmente, variantes da linha germinativa TP53, ATM e CHEK2 foram identificadas como fatores predisponentes para subtipos HER2+, enquanto variantes da linha germinativa BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C e BARD1 foram associadas a uma	PubMed

<p>Gynecologic and breast cancers with hereditary cancer predisposition syndromes</p>	<p>2024</p>	<p>fenótipo do CM enriquecido com fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2+)</p> <p>Analisar as características histopatológicas das síndromes hereditárias ginecológicas e de câncer de mama e discutir considerações de vigilância e cirúrgicas para essas pacientes</p>	<p>predisposição à baixa expressão de HER2. As principais preocupações sobre viés e avaliação de qualidade foram a falta de controle de fatores de confusão; e comparabilidade ou avaliação de resultados, respectivamente. Aproximadamente 20-25% dos cânceres de ovário, 5-10% dos cânceres uterinos e 5-10% dos cânceres de mama são atribuíveis a alterações genéticas patogênicas herdadas. Identificar mutações características da linha germinativa é crucial para o tratamento do paciente, pois vigilância apropriada e intervenções cirúrgicas adicionais para redução de risco podem ser consideradas em tais grupos. Esses casos geralmente têm características morfológicas e imuno-histoquímicas distintas, que, quando reconhecidas pelo patologista, podem encorajar mais consultas genéticas e testes para o paciente.</p>	<p>ScienceDirect</p>
<p>Prevention, diagnosis and clinical management of hereditary breast cancer beyond BRCA1/2 genes</p>	<p>2024</p>	<p>Coletar evidências atualizadas sobre os genes mais comuns relacionados ao câncer de mama, além do BRCA1/2, desde seu papel biológico no desenvolvimento do câncer de mama até seu impacto potencial na adaptação de estratégias de prevenção e tratamento</p>	<p>As mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são cruciais para a seleção de tratamentos em pacientes com câncer de mama e ovário, permitindo o uso de terapias alvo, como os inibidores de PARP (Olaparib e Talazoparib), que demonstraram eficácia em melhorar os desfechos clínicos. Além disso, a análise de outros genes de reparo de homologia está se tornando cada vez mais relevante, ampliando as opções de tratamento para pacientes com variantes patogênicas, o que pode levar a novas abordagens terapêuticas no manejo do câncer.</p>	<p>ScienceDirect</p>
<p>Targeted sequencing for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2-negative families reveals complex genetic architecture and phenocopies</p>	<p>2024</p>	<p>Entender como mutações em outros genes de alto risco podem contribuir para casos de câncer de mama e ovário hereditário, além de explorar a eficácia de sequenciamento direcionado para detectar essas variantes em um contexto clínico</p>	<p>O estudo identificou um total de 391 variantes em 245 amostras de famílias com câncer de mama e ovário hereditário que eram negativas para mutações em BRCA1 e BRCA2. Dentre essas variantes, foram encontrados variantes patogênicos conhecidos, como as do gene CHEK2, em cinco famílias, além de uma variante patogênica no gene BRCA2 em uma das famílias analisadas. O sequenciamento também revelou que algumas famílias poderiam ser explicadas por outras síndromes de câncer hereditário, como a síndrome de Li-Fraumeni e a síndrome de Lynch. Além disso, várias famílias apresentaram variantes de significado incerto, sugerindo a presença de uma arquitetura genética complexa que requer mais investigação.</p>	<p>PubMed</p>

DISCUSSÃO

As mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são fundamentais na seleção e efetividade das estratégias terapêuticas para o câncer de mama e ovário, influenciando diretamente os resultados clínicos e as estratégias preventivas. Pesquisas recentes de Siegmund SE, et al. (2022), Calabrese A, et al. (2024), Plowman JN, et al. (2024) e Skof E, et al. (2024) destacam que tais mutações, além de elevar a propensão genética para o câncer, também geram vulnerabilidades específicas nas células cancerosas. Estes achados estimularam a utilização de inibidores de PARP, como o Olaparib, que investigam a insuficiência no sistema de reparo de DNA das células com mutações em BRCA. De acordo com Pujol P, et al. (2021) e Connelly CF, et al. (2024), tal processo promove aumento expressivo na sobrevida livre de progressão, destacando-se como uma tática terapêutica extremamente eficiente.

A localização específica das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 tem um impacto significativo nos resultados terapêuticos. Baumont AC, et al. (2024) e Skof E, et al. (2024) esclarecem que mutações em áreas como o domínio de ligação ao DNA do BRCA2 estão ligadas a uma maior sensibilidade aos inibidores de Poli-ADP Ribose Polimerase (PARP), medicamentos que bloqueiam uma via alternativa de reparo de DNA, levando as células com mutações em BRCA1 ou BRCA2 a acumular danos genéticos irreparáveis e, conseqüentemente, à morte celular. No caso das alterações no domínio RING do BRCA1, as reações podem variar desde uma resposta moderada a uma resistência total aos inibidores de PARP, dependendo da localização e natureza específica da mutação.

Esses medicamentos interferem no mecanismo de reparo de DNA mediado pela enzima poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), essencial para a manutenção da integridade genômica em células normais e, especialmente, em células tumorais que já possuem defeitos no reparo de recombinação homóloga devido às mutações BRCA. Ao bloquear a enzima PARP, as células cancerígenas acumulam lesões no DNA que, eventualmente, levam à apoptose, oferecendo uma abordagem terapêutica direcionada e personalizada (LI H, et al., 2022; OUBAIDA E, et al., 2022; SIEGMUND SE, et al., 2022; PLOWMAN JN, et al., 2024; GERVAS P, et al., 2024).

Estudos clínicos têm evidenciado que pacientes com câncer de ovário de alto grau seroso (HGSC) e câncer de mama HER2-negativo, que apresentam mutações germinativas em BRCA1/2, se beneficiam de forma significativa do uso de inibidores de PARP, especialmente em estágios avançados ou recidivantes da doença (PUJOL P, et al., 2021; CONNELLY CF, et al., 2024; SKOF E, et al., 2024). Além disso, a eficácia desses medicamentos é potencializada

quando combinados com regimes de quimioterapia baseados em agentes que danificam o DNA, como carboplatina e antraciclina, devido à maior sensibilidade dos tumores com mutações BRCA a esse tipo de terapia (PETROVA D, et al., 2022; SIEGMUND SE, et al., 2022; BAUMONT AC, et al., 2024).

A quimioterapia, embora não seja uma terapia-alvo no sentido estrito, continua sendo uma opção fundamental no tratamento inicial e na manutenção de pacientes com câncer de mama e ovário. Em particular, a quimioterapia baseada em platina tem mostrado eficácia superior em pacientes portadores de mutações BRCA, o que justifica sua recomendação em regimes combinados com inibidores de PARP, visando maximizar a resposta ao tratamento e prolongar a sobrevida livre de progressão (LI H, et al., 2022; OUBAIDA E, et al., 2022).

Adicionalmente, o status de mutação BRCA influencia diretamente a escolha de terapias personalizadas e estratégias de prevenção, como as cirurgias profiláticas. A mastectomia e a salpingo-ooforectomia profiláticas são opções frequentemente recomendadas para mulheres portadoras de mutações BRCA, com o objetivo de reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário (CALABRESE A, et al., 2024; PLOWMAN JN, et al., 2024; WEANG-KEE H, et al., 2024). Essas intervenções cirúrgicas, embora invasivas, oferecem uma importante ferramenta preventiva e podem impactar positivamente a sobrevida das pacientes de alto risco.

O cenário terapêutico atual também destaca a necessidade de pesquisas contínuas para expandir as indicações dos inibidores de PARP para pacientes com mutações em outros genes relacionados à reparação do DNA. Variantes patogênicas em genes de reparo de homologies (HRR), além de BRCA, estão sendo investigadas como potenciais alvos para essas terapias, o que poderá ampliar significativamente o leque de opções terapêuticas para um grupo maior de pacientes oncológicos (CALABRESE A, et al., 2024; GERVAS P, et al., 2024; SKOF E, et al., 2024).

Ressalta-se a importância de identificar com precisão o tipo de mutação ao planejar tratamentos direcionados, destacando a complexidade na personalização terapêutica para pacientes com câncer de mama e ovário. Essas provas destacam a importância de traçar perfis moleculares minuciosos, possibilitando que os tratamentos sejam personalizados para cada particularidade genética. Oubaida E, et al. (2022) e Calabrese A, et al. (2024) defendem a necessidade de uma genotipagem precisa para aprimorar a personalização do tratamento, maximizando os benefícios terapêuticos para os pacientes.

Análises comparativas entre mutações germinativas e somáticas nos genes BRCA₁ e BRCA₂ revelam nuances significativas que afetam diretamente a gestão clínica e preventiva. Pesquisas de Connelly CF, et al. (2024) e Skof E, et al. (2024) indicam que ambas conferem sensibilidade a inibidores de PARP. Contudo, as mutações germinativas trazem consigo implicações extras, como o risco hereditário e a exigência de orientação genética. Conforme ressaltado por Siegmund SE, et al. (2022) e Petrova D, et al. (2022), a transmissibilidade dessas mudanças requer estratégias integradas que incluam ações preventivas voltadas a familiares em situação de risco, bem como programas de monitoramento mais rigorosos. Apesar de a efetividade do tratamento para as duas mutações ser semelhante, o efeito hereditário das germinativas destaca a necessidade de uma estratégia mais abrangente e proativa.

A personalização do tratamento para pacientes com mutações BRCA₁ e BRCA₂ é um dos maiores progressos da oncologia contemporânea. As pesquisas de Oubaida E, et al. (2022) e Gervas P, et al. (2024) ressaltam que a identificação precisa das mutações possibilita adaptar o tratamento conforme as necessidades de cada paciente, maximizando a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais. Adicionalmente, Li H, et al. (2022) e Calabrese A, et al. (2024) destacam que essa estratégia personalizada aumenta o envolvimento dos pacientes nas suas escolhas terapêuticas, incentivando maior comprometimento e uma vivência clínica mais favorável. Simultaneamente, as mutações BRCA_{1/2} afetam importantes decisões cirúrgicas.

Grande parte das pacientes escolhem realizar mastectomias ou salpingo-ooforectomias preventivas para diminuir a probabilidade de recorrência ou surgimento de novos tumores, conforme apontado por Pujol P, et al. (2021) e Petrova D, et al. (2022). Tais decisões são fortemente influenciadas pelo tipo de mutação e pela história familiar devido ao seu potencial de diminuir consideravelmente o risco de câncer em indivíduos com mutações BRCA_{1/2}, todavia, elas também trazem desafios psicossociais que precisam ser considerados durante o processo de orientação.

As mutações germinativas em BRCA_{1/2}, além de afetarem o tratamento, são essenciais para estratégias de prevenção e monitoramento. Siegmund SE, et al. (2022) e Weang-Kee H, et al. (2024) destacam que o monitoramento genético permite identificar indivíduos de alto risco antes do desenvolvimento neoplásico, facilitando a aplicação de medidas como vigilância intensificada, terapias quimiopreventivas e intervenções cirúrgicas profiláticas. Essas estratégias, além de aumentarem a sobrevida total dos pacientes, também diminuem a ansiedade ligada à incerteza do futuro, gerando um efeito positivo na qualidade de vida.

A eficácia dos tratamentos-alvo é amplamente reconhecida no contexto de mutações BRCA1 e BRCA2. As pesquisas de Connelly CF, et al. (2024) e Baumont AC, et al. (2024) evidenciam a eficácia dos inibidores de PARP em pacientes com mutações germinativas, explorando a inabilidade das células tumorais de reparar o DNA. Esta estratégia aumenta a sobrevida e diminui a demanda por tratamentos mais intensivos, favorecendo um equilíbrio entre eficácia e qualidade de vida. Ademais, mutações específicas, como as localizadas no domínio de interação com RAD51 em BRCA2, têm demonstrado melhores respostas a esses tratamentos, como demonstrado por Skof E, et al. (2024).

O impacto no prognóstico dos pacientes também é significativo pra sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. As pesquisas realizadas por Calabrese A, et al. (2024) e Oubaida E, et al. (2022) sugerem que pacientes com mutações BRCA1 e BRCA2 seguem diferentes trajetórias clínicas, dependendo da localização e do tipo da mutação. Por exemplo, mutações em áreas críticas associadas à interação proteica costumam levar a tumores mais agressivos, ao passo que outras podem estar ligadas a taxas de resposta terapêutica mais positivas, de modo que o entendimento aprofundado dessas variações genéticas é crucial para aprimorar as táticas de gestão.

1337

Nesse cenário, considerações éticas e de orientação genética são fundamentais. Petrova D, et al. (2022) e Li H, et al. (2022) enfatizam que o aconselhamento genético contribui para a compreensão dos riscos hereditários e contribui para a tomada de decisões conscientes sobre intervenções médicas e preventivas, enquanto Plowman JN, et al. (2024) destacam a importância da formação contínua para os profissionais de saúde, assegurando que estejam aptos a incorporar informações genéticas ao tratamento clínico de forma ética e sensível.

Por fim, é essencial implementar estratégias de prevenção e monitoramento em parentes de indivíduos com mutações BRCA1 e BRCA2 visando mitigar riscos a longo prazo. Trabalhos como os de Weang-Kee H, et al. (2024) e Gervas P, et al. (2024) indicam que programas de rastreamento personalizados, aliados a alternativas como a quimioprevenção, têm o potencial de diminuir consideravelmente a prevalência de câncer em grupos de alto risco. Este foco preventivo, em sintonia com avanços na medicina de precisão, além de expandir as alternativas terapêuticas, também muda a gestão do câncer para uma estratégia focada no paciente e fundamentada em dados genéticos.

Dessa forma, a influência de mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 na escolha do tratamento para câncer de mama e ovário se estende para além da simples seleção de terapias.

Trata-se de uma integração de estratégias clínicas, moleculares e preventivas que consideram não apenas o paciente, mas também sua família e as implicações a longo prazo. Trabalhos de Siegmund SE, et al. (2022), Connelly CF, et al. (2024) e Skof E, et al. (2024) e outros autores reforçam que o manejo do câncer associado a BRCA deve ser dinâmico e personalizado, abordando as particularidades de cada mutação e suas repercussões clínicas.

A combinação de avanços na terapia-alvo, intervenções profiláticas e aconselhamento genético ético contribui significativamente para a melhoria dos desfechos e da qualidade de vida dos pacientes. Assim, ao integrar essas descobertas com abordagens modernas de rastreamento e monitoramento, é possível redefinir a forma como tratamos e prevenimos o câncer hereditário, promovendo uma oncologia verdadeiramente centrada no paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 desempenham papel indispensável na seleção e eficácia das estratégias terapêuticas para o câncer de mama e ovário. Esses achados reforçam a importância de uma abordagem personalizada que considere o perfil genético individual dos pacientes, permitindo a aplicação de terapias direcionadas, como os inibidores de PARP, que têm mostrado grande impacto na sobrevida livre de progressão e na qualidade de vida. Além disso, os avanços na medicina de precisão ampliam o escopo terapêutico, incluindo a identificação de outras variantes genéticas relevantes para o manejo oncológico.

Paralelamente, as estratégias preventivas, como cirurgias profiláticas e o monitoramento genético, são ferramentas indispensáveis para pacientes de alto risco, ajudando a reduzir significativamente a incidência de câncer hereditário. No entanto, esses métodos devem ser equilibrados com suporte psicossocial e ética no aconselhamento genético, garantindo que decisões informadas e conscientes sejam tomadas.

Finalmente, o cenário terapêutico e preventivo continua a evoluir, exigindo pesquisas contínuas para ampliar as opções de tratamento e otimizar os desfechos clínicos. A integração de estratégias moleculares, preventivas e clínicas destaca a relevância de um cuidado centrado no paciente, considerando não apenas as implicações biológicas, mas também os impactos sociais e familiares dessas mutações. Este enfoque dinâmico e interdisciplinar consolida o manejo do câncer hereditário como um dos principais avanços da oncologia moderna.

REFERÊNCIAS

BAUMONT AC, et al. Germline rare variants in HER2-positive breast cancer predisposition: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 2024; 14: 1-10.

CALABRESE A, et al. Prevention, diagnosis and clinical management of hereditary breast cancer beyond BRCA1/2 genes. *Cancer Treatment Reviews*, 2024; 129: 102785.

CARRARO D, et al. "Comprehensive Analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutation and Tumor Characterization: A Portrait of Early-Onset Breast Cancer in Brazil." *PLoS ONE*, 2013; 8(3): 1-9.

CARTER HB, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *European Urology*, 2019; 75(5): 743-749.

CONNELLY CF, et al. Gynecologic and breast cancers with hereditary cancer predisposition syndromes. *Human Pathology Reports*, 2024; 38: 300764.

FORD D, et al. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *The American Journal of Human Genetics: Cell Press*, 1998; 62(3): 676-689.

GERVAS P, et al. A Systematic Review of the Prevalence of Germline BRCA mutations in North Asia Breast Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2024; 25(6): 1891-1902.

1339

GONG Y, et al. Germline mutations and blood malignancy (Review). *Oncology Reports*, 2021; 45: 49-57.

HATANO Y, et al. Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Frontiers in Oncology*, 2020; 10(361): 1-10.

HERZOG J, et al. "Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America." *NPJ Breast Cancer*, 2021; 7: 1-8.

KAST K, et al. "Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer." *Journal of Medical Genetics*, 2016; 53: 465-471.

KIM KM, et al. Colorectal cancer with a germline BRCA1 variant inherited paternally: a case report. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 2024; 58(6): 341-345.

LI H, et al. Risks of breast and ovarian cancer for women harboring pathogenic missense variants in BRCA1 and BRCA2 compared with those harboring protein truncating variants. *Genetics in Medicine*, 2022; 24(1): 119-129.

MILNE RL, ANTONIOU AC. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Annals of Oncology*, 2011; 22(1): 11-17.

MOHER D, et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015; 24(2): 335-342.

OHNO M. Spontaneous *de novo* germline mutations in humans and mice: rates, spectra, causes and consequences. *Genes & Genetic Systems*, 2019; 94(1): 13-22.

OUBAIDA E, et al. Prevalence of specific and recurrent/founder pathogenic variants in BRCA genes in breast and ovarian cancer in North Africa. *BMC Cancer*, 2022; 22(2): 208.

PETROVA D, et al. BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: A scoping review and a primer on ethical implications. *The Breast*, 2022; 61: 66-76.

PLOWMAN JN, et al. Targeted sequencing for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2-negative families reveals complex genetic architecture and phenocopies. *HGG Advances*, 2024; 5(3): 100306.

PUJOL P, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *European Journal of Cancer*, 2021; 146: 30-47.

REBBECK T, et al. "Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations." *Human Mutation*, 2018; 39: 593-620.

ROY R, et al. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer*, 2011; 12: 68-78.

SANTOS CMC, et al. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2007; 15(3): 1-4.

SIEGMUND SE, et al. Deriving tumor purity from cancer next generation sequencing data: applications for quantitative ERBB2 (HER2) copy number analysis and germline inference of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Modern Pathology*, 2022; 35(10): 1458-1467.

SKOF E, et al. Exploring the impact of BRCA1 and BRCA2 mutation type and location on Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian Cancer patients: A single center report. *Gynecologic Oncology*, 2024; 190: 104-112.

VENKITARAMAN AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA Repair*, 2019; 81: 102668.

WEANG-KEE H, et al. Age-specific breast and ovarian cancer risks associated with germline BRCA1 or BRCA2 pathogenic variants - an Asian study of 572 families. *The Lancet Regional Health*, 2024; 44:101017.

YANG X, LIPPMAN ME. BRCA1 and BRCA2 in breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment*, 1999; 54: 1-10.

ZHAO W, et al. The BRCA Tumor Suppressor Network in Chromosome Damage Repair by Homologous Recombination. *Annual Review of Biochemistry*, 2019; 88: 221-245.