

ONCOLOGIA DE PRECISÃO

CARLOS GIL FERREIRA
MARIANO ZALIS
RODRIGO DIENSTMANN
JORGE REIS FILHO
BRUNO FERRARI

ONCOLOGIA DE PRECISÃO

CARLOS GIL FERREIRA
MARIANO ZALIS
RODRIGO DIENSTMANN
JORGE REIS FILHO
BRUNO FERRARI

1ª EDIÇÃO – 2022
RIO DE JANEIRO

 **ONC@CLÍNICAS**

INSTITUTO

DOC

DOC

RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO **Renato Gregório**

Gerente Comercial **Sâmya Nascimento**

Gerentes editoriais **Marcello Manes e Thamires Cardoso**

Gerentes de projetos especiais **Bruno Aires e Thaís Novais**

Coordenador médico **Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)**

Coordenadora de Pró-DOC **Alice Selles**

Revisão **Everson Ferreira**

Designers gráficos **André Giordano, Douglas Almeida, Mariana Matos e Monica Mendes**

Marketing **Heryka Nascimento e Lucas Barroso**

Gerentes de relacionamento **Fabiana Costa, Karina Maganhini e Thiago Garcia**

Assistente comercial **Jessica Oliveira**

Produção gráfica **Abraão Araújo, Sabrina Silva e Viviane Telles**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Oncologia de precisão / Carlos Gil Ferreira...
[et al.]. -- 1. ed. -- Rio de Janeiro :
Editora DOC, 2022.

Outros autores : Mariano Zalis, Rodrigo
Dienstmann, Jorge Reis Filho, Bruno Ferrari.
Bibliografia.
ISBN 978-65-87679-69-3

1. Câncer - Diagnóstico 2. Câncer - Tratamento
3. Oncologia I. Ferreira, Carlos Gil. II. Zalis,
Mariano. III. Dienstmann, Rodrigo. IV. Reis Filho,
Jorge. V. Ferrari, Bruno.

22-116642

CDD-616.992

NLM-Q2-200

Índices para catálogo sistemático:

1. Oncologia : Medicina 616.992

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Mariano Zalis

Diretor de Pesquisa e Desenvolvimento da OC Precision Medicine – Grupo Oncoclínicas; professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); doutor em Biofísica/Biologia Molecular; mestrado em Imunologia



Rodrigo Dienstmann

Pós-graduação na Universidade Ramon Llull em Executive Business Administration (Espanha); diretor do programa de Medicina de Precisão – Grupo Oncoclínicas, São Paulo; pesquisador do grupo Oncology Data Science no Vall d’Hebron Institute of Oncology, Espanha



Jorge Reis Filho

Chefe do Serviço de Patologia Experimental do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, em Nova Iorque



Bruno Ferrari

Presidente do Conselho de Administração do Grupo Oncoclínicas; médico oncologista do Oncocentro Belo Horizonte; membro do Comitê de Clinical Guidelines da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business)

SUMÁRIO

8	Prefácio
10	Apresentação
15	CAPÍTULO 1 Oncologia de Precisão e defeitos no reparo de DNA
37	CAPÍTULO 2 <i>Landscape</i> de biomarcadores preditivos tumorais e agnósticos de tumor na Oncologia
47	CAPÍTULO 3 <i>Landscape</i> de biomarcadores preditivos germinativos na Oncologia
65	CAPÍTULO 4 Patologia na Oncologia de Precisão
81	CAPÍTULO 5 Tecnologias de sequenciamento: do Sanger ao NGS
123	CAPÍTULO 6 Introdução à Bioinformática
155	CAPÍTULO 7 Imunologia e o câncer
177	CAPÍTULO 8 Oncologia de Precisão em tumores pulmonares
189	CAPÍTULO 9 Oncologia de Precisão em tumores de cabeça e pescoço
201	CAPÍTULO 10 Oncologia de Precisão nos tumores gastrointestinais

223	CAPÍTULO 11 Oncologia de Precisão no câncer de mama
237	CAPÍTULO 12 Oncologia de Precisão em tumores genitourinários
263	CAPÍTULO 13 Oncologia de Precisão em tumores ginecológicos
285	CAPÍTULO 14 Oncologia de Precisão em tumores do Sistema Nervoso Central
297	CAPÍTULO 15 Oncologia de Precisão em Hematologia
311	CAPÍTULO 16 Oncologia de Precisão em tumores raros
323	CAPÍTULO 17 Desenvolvimento de drogas na Era da Oncologia de Precisão
343	CAPÍTULO 18 Radioterapia e Oncologia de Precisão
361	CAPÍTULO 19 A biópsia líquida na Oncologia de Precisão
387	CAPÍTULO 20 <i>Big data</i> e Oncologia de Precisão
399	CAPÍTULO 21 Oncologia de Precisão e Economia da Saúde
411	CAPÍTULO 22 O futuro da Oncologia de Precisão

PREFÁCIO

O século XXI trouxe uma nova era para a Oncologia em todo o mundo. Completando 100 anos da fundação do primeiro centro de tratamento de câncer no Brasil, inaugurado em 1922 na cidade de Belo Horizonte (MG), a Oncologia se firma hoje como uma das mais promissoras entre as especialidades médicas, mesmo sendo uma das mais jovens. No nosso país, a Oncologia só foi reconhecida oficialmente como especialidade em 1983. De lá para cá, quantas descobertas e inovações.

Novos tratamentos, novas drogas, novas abordagens. A forma de compreender, diagnosticar e tratar os tumores se modifica a cada ano, com estudos cada vez mais aprofundados, mostrando que a sobrevida do paciente com câncer e a remissão da doença são possíveis. Com a evolução provocada pela genética na virada do século, perspectivas novas e oportunidades mais amplas emergiram com o advento da Medicina de Precisão – e, por extensão, da Oncologia de Precisão.

Mas, afinal, o que significa de fato esse termo – Oncologia de Precisão? Nada mais é do que aliar os dados já utilizados convencionalmente no diagnóstico e no tratamento de doenças com informações do perfil genético do indivíduo. Mais do que se criar uma Medicina no qual a “precisão” se faz presente, este é o caminho para se criar em longo prazo uma Medicina cada vez mais Personalizada.

Somos seres únicos, cada um a sua maneira. Ter um tratamento individualizado, baseado naquilo que trazemos em nossos genes ao nascer, é o que se vislumbra do futuro e que, sem dúvida alguma, elevaria a outro patamar o tratamento dos pacientes. Todos queremos ser vistos como seres únicos. A Oncologia de Precisão pode – e, com certeza, irá – atender a essa demanda de todo e qualquer um dos que enfrentam o câncer. Dessa forma, muito mais do que individualizar tratamentos e diagnósticos, estamos falando de individualizar resultados, prognósticos, perspectivas e – por que não? – o futuro de cada um.

Nessa obra que agora lançamos, jogamos luz nesse caminho que tem tudo para mostrar grandes resultados nos próximos anos. Nas páginas que se seguem, conceituamos a Oncologia de Precisão de diversas maneiras – desde a compreensão de como nossos genes podem influenciar o diagnóstico e o tratamento oncológico até como é possível usar, na prática, a Precisão em diversas circunstâncias.

Dedicamos capítulos específicos para áreas da Oncologia em que muitas descobertas vêm revolucionando os prognósticos, como os cânceres de pulmão, de mama, de cabeça e pescoço, de sistema nervoso central (SNC), gastrointestinais, ginecológicos, hematológicos e geniturinários, além dos tumores raros. Tudo isso para demonstrar como é ampla a Oncologia de Precisão, com todos os seus meandros e perspectivas.

Esperamos que essa obra não se conclua por si só, pois ela é apenas o primeiro passo rumo a um caminho exitoso. No futuro, olharemos para trás e veremos como, no ponto em que estamos, só imaginamos aonde poderíamos chegar. É certo que já caminhamos muito, mas essa é uma empreitada cujo destino segue incerto, porém demasiado promissor, trazendo ao paciente oncológico a esperança por dias melhores.

Boa leitura!

Carlos Gil Ferreira
Mariano Zalis
Rodrigo Dienstmann
Jorge Reis Filho
Bruno Ferrari
(editores)

APRESENTAÇÃO

Atualmente, a biologia do câncer é baseada no princípio central de que é uma doença genética e causada por um clone de células que se expande de forma não controlada devido a mutações em genes de controle da ativação celular, apoptose e supressores tumorais. Estas mutações podem ser adquiridas de uma forma hereditária ou somática. Apesar desses avanços no conhecimento da etiologia da doença, essa visão contribuiu pouco para o tratamento do câncer até o final do século XXI. O direcionamento da superexpressão HER2 com o anticorpo monoclonal (trastuzumabe)¹ para melhorar o desfecho no câncer de mama metastático foi o primeiro exemplo de tratamento direcionado, mas o paradigma da interferência direcionada de um oncogene por um pequeno inibidor molecular especificamente projetado é melhor exemplificado pelo imatinibe². O inibidor de tirosina quinase imatinibe, desenvolvido para inibir o gene de fusão BCR-ABL na leucemia mieloide crônica, transformou o tratamento dos pacientes, mudando essa doença agressiva para uma doença crônica e controlável. Na mesma época, o início do Projeto Genoma do Câncer, no Instituto Sanger da Wellcome Trust, utilizando sequenciamento de Sanger, rapidamente identificou mutações somáticas no gene BRAF na maioria dos melanomas malignos. Isso abriu uma janela para a biologia desses tumores e forneceu o ponto de partida para a tradução clínica bem-sucedida, com o desenvolvimento do vemurafenibe, que especificamente tem como alvo as lesões metastáticas³.

Com o lançamento de projetos de sequenciamento de genomas de câncer em larga escala (*whole genome sequencing* – WGS), como o Consórcio Internacional do Genoma do Câncer (ICGC)⁴ e o Atlas do Genoma do Câncer (The Cancer Genome Atlas Program – TCGA)⁵, foi possível produzir um catálogo completo de alterações genômicas em tumores primários e começar a elucidar os padrões e influências mutacionais em toda a história natural dos cânceres, conectando alterações genômicas recorrentes a caminhos bioquímicos alterados e vulnerabilidades celulares adquiridas, abrindo as portas para as terapias-alvo. Ao mesmo tempo, a elucidação dos mecanismos subjacentes aos processos geradores de mutações somáticas nos leva a novas percepções sobre a etiologia do câncer e, potencialmente, novas abordagens para a prevenção.

Um dos grandes desafios na Oncologia de Precisão é a heterogeneidade tumoral. Os tumores apresentam heterogeneidade, tanto do tipo intertumoral como intratumoral, aumentando a variação fenotípica e representando um desafio significativo no tratamento de precisão do câncer⁶. A extensa heterogeneidade tumoral, do ponto de vista de expressão gênica, de biomarcadores e em múltiplos níveis genéticos e epigenéticos complica nossa compreensão das vias ontogênicas e potencialmente prejudica a validação de biomarcadores através do viés amostral de tumores⁷. A composição clonal de tumores, sua evolução

molecular e sua relação com a resposta e com a resistência de drogas são um desafio para o uso de terapias-alvo na Oncologia de Precisão⁸. Esta heterogeneidade intratumoral e a diversidade de subclones provavelmente contribui para a resistência ao tratamento. Tal evolução ramificada de tumores do tipo darwiniano representa um desafio significativo, mas também pode oferecer *insights* sobre um direcionamento terapêutico mais refinado e personalizado. A identificação de eventos (mutações *driver*) no tronco evolutivo de um tumor, entendendo as alterações evolutivas de um tumor durante o tratamento e progressão, auxilia na identificação de mutações de resistência ou progressão⁹. Um tumor, portanto, pode não ser composto por um único clone dominante, mas conter múltiplos subclones coexistindo – com a implicação de que estes podem ser espacialmente separados ou misturados dentro da mesma biópsia. Além disso, a heterogeneidade existe ao longo da vida de um câncer, com padrões diferentes de alterações genéticas desde a iniciação até a metástase e recaída após cirurgia ou terapia¹⁰. Assim sendo, a análise molecular do tumor representa um problema clínico significativo, pois uma única biópsia pode não ser representativa da composição genética do câncer e uma única biópsia de em um único momento pode não ser mais suficiente para uma visão geral do genoma do tumor¹¹.

Abordagens longitudinais de amostragem de tumores serão essenciais para decifrar o impacto da heterogeneidade tumoral na evolução do câncer, e isso exigiu o desenvolvimento de métodos minimamente invasivos para obter o perfil dos genomas tumorais¹². Vários estudos, como por exemplo em câncer de pulmão, estão utilizando tanto o tumor sólido quanto amostras de sangue para analisar o DNA circulante (biópsia líquida), colhidas ao longo da doença para detecção de mutações que conferem resistência ao tratamento-alvo, assim como a detecção de doença residual mínima^{13,14}.

A Oncologia de Precisão tem como definição o tratamento individualizado a cada paciente oncológico, aplicando uma análise molecular, celular e funcional abrangente dos tumores. Sabemos agora que as propriedades biológicas diferem muito, não somente entre os tumores, mas também de paciente para paciente. Nos últimos anos, avanços biotecnológicos levaram à identificação de características biológicas complexas e únicas associadas à carcinogênese¹⁵. Perfis de DNA de tumores, marcadores imunológicos e análises proteômicas e de RNA estão sendo utilizados para identificar essas características e para otimização da terapia anticancerígena em pacientes de uma forma individual e precisa nos pacientes oncológicos. Nos últimos anos, testes moleculares de Medicina de Precisão foram desenvolvidos especificamente para o paciente oncológico. A maioria desses ensaios demonstrou que a terapia combinada está associada a melhores desfechos em comparação com a terapia não combinada entre tipos de tumores e em cânceres específicos. Para melhorar a

implementação da Medicina de Precisão, essa abordagem está sendo aplicada precocemente no curso da doença, utilizando perfis genômicos completos do tumor para o acesso a uma terapia precisa e eficaz compatível¹⁶.

A evolução das análises do genoma dos tumores através de Painéis Gênicos por Sequenciamento de Próxima Geração (NGS)¹⁷, Sequenciamento Completo do Exoma (WES) e Sequenciamento Completo do Genoma (WGS)^{18,19} visam orientar os oncologistas no tratamento com terapias-alvo, porém apresentam imensos desafios à prática clínica devido à complexidade da interpretação dos resultados. Em relação à qualidade dessas análises, os principais fatores a considerar incluem validade dos biomarcadores e das técnicas utilizadas, sensibilidade e especificidade dos testes, *pipelines* de Bioinformática e a tarefa desafiadora de integrar e interpretar o volume cada vez maior e complexo dos dados obtidos¹⁵. Consequentemente, os ensaios clínicos evoluíram, a partir de estudos focados em um tumor com um gene mutado para um *design* inovador adaptado a um perfil de biomarcadores, com o objetivo de melhorar os resultados do tratamento²⁰.

Atualmente, para superar a complexidade da biologia tumoral, estão sendo considerados ensaios clínicos com combinações de terapia direcionada a genes envolvidos na resposta imune (por exemplo, bloqueio de ponto de verificação, vacinas personalizadas e/ou receptor de antígeno quimérico T-cells)²¹, terapia hormonal²², quimioterapia e/ou novos agentes²³. Esses estudos devem visar mudanças dinâmicas nas anormalidades biológicas tumorais, eliminando doenças residuais mínimas e erradicando subclones tumorais que conferem resistência ao tratamento. A curadoria e a expansão de dados do mundo real, facilitadas pelo uso de recursos avançados de processamento de dados de computador, podem contribuir para a validação de informações para prever novas aplicações de medicamentos.

O manejo clínico que reconhece a natureza em evolução do genoma tumoral será necessário para melhorar o resultado do paciente. Nos próximos capítulos, abordaremos com detalhes os desafios e as oportunidades para acelerar a implementação da Oncologia de Precisão no tratamento do câncer.

Referências

1. Ikeda T, Jinno H, Kitajima M. The evolution of primary chemotherapy in breast cancer treatment. *Breast Cancer*. 2004;11(2):148-55.
2. Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):2.
3. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012 Jul 9;10:85.
4. Hudson TJ, Anderson W, Artez A et al; International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010 Apr 15;464(7291):993-8.
5. Cline MS, Craft B, Swatloski T et al. Exploring TCGA pan-cancer data at the UCSC cancer genomics browser. *Sci Rep*. 2013 Oct 2;3:2652.

6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):883-92.
7. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discov*. 2018;8(11):1390-403.
8. Quintanal-Villalonga Á, Chan JM, Yu HA et al. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(6):360-71.
9. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):795-801.
10. Mader S, Pantel K. Liquid biopsy: current status and future perspectives. *Oncol Res Treat*. 2017;40(7-8):404-8.
11. Gorges K, Wiltfang L, Gorges TM et al. Intra-patient heterogeneity of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in blood of melanoma patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 29;11(11):1685.
12. Nikolaev S, Lemmens L, Koessler T et al. Circulating tumoral DNA: preanalytical validation and quality control in a diagnostic laboratory. *Anal Biochem*. 2018;542:34-9.
13. Yamada T, Matsuda A, Koizumi M et al. Liquid biopsy for the management of patients with colorectal cancer. *Digestion*. 2019;99(1):39-45.
14. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease – latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(7):409-24.
15. Chae YK, Pan AP, Davis AA et al. Path toward Precision Oncology: review of targeted therapy studies and tools to aid in defining “actionability” of a molecular lesion and patient management support. *Mol Cancer Ther*. 2017 Dec;16(12):2645-55.
16. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017 Jun;23(6):703-13.
17. Xie J, Lu X, Wu X et al. Capture-based next-generation sequencing reveals multiple actionable mutations in cancer patients failed in traditional testing. *Mol Genet genomic Med*. 2016 May;4(3):262-72.
18. Beltran H, Eng K, Mosquera JM et al. Whole-exome sequencing of metastatic cancer and biomarkers of treatment response. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):466-74.
19. Gorges TM, Riethdorf S, von Ahnen O et al. Heterogeneous PSMA expression on circulating tumor cells: a potential basis for stratification and monitoring of PSMA-directed therapies in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Jun 7;7(23):34930-41.
20. Brown NA, Elenitoba-Johnson KSJ. Enabling Precision Oncology through precision diagnostics. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:97-121.
21. Patel M, Kato SM, Kurzrock R. Molecular tumor boards: realizing Precision Oncology therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):206-9.
22. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1700-6.
23. Tellez-Gabriel M, Heymann M-F, Heymann D. Circulating tumor cells as a tool for assessing tumor heterogeneity. *Theranostics*. 2019;9(16):4580-94.

CAPÍTULO 1

ONCOLOGIA DE PRECISÃO E DEFEITOS NO REPARO DE DNA

Edaise M. da Silva

Departamento de Patologia do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova Iorque, Estados Unidos

Thais Basili

Departamento de Patologia do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova Iorque, Estados Unidos

Jorge S. Reis-Filho

Departamento de Patologia do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova Iorque, Estados Unidos

Introdução

Síntese de DNA e possíveis danos

Os processos de síntese e replicação do DNA são fundamentais tanto para o material genético nuclear quanto para o mitocondrial nos diferentes tipos celulares. Durante a divisão celular, com o objetivo de manter a estabilidade e integridade do genoma, a informação genética é relativamente fielmente duplicada e distribuída de maneira semiconservativa entre as células filhas. As duas moléculas de DNA resultantes deste processo replicativo semiconservativo são constituídas por uma fita molde pertencente à molécula original e uma fita nova recém sintetizada. Esse processo molecular deve ocorrer de maneira coordenada com outros processos no núcleo com o objetivo de evitar defeitos na replicação do DNA^{1,2}, e pode ser dividido em:

Iniciação – Nesta etapa, regiões conhecidas como origem de replicação servem como sítios de ligação para os fatores iniciais da duplicação e recrutamento da maquinaria de síntese do DNA. Após a formação de “bolhas” de replicação, enzimas helicases atuam na separação das duas fitas de DNA, formando uma forquilha de replicação em formato de Y, em que proteínas ligantes ao DNA de cadeia simples mantêm a forquilha aberta para que a formação da fita complementar possa ser iniciada^{2,3};

Elongamento – Uma vez que a forquilha de replicação é formada, enzimas DNA polimerase caminham ao longo das fitas de DNA, conhecidas como fita molde. Durante esse processo, nucleotídeos presentes livremente no núcleo são incorporados de maneira complementar à fita molde. Ambas as fitas do DNA são sintetizadas juntas na forquilha de replicação, com orientação antiparalela. Essa nova cadeia é formada inicialmente por uma porção de RNA, denominada de oligonucleotídeo iniciador^{2,3};

Término – Ao final desse processo, quando chegam ao final da forquilha de replicação, enzimas DNA ligase são responsáveis por ligar os fragmentos gerados, formando uma fita única de DNA. A partir desse momento, encontram-se duas moléculas de DNA, exatamente iguais em relação à sequência de nucleotídeos, sendo que essas moléculas são constituídas por uma fita antiga, pertencente à molécula original, e uma fita recém-sintetizada^{2,3}.

As células são continuamente expostas a uma série de fatores que podem abalar a integridade da informação genética. A molécula de DNA é intrinsecamente reativa e altamente suscetível a modificações químicas por agentes endógenos e exógenos. Em sua maioria, os fatores endógenos são resultado da natureza

quimicamente ativa da molécula de DNA, causando danos espontâneos, como erros de replicação, alterações químicas espontâneas e reações com subprodutos da atividade metabólica, como espécies reativas de oxigênio, hidrólise, desaminação, alquilação e oxidação. Já os agentes exógenos podem ser de natureza física, como as radiações ultravioleta e ionizante; ambiental, como frio ou calor extremos, hipóxia e estresse oxidativo; e química e biológica, abrangendo toxinas, agentes químicos incluindo quimioterápicos e infecções por vírus^{4,5}.

Através de diferentes mecanismos, os fatores endógenos ou exógenos podem causar a substituição, alteração ou danificação das bases do DNA, modificações químicas, erros de pareamento, ligações cruzadas e danos de quebra. De maneira geral, os danos de quebra sofridos pelo DNA podem ser classificados de acordo com a ocorrência em uma única fita, ou fita simples, ou em ambas as fitas do DNA, ou dupla-fita. Os danos de quebra em fita simples ocorrem com maior frequência, enquanto os danos em dupla-fita resultam em um potencial maior de comprometimento da instabilidade genômica⁵.

Para garantir a preservação da integridade genômica, existe uma complexa estrutura de mecanismos celulares responsáveis por detectar, evitar e corrigir os danos ao material genético. Esses mecanismos envolvem ativação de pontos de checagem ao longo do ciclo celular para que seja possível a detecção, a prevenção, a remoção e a restauração do DNA, modificações no perfil transcricional que possam ser benéficas para a célula, processos de tolerância ao dano no DNA e apoptose ou morte celular programada para eliminação de células gravemente danificadas ou desreguladas, caso a correção não seja possível^{5,6}.

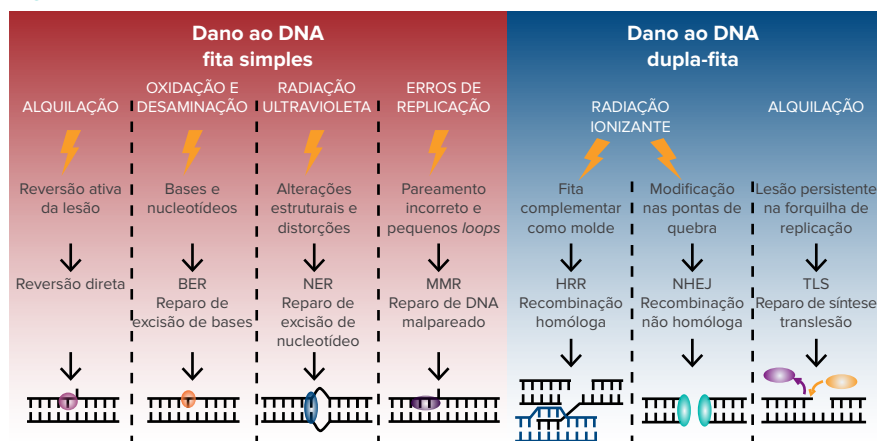
Resposta ao dano no DNA

Os mecanismos de reparo ao dano de DNA detectam alterações no DNA e estresse replicativo através de uma rede complexa de ferramentas na manutenção da integridade genômica e na preservação das funções fundamentais das células. Por meio de diferentes cascatas de sinalização, os mecanismos de reparo de DNA culminam na regulação e na parada do ciclo celular e no recrutamento de enzimas de reparo apropriadas a fim de proteger o genoma da célula. Caso o DNA tenha sido reparado de maneira bem-sucedida, a replicação é reiniciada e as células retomam a progressão do ciclo celular. Caso contrário, a resposta ao dano do DNA (em Inglês, *DNA damage response* ou DDR) sinaliza para que a célula entre em processo de senescência ou apoptose^{7,8}.

O reparo de DNA ocorre em quatro etapas básicas: detecção do defeito no DNA, processamento de extremidades danificadas, reparo do dano e, por fim, ligação. Nos casos de danos em fita simples, o processo de detecção é iniciado pela enzima PARP1, seguida pelo complexo XRCC1, responsável por estabilizar

o complexo enzimático que atuará nas etapas consecutivas. Já quando o defeito é em dupla-fita, o complexo MRN é responsável pela detecção do erro e recrutamento das proteínas ATM e ATR, que têm como funções a sinalização e a ativação do mecanismo de ponto de checagem, que interrompe o ciclo celular para correção do dano. Existem diversos mecanismos para detectar e corrigir os diferentes tipos de danos no DNA que podem ocorrer em fita simples ou dupla-fita^{5,7}. De maneira geral, esses mecanismos podem ser divididos em:

Figura 1. Danos ao DNA



Fatores endógenos e exógenos podem causar danos ao DNA em fita simples ou dupla-fita. Esses danos podem impactar o DNA de diferentes formas. Para cada tipo de lesão, existe um mecanismo específico de reparo do dano ao DNA. *Figura adaptada de Sharma, Lewis⁴.*

• Reparos em fita simples

Reversão direta

Corrige lesões simples causadas majoritariamente por agentes alquilantes através da reversão ativa da lesão, sem remoção da base danificada através da ação de enzimas de reversão AGT, MGMT e AlkB^{5,9}.

Reparo de excisão de bases (*base excision repair* – BER)

Quando uma ou poucas bases do DNA são quimicamente alteradas, como, por exemplo, por oxidação ou desaminação, mas não causam alteração significativa na estrutura do DNA, as enzimas APE1 ou DNA glicosilases, como NEIL1, NEIL2, NEIL3, OGG1 e NTH1, são responsáveis pelo reconhecimento e pela remoção das bases comprometidas, enquanto a correção é executada por um complexo formado por XRCC1 e DNA polimerases e ligases, como POLB, LIG1 e LIG3, ou por componentes dependentes do recrutamento por PARP1^{7,10}.

Reparo de excisão de nucleotídeo (*nucleotide excision repair* – NER)

O reparo do tipo NER é o único mecanismo capaz de reconhecer e corrigir lesões causadas por radiações UV. Nesse tipo de lesão, um ou poucos nucleotídeos são danificados de forma a causar alterações estruturais e distorções no DNA. As proteínas sensoras XPC, DDB1 e DDB2 ou TCR detectam o erro e ativam esse mecanismo de reparo. Entre as mais de 30 proteínas envolvidas nesse processo, estão XPA, XPG, CSA, CSB, HERC2^{11,12}.

Reparo de pareamento errôneo (*mismatch repair* – MMR)

Nesse mecanismo, o reconhecimento da lesão é feito através de complexos compostos por MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS2, PCNA e EXO1 combinados em heterodímeros. Esses heterodímeros interagem entre si para regular o reconhecimento, clivagem e correção do pareamento incorretos de bases, inserções e deleções e pequenos *loops* frequentemente encontrados em sequências repetitivas de DNA, comumente resultado de erros nos processos de replicação e recombinação^{7,13}.

• Reparos em dupla-fita

Recombinação homóloga (*homologous recombination DNA repair* – HRR)

O reconhecimento da quebra envolve as proteínas ATM e ATR, seguidas por CHK2 e BRCA1, que sinalizam e recrutam os demais componentes, incluindo BRAC2, RAD50, RAD51, BARD1, BRIP1, MRE11A e PALB2. Esse método se baseia na cromátide complementar como modelo à disposição para estabelecer um reparo de alta fidelidade. Devido a isso, é considerado um dos mecanismos menos propensos a erro^{14,15}.

Recombinação não homóloga (*non-homologous end joining* – NHEJ)

O complexo DNA-PK, composto por DNAPKcs e Ku – um heterodímero formado por XRCC6 e XRCC5 –, inicia esse mecanismo, que pode ser dependente ou independente da ativação de TP53. XRCC4, XLF, DNA ligase IV são, entre outros, membros dessa via de reparo, que é mais suscetível a erros, tendo em vista a ausência de uma fita complementar que pode levar à perda de informação genética. Entretanto, esse mecanismo é comum e envolve modificações nas pontas de quebra para que sejam compatíveis e consequentemente reconectadas^{16,17}.

Reparo de síntese translesão (*translesion synthesis* – TLS)

Na presença de uma lesão não reparada, o complexo contendo a DNA polimerase fica retido e as polimerases especializadas Pol ζ, Pol ι, Pol η e Pol κ assumem o processo para corrigir a lesão no trecho de DNA danificado através de interações envolvendo REV1, REV3, REV7, PCNA, RAD18 e RAD6. A síntese de translesão também é considerada um mecanismo de tolerância do dano ao DNA^{18,19}.

O DNA mitocondrial (mtDNA – *mitochondrial DNA*) apresenta os mesmos mecanismos de reparo, com exceção do NER, para manter a integridade genética, proteger contra modificações oxidativas e promover a sobrevivência celular da mitocôndria, fundamental para a manutenção da homeostase celular²⁰.

Defeitos nos mecanismos de reparo do DNA

Ao longo da vida, o DNA sofre danos constantes por diferentes processos endógenos e exógenos, e o repertório de alterações genômicas adquiridas depende do sucesso e da ação dos mecanismos de reparo em corrigir os defeitos no DNA. Os sistemas de reparo do DNA, em conjunto com mecanismos de tolerância ao dano, checagem de ciclo celular e eventualmente apoptose, funcionam de maneira orquestrada para reduzir as consequências dos defeitos no DNA. A mutagênese é um processo essencial para transmissão da informação genética, variabilidade e evolução dos organismos. Entretanto, determinadas alterações em genes envolvidos nas vias de reparo do DNA podem impactar de maneira significativa no processo de envelhecimento e no desenvolvimento de diversas doenças e síndromes, como ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi e síndrome de Li-Fraumeni. Esta última é caracterizada por mutações em *TP53*, um gene supressor de tumor que modula diferentes fases dos pontos de checagem e ainda confere predisposição ao câncer^{4,21,22}.

As mutações nos genes envolvidos nas vias de reparo do DNA e consequente deficiência desses mecanismos culminam em uma instabilidade genômica – que é considerada uma das características marcantes do câncer. A transformação maligna, o desenvolvimento e o crescimento de tumores em decorrência de alterações na expressão de oncogenes e genes supressores de tumor faz com que, comparadas a células normais, as células tumorais comumente apresentem um repertório reduzido de vias de reparo e sinalização de dano no DNA. Devido à redução no repertório de vias de reparo, as células tumorais estão mais expostas ao estresse replicativo e ao acúmulo de dano ao DNA. Entretanto, isso também possibilita com que essas células sejam mais suscetíveis à inibição de vias de reparo. Outros fatores também podem contribuir para a deficiência nas vias de reparo. O microambiente tumoral, caracterizado por deficiência nutricional, baixo pH e hipóxia, pode inibir o mecanismo de reparo de pareamento errôneo (MMR), através da alteração na expressão de um membro da via como MLH1, promovendo a instabilidade genômica e a progressão tumoral. A hipóxia resultante do microambiente tumoral também inibe RAD51, integrante do reparo por recombinação homóloga (HRR). Além disso, as abordagens terapêuticas convencionais, como radiação ionizante e quimioterapia, também podem desregular o reparo do DNA, favorecendo a hiper-sensitividade ou a resistência ao tratamento^{9,23-25}.

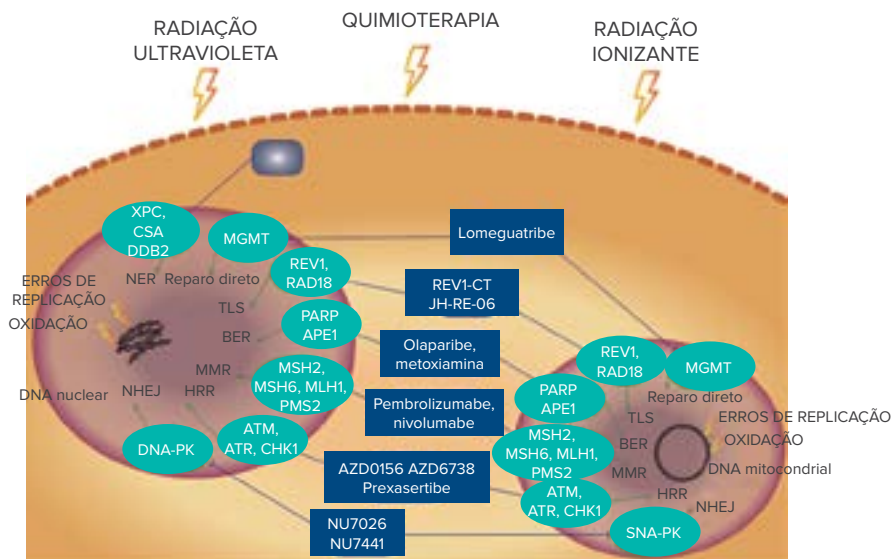
Alterações em importantes genes envolvidos nos mecanismos de reparo de DNA, como MGMT, BRCA1, BRCA2, BLM, FANCA, TP53, RAD51C e MSH2, vêm demonstrando a importância dessas vias, tanto do ponto de vista do risco no desenvolvimento do câncer, como do ponto de vista terapêutico. A diminuição na eficiência de proteção do genoma impacta no acúmulo de mutações oncogênicas e consequentemente podem ser um fator determinante na predisposição, suscetibilidade e desenvolvimento do câncer, bem como impactar na progressão da doença e na resposta ao tratamento. Um dos atuais esforços na pesquisa oncológica é a identificação de alterações genéticas específicas em genes das vias de reparo que sejam passíveis de intervenções terapêuticas direcionadas, com o objetivo final de erradicar seletivamente as células cancerosas, poupando o tecido saudável. Pesquisadores utilizam diferentes técnicas de estudo em larga escala e de análise de bioinformática associadas a ensaios funcionais para distinguir e estudar alterações em genes do reparo ao DNA, de forma que possam ser alvo de novas abordagens terapêuticas por meio do uso de inibidores específicos através do princípio da letalidade sintética²⁶⁻²⁸.

As deficiências dos processos de reparo podem gerar assinaturas mutacionais, como a instabilidade de sequências curtas repetidas em *tandem* (*short tandem repeats* – STR) associadas à inativação ou ao silenciamento do mecanismo de reparo de pareamento errôneo (MMR) no câncer colorretal, endometrial ou de ovário. A restauração da compatibilidade de bases normalmente requer a ação das enzimas DNA polimerase. Entretanto, alterações nas polimerases POLE e POLD1 estão associadas a tumores com genomas ultramutados, os quais contêm muitos neoantígenos^{29,30}.

Vias de reparo de DNA como terapia-alvo

Para manutenção da integridade genômica, alterações estruturais do DNA causadas por lesões ou pelo bloqueio da replicação precisam ser detectadas e reparadas corretamente. Nesse contexto, ocorre a ativação de uma via de transdução de sinal que detecta o dano no DNA e o estresse replicativo, gerando a resposta ao dano de DNA (DDR, *DNA damage response*). Através de uma cascata de sinalização, a DDR coordena a parada do ciclo celular e o recrutamento de enzimas da via de reparo para proteger a célula. Uma vez que o DNA tenha sido reparado e a replicação reiniciada, as células retomam a progressão do ciclo celular. As lesões não reparadas no DNA podem causar mutações, bloqueio do sistema de replicação e transcrição, conduzindo à sinalização da DDR para a senescência ou apoptose da célula (figura 2). A maioria dos agentes utilizados no tratamento do câncer, incluindo radioterapia e quimioterapia, induzem morte celular ao causar danos no DNA direta ou indiretamente. Contudo, a eficácia desses tratamentos pode ser influenciada pela capacidade das células de reparar tais danos, podendo frequentemente levar à resistência tumoral.

Figura 2. Resposta ao dano no DNA



O dano ao DNA é causado por fatores exógenos, como quimioterapia e radiação ultravioleta e ionizante, e fatores endógenos, como erros de replicação e oxidação. As vias de reparo ao dano no DNA nuclear e mitocondrial incluem: reparo direto, síntese translesão (TLS), reparo de excisão de bases (BER), reparo de pareamento errôneo (MMR), recombinação homóloga (HRR), recombinação não homóloga (NHEJ) e reparo de excisão de nucleotídeo (NER), sendo este último um mecanismo exclusivo de reparo ao DNA presente no núcleo. O uso de inibidores (em azul) específicos para elementos alvos de cada uma dessas vias (em verde) possibilita a inibição de vias de reparo correspondentes.

Figura adaptada de Li, Guan⁹.

Mutações nos genes supressores de tumores BRCA1 e BRCA2, que em condições normais atuam no reparo do DNA para a manutenção da estabilidade genética nas células, podem tornar as células mais suscetíveis à transformação neoplásica. Neste contexto, as enzimas poli (ADP) ribose polimerase (*poly ADP ribose polymerase* – PARP) constituem um alvo interessante, dado o seu papel no reparo de quebras simples do DNA por BER. Inibição ou bloqueio da PARP1 resulta na transformação de quebras simples do DNA em quebras duplas durante a divisão celular. Em células com reparo de DNA por recombinação homóloga competente, essas quebras duplas são reparadas de forma fidedigna. Contudo, em células que não têm BRCA1, BRCA2 ou recombinação homóloga competente, essas quebras duplas são reparadas por mecanismos que levam a erros mais grosseiros do DNA e eventualmente morte celular por catástrofe mitótica. Abordagens terapêuticas utilizando o conceito da letalidade sintética têm demonstrado a eficiência clínica do uso de inibidores de PARP em portadores de mutações em BRCA1 ou BRCA2. Assim, o desenvolvimento e a utilização de inibidores das vias de reparo como estratégia terapêutica têm

sido explorados em diversos estudos clínicos (tabelas 1 e 2). Além das possibilidades oferecidas pelo mecanismo de letalidade sintética, defeitos em reparo do DNA também podem constituir biomarcadores para o uso de imunoterapia. Por exemplo, no caso de tumores metastáticos com defeitos no reparo de pareamento errôneo e/ou instabilidade de microssatélites, o pembrolizumabe foi aprovado como nova opção terapêutica, independentemente do tipo de tumor ou do sítio de origem inicial^{31,32}.

Tabela 1. Inibidores das vias de reparo como estratégia terapêutica (fita simples)

Mecanismo de reparo do DNA	Proteína-alvo	Inibidor	Ensaios clínicos	Fases dos ensaios clínicos	Modelo de tumor
Danos ao DNA em fita simples – SSB					
BER	PARP1 e PARP2	Olaparibe (AZD-2281)	NCT03786796 NCT04515836 NCT03367689 NCT03448718 NCT03205761 NCT02533765 NCT02338622 NCT03109080 NCT03286842 NCT02476968	II; III; IV	Câncer de mama metastático; Câncer urotelial metastático; Mesotelioma; Carcinoma renal metastático
		Niraparibe	NCT03497429 NCT04080284 NCT03891615 NCT03601923 NCT04235101 NCT04235101	I; II; III	Tumor sólido avançado; Carcinoma seroso uterino; Câncer de pulmão avançado; Câncer pancreático; Câncer de ovário
		Talazoparibe	NCT01286987 NCT03974217 NCT04550494 NCT03901469	I; II; III	Câncer de pulmão de pequenas células; Câncer de mama; Câncer de ovário; Leucemia
		Veliparibe (ABT-888)	NCT01908478 NCT02723864 NCT03581292 NCT01009788 NCT02860819 NCT01434316	I; II	Tumor sólido refratário; Câncer de pâncreas; Glioma; Câncer de mama metastático; Câncer de célula germinativa testicular refratário
		Rucaparibe	NCT03521037 NCT03533946 NCT04179396 NCT03824704 NCT04171700	I; II	Tumor sólido avançado; Câncer de próstata; Câncer de ovário seroso de alto grau ou endometrial
		2X-121	NCT03562832	II	Câncer de mama metastático
	APE1	Metoxiamina (TRC102)	NCT01851369 NCT02535312 NCT02535325	I; II	Tumor sólido e linfoma em recidiva; mesotelioma; Câncer de pulmão de não pequenas células
	APE1 e Ref-1	APX3330 (E3330)	NCT03375086	I	Tumor sólido avançado
NER					
MMR					

Tabela 2. Inibidores das vias de reparo como estratégia terapêutica (dupla-fita)

Mecanismo de reparo do DNA	Proteína-alvo	Inibidor	Ensaio clínico	Fases dos ensaios clínicos	Modelo de tumor
Danos ao DNA em dupla-fita – DSBs					
HRR	ATM	AZD0156	NCT02588105	I	Tumor sólido avançado
		AZD1390	NCT03423628 NCT04550104	I	Câncer de cérebro; Câncer de pulmão de não pequenas células
	ATR	Ceralasertibe (AZD6738)	NCT04298008 NCT03770429 NCT04361825 NCT03682289 NCT02630199 NCT03462342 NCT03878095	I ; II	Tumor sólido avançado; Câncer de vesícula biliar; Leucemia; Síndrome mielodisplásica; Câncer de pulmão de pequenas células; Carcinoma renal de células claras; Câncer de pâncreas; Câncer refratário; Câncer de ovário recorrente; Tumores com mutações em IDH1 e IDH2
		VE-822 (VX-970, M6620, berzosertibe)	NCT03718091 NCT02487095 NCT02723864 NCT03896503 NCT02567409	I; II	Tumor sólido; Osteossarcoma; Leiomiossarcoma; Câncer de pulmão de pequenas células; Carcinoma de células pequenas extrapulmonares; Tumor sólido refratário; Câncer urotelial metastático
	CHK1	Prexasertibe	NCT04032080 NCT02808650 NCT04095221 NCT03414047 NCT03057145	II	Tumor sólido avançado, recorrente ou refratário; Câncer de mama triplo-negativo; Tumor desmoplásico de células redondas pequenas; Rbdomiossarcoma; Câncer de ovário refratário ou platinorresistente
		MK-8776	NCT00907517	I	Leucemia aguda
		SRA737	NCT02797977	I ; II	Tumor sólido avançado
	WEE1	Adavosertibe (AZD1775)	NCT04590248 NCT04462952 NCT01849146	I ; II	Tumor sólido avançado, recorrente ou recidivo; Carcinoma seroso uterino; Glioblastoma
NHEJ	DNA-PK	MSC2490484A (M3814)	NCT03724890 NCT02516813 NCT03770689 NCT02644278	I ; II	Tumor sólido avançado; Câncer colorretal
		VX-984	NCT02644278	I	Tumor sólido avançado
	DNA-PK e mTor	CC-115	NCT01353625	I	Tumor sólido avançado; Neoplasias hematológicas

O-6-metil-guanina metiltransferase (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase – MGMT)

O papel da proteína codificada pelo gene de reparo *MGMT* (O-6-metil-guanina metiltransferase) consiste em remover adutos de alquila da posição O6 da guanina, protegendo as células contra efeitos mutagênicos. Contudo, esse efeito protetor pode diminuir os efeitos citotóxicos dos agentes alquilantes e desempenhar papel importante na resistência ao tratamento quimioterápico utilizando esses agentes^{33,34}.

A O-6-metil-guanina metiltransferase é responsável pelo reparo direto de lesões causadas por agentes alquilantes, incluindo a temozolomida (TMZ), a qual tem sido utilizada no tratamento de glioblastoma e gliomas de baixo grau. Entretanto, a metilação do promotor do *MGMT* previne a síntese dessa enzima e, conseqüentemente, aumenta a sensibilidade das células neoplásicas aos efeitos citotóxicos induzidos pelos agentes alquilantes.

O silenciamento epigenético do gene *MGMT* por metilação tem valor prognóstico e preditivo de benefícios no tratamento quimioterápico de glioblastoma³⁵⁻³⁸ e gliomas de baixo grau³⁹. Estudos avaliando o status de *MGMT* como indicador de resposta biológica ao tratamento com agentes alquilantes demonstraram que pacientes com neoplasias neuroendócrinas apresentando metilação ou baixa expressão de *MGMT* alcançaram resposta objetiva (*objective response rate* – ORR) mais elevada em relação aos pacientes sem metilação ou altos níveis de expressão de *MGMT* (OR: 5,0; IC de 95%: 3,04-8,22; $p < 0,001$)⁴⁰. Porém, em câncer de pulmão de não pequenas células⁴¹, melanoma⁴² e gliomas de alto grau, os resultados foram controversos. Estudos recentes demonstraram que a resistência aos agentes alquilantes mediada por *MGMT* é dependente da enzima de reparo PARP, sugerindo que a estratificação de pacientes de acordo com o status do *MGMT* pode trazer benefício no tratamento usando a temozolomida com inibidores de PARP (PARPi)^{43,44}.

Inibidores de PARP (*inhibitors of the enzyme poly ADP ribose polymerase* – PARPi)

PARP é uma família de proteínas envolvidas em vários processos celulares, como estabilidade genômica, morte celular programada e reparo de DNA. Dentre as mais conhecidas estão a PARP1 e PARP2, as quais têm papel fundamental na resposta ao dano de DNA. A função catalítica dessas enzimas é ativada ao detectarem e se ligarem à região danificada, tais como de quebra de fita simples (SSB), quebra de dupla-fita (DSBs) ou forquilhas de replicação paradas, ativando mecanismos das vias de reparo BER, HR e MMEJ⁴⁵. Em condições

normais, após o recrutamento de uma série de efetores envolvidos nessas vias, a PARP se solta do DNA e volta ao seu estado inativo. O aumento da atividade de PARP é um dos mecanismos utilizados pelas células tumorais para escapar da apoptose causada pela ação de agentes quimioterápicos.

O uso de medicamento com ação inibidora dessas enzimas (PARPi) inibe a atividade catalítica e impede que a PARP se solte do DNA danificado, bloqueando o reparo de SSBs e levando ao acúmulo das DSBs, ou mesmo provocando o colapso da forquilha de replicação (o que subsequentemente resulta em um DSB). A presença do complexo PARP-DNA interfere na replicação do DNA e esse tipo de dano requer ativação da via de reparo HR. Entretanto, células com deficiências nessa via, incluindo alterações em genes como BRCA1 e o BRCA2, não podem reparar o dano no DNA quando a atividade da PARP está inibida e ambas as vias de reparo BER e HR estão inoperantes. Nesses tumores, outras vias de reparo menos efetivas e mais propensas a erro, como NHEJ ou alt-NHEJ, poderiam ser ativadas, causando instabilidade genômica, alterações cromossômicas e subsequentemente morte celular⁴⁶. Dois estudos publicados em 2005 demonstraram que células com BRCA1 ou BRCA2 deficientes apresentaram alta sensibilidade a PARPi em relação às células-controle^{6,47}, sugerindo que os PARPi poderiam atacar especificamente células deficientes em recombinação homóloga dependente de BRCA1 ou BRC.

Defeitos na via de recombinação homóloga (*homologous recombination deficiency* – HRD) não se limitam às mutações de BRCA1 e BRCA2, mas podem incluir outros mecanismos de instabilidade genética, tais como mutações somáticas e germinativas, além de modificações epigenéticas em outros genes envolvidos na via de recombinação homóloga (incluindo PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C e RAD51D)^{48,49}.

Os efeitos da HRD no genoma podem ser avaliados através dos escores da perda de heterozigotidade (*loss of heterozygosity* – LOH), desequilíbrio alélico telomérico (*telomeric allelic imbalance* – TAI) e transição de estado de grande escala (*large scale transition* – LST), os quais podem ser utilizados como marcadores da via de reparo deficiente e de sensibilidade às terapias-alvo^{28,50,51}. Tumores deficientes em BRCA1 e BRCA2 tendem a ter alta instabilidade genômica, e apresentam assinatura mutacional 3, a qual está associada à deficiência de recombinação homóloga^{52,53}.

O olaparibe foi o primeiro inibidor de PARP a receber aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para tratamento de manutenção, como monoterapia ou em combinação com o bevacizumabe, para pacientes diagnosticados com câncer de ovário e portadores de mutações em BRCA. O uso do olaparibe foi inicialmente avaliado em um estudo clínico (SOLO-1), mostrando a associação da atividade antitumoral com a presença de mutações em BRCA1 e BRCA2⁵⁴. O estudo SOLO-1 (NCT01844986), de fase III, randomizado e

multicêntrico, avaliou o tratamento de manutenção com olaparibe ou placebo em 391 pacientes portadores de câncer avançado de ovário com mutação em BRCA1, em BRCA2 ou em ambos, tenham apresentado resposta ao tratamento inicial com quimioterapia baseada em platina⁵⁵. Os pacientes foram randomizados (2:1) para receberem olaparibe (300mg ao dia) ou placebo em um período de até dois anos ou progressão da doença. Com um seguimento mediano de 41 meses, o objetivo primário do estudo foi atingido, demonstrando benefício estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão em favor do tratamento com o inibidor da PARP (HR: 0,30; IC de 95%: 0,23-0,41; $p < 0,001$). O estudo SOLO-1 mostrou resultados surpreendentes em aumento de sobrevida livre de progressão, de aproximadamente três anos quando comparado ao placebo, e reforçou a importância da avaliação do status da mutação do gene BRCA ao diagnóstico das pacientes com câncer de ovário, independentemente de história familiar.

Três estudos clínicos de fase III randomizados – NOVA/ENGOT-OV16 (NCT01847274), SOLO-2/ENGOT-OV21 (NCT01874353) e ARIEL4 (NCT02855944) – demonstraram benefício do uso de niraparibe, olaparibe e rucaparibe como terapia de manutenção para pacientes com câncer de ovário recidivado sensíveis à platina, e relataram aumento acentuado da sobrevida livre de progressão da doença em comparação com placebo, ao receberem tratamento com PARPi⁵⁶⁻⁵⁹. Outros três estudos clínicos de fase III com importantes implicações na prática clínica – PAOLA-1/ENGOT-OV25 (NCT02477644), PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016), e o estudo VELIA/GOG-3005 (NCT02470585) avaliaram o uso de PARPi no tratamento de câncer de ovário de alto grau tipo seroso e/ou endometrióide após quimioterapia de primeira linha, independentemente da presença de mutação em BRCA. Os resultados observados nesses estudos demonstram que o uso de PARPi em primeira linha traz benefícios, consolidando os dados do estudo SOLO-1 e mostrando um grande impacto na sobrevida livre de progressão. O estudo PAOLA-1/ENGOT-OV25 (NCT02477644) avaliou a eficácia de PARPi (olaparibe) associado ao bevacizumabe (inibidor de angiogênese) como terapia de manutenção de primeira linha em pacientes com câncer de ovário. Um aumento da sobrevida livre de progressão da doença foi observado nas pacientes que receberam o tratamento, independentemente da presença de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 ou mutação de outros genes relacionados ao câncer de ovário. Porém, o benefício foi ainda maior em pacientes que apresentaram mutações nos genes da via de reparo⁶⁰. No estudo PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016), o uso de niraparibe em pacientes com câncer de ovário seroso avançado recém-diagnosticado aumentou significativamente a sobrevida livre de progressão. Semelhante ao resultado observado no estudo PAOLA-1, a sobrevida livre de progressão foi maior em pacientes

portadoras de mutações em genes de reparo⁶¹. O estudo VELIA/GOG-3005 (NCT02470585) avaliou a combinação do veliparibe, seguida ou não de manutenção com veliparibe em três grupos: quimioterapia em associação com placebo nas fases de tratamento e manutenção; quimioterapia com veliparibe e manutenção com placebo; e quimioterapia com veliparibe e manutenção com veliparibe. Este último grupo apresentou um ganho significativo na sobrevida livre de progressão em pacientes portadoras de mutações em genes de reparo⁶².

Estudos clínicos recentes em câncer de mama metastático e com mutações em BRCA demonstraram benefícios com o uso de PARPi (olaparibe e talazoparibe) além da quimioterapia. Entretanto, a resistência a PARPi é devido à mielossupressão e à combinação de PARPi com quimioterapia. O estudo clínico de fase III OlampiAD (NCT02000622) demonstrou que o uso de olaparibe em câncer de mama metastático com mutação germinativa em BRCA1 e BRCA2 levou ao aumento significativo na sobrevida livre de progressão, quando comparado ao tratamento padrão⁶³. Em outro estudo clínico de fase III (EMBRACA, NCT01945775) foi avaliado o uso do PARPi talazoribe *versus* tratamento de escolha para terapia de agente único com capecitabina, eribulina, gencitabina ou vinorelbina. Os resultados desse estudo mostraram que o tratamento com talazoribe demonstrou benefício na sobrevida livre de progressão (8,6 meses), comparado com a quimioterapia padrão (8,6 meses *versus* 5,6 meses; HR: 0,54; IC de 95%: 0,41-071; $p < 0,001$), além de apresentar uma redução de 46% no risco de progressão da doença em relação à quimioterapia padrão nas pacientes. O benefício do talazoribe foi observado em pacientes pré-selecionados, incluindo mulheres com câncer de mama triplo-negativo, portadoras de mutações germinativas em BRCA1 ou BRCA2, com ou sem histórico de metástase, e submetidas à quimioterapia citotóxica previamente⁶⁴. Deve-se enfatizar que, apesar de o aumento de sobrevida global pelos PARPi não ter sido demonstrado, a qualidade de vida dos pacientes demonstrou um aumento significativo em vários estudos; mais recentemente, na eficácia do olaparibe no contexto de pacientes com mutações germinativas do BRCA1 ou BRCA2 e carcinomas de mama positivos para o receptor de estrogênio e negativos para HER2 em estágio precoce, mas de alto risco. O ensaio clínico prospectivo de fase III OlympiA (NCT02032823) demonstrou que, nesses pacientes, terapia adjuvante com olaparibe depois do tratamento local ou depois de terapia neoadjuvante ou adjuvante está associada a uma sobrevida livre de doença e a uma sobrevida livre de doença metastática mais longas do que tratamento placebo⁶⁵. Esse estudo abre as portas para o uso de PARPi em pacientes com mutações de BRCA1 ou BRCA2 no contexto de terapia adjuvante sistêmica.

O estudo clínico randomizado, de fase III, POLO (NCT02184195) avaliou o uso do olaparibe como monoterapia de manutenção *versus* placebo no adenocarcinoma pancreático, após quimioterapia baseada em platina (FOLFIRINOX,

FOLFOX ou GEMOX) em pacientes com mutação germinativa em *BRCA*. Neste estudo, foram incluídos 154 pacientes com câncer pancreático avançado portadores de mutação germinativa no gene *BRCA* para receberem olaparibe ou placebo até a progressão da doença. Os resultados demonstraram que o uso de olaparibe reduziu em 47% o risco relativo de progressão de doença ou morte quando comparado ao placebo (HR: 0,53; IC de 95%: 0,35-0,82; $p=0,004$), e sobrevida livre de progressão de 7,4 meses contra 3,8 meses com o placebo. A taxa de resposta objetiva foi superior no grupo de pacientes tratados com olaparibe (23% *versus* 12%)⁶⁶. Outro estudo clínico de fase II (NCT03140670) mostrou benefício no uso de rucaparibe como terapia de manutenção em pacientes com câncer pancreático avançado e mutações (germinativas ou somáticas) em *BRCA1* ou *BRCA2* e *PALB2*, sensíveis ao tratamento com platina. A sobrevida livre de progressão foi de 59,5% (IC de 95%: 44,6-74,4) em seis meses e de 54,8% (IC de 95%: 39,7-69,9) em 12 meses. Pacientes com mutações germinativas em *BRCA2* (germinativas e somáticas) e *PALB2* (germinativas) apresentaram melhor taxa de resposta⁶⁷.

O estudo clínico randomizado, de fase III, PROfound (NCT02987543) avaliou o uso do PARPi olaparibe em comparação às opções padrões de enzalutamida e abiraterona, no tratamento do câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm). Os pacientes selecionados já haviam apresentado progressão da doença durante o tratamento com enzalutamida e abiraterona e apresentavam alguma alteração em pelo menos um dos 15 genes relacionados à via de HR (grupo A: pelo menos uma alteração em *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*; grupo B: alterações em qualquer dos genes: *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* ou *RAD54L*)⁶⁸. Recentemente, um estudo de fase II multicêntrico, aberto e randomizado TOPARP (*Trial of PARP Inhibition in Prostate Cancer*, NCT01682772), apresentado em duas fases, avaliou o uso de olaparibe em CPRCm. A primeira fase do estudo TOPARP-A incluiu 50 pacientes com CPRCm tratados previamente com outros agentes (docetaxel, abiraterona, enzalutamida e cabazitaxel), independentemente da presença de mutações. Esses pacientes foram tratados com olaparibe até a recorrência de progressão radiológica ou progressão clínica confirmada. A presença de aberrações nos genes de reparo (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *FANCA*, *PALB2*, *HDAC2* e *CHEK2*) foi identificada em 33% dos casos, sendo a maioria mutações em *BRCA2*⁶⁹. Esses pacientes apresentaram uma resposta mais significativa ao tratamento com olaparibe. Na fase TOPARP-B (NCT01682772), a atividade do olaparibe no câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) foi avaliada em portadores de aberrações (germinativas ou somáticas, monoalélica ou bialélica) nos genes de reparo do DNA⁷⁰. Noventa e oito desses pacientes foram randomizados em dois grupos e tratados aleatoriamente com diferentes doses de olaparibe (300mg e 400mg). Em ambos os grupos, alterações no gene

BRCA2 foram as mais prevalentes (mutações patogênicas ou deleções em homozigose), seguidas por alterações em ATM e CDK12. Pacientes portadores de mutações em BRCA1 e BRCA2 apresentaram melhor resposta e sobrevida livre de progressão comparados aos pacientes com mutações em outros genes. O uso de outros PARPi foi avaliado recentemente em estudos clínicos no tratamento de CPRCm. O estudo fase II GALAHAD (NCT02854436) avaliou o uso de niraparibe em pacientes com CPRCm portadores de mutações em BRCA1, BRCA2, ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1 e HDAC2, que haviam sido previamente tratados com quimioterapia baseada em taxano e inibidor de receptor androgênico de nova geração. Uma maior taxa de resposta objetiva foi observada em pacientes com mutações em BRCA e com doença mensurável em relação ao grupo com doença mensurável e sem mutações em BRCA (41% *versus* 9%), correspondendo a taxa de resposta de 63% *versus* 17%⁷¹.

O ensaio clínico de fase II TALAPRO-1 (NCT03148795) avaliou o uso de talazoparibe em pacientes com CPRCm após o tratamento quimioterápico com taxano e inibidor de receptor androgênico de segunda geração (enzalutamida e/ou abiraterona acetato e prednisona) em pacientes com CPRCm portadores de mutações em genes de reparo (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 e RAD51C). Nesse estudo, as mutações mais frequentes em BRCA2 eram germinativas e em homozigose, e as alterações em ATM, em sua maioria, somáticas e homozigóticas ou heterozigóticas. A taxa de resposta objetiva foi de 50% para os pacientes com mutação de BRCA1 e BRCA2 e de 7,1% para os que possuíam mutação de ATM, comparadas a 25,6% na população geral (IC de 95%: 13,5-41,2). A sobrevida livre de progressão baseada em achados radiográficos foi de 8,2 meses para os pacientes com mutação de BRCA1 e BRCA2 e de 3,5 meses para aqueles com mutação de ATM, comparadas a 5,6 meses para a população geral. Os resultados do uso de talazoparibe como monoterapia em pacientes com CPRCm apresentaram bom perfil de tolerância, principalmente em casos com mutação de BRCA1 e BRCA 2, mas não em pacientes com alterações da ATM.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

