

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS VARIANTES GENÉTICAS BRCA1/BRCA2 NO CANCRO DA MAMA

Trabalho submetido por
Manon Marie Annabelle Chambret
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS VARIANTES GENÉTICAS BRCA1/BRCA2 NO CANCRO DA MAMA

Trabalho submetido por
Manon Marie Annabelle Chambret
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Ana Clara Ribeiro

novembro de 2024

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e expressar a minha gratidão à minha orientadora, Professora Ana Clara Ribeiro, pela sua ajuda e paciência e pelo seu trabalho durante os meus anos na faculdade.

Gostaria também de agradecer à minha família, que tornou possível a realização destes estudos, pelo apoio emocional e amor que recebi durante os meus anos de estudo.

Gostaria também de agradecer à Constance, a minha maior amiga, com quem posso contar tudo. Obrigada pela coragem, pelos risos, pelas loucuras, e por todo o apoio que me deste em todas as situações.

E, finalmente, gostaria de agradecer à minha amiga e companheira de casa, Eva, com quem estes 5 anos de estudo nunca teriam sido os mesmos. A sua calma, paciência e determinação nos estudos ajudaram-me muito.

RESUMO

A síndrome do cancro da mama hereditário ou familiar apresenta uma das maiores taxas de mortalidade. As alterações germinativas nos genes do cancro da mama BRCA1 e BRCA2 associadas a esta síndrome foram diagnosticadas em cerca de 15% das mulheres afetadas.

Os BRCA1/2 são genes *guardiões* que codificam proteínas supressoras de tumores que atuam no sistema de reparação por recombinação homóloga (HRR) mantendo a estabilidade genómica. Atuam sobretudo na reparação das quebras de cadeia dupla de ADN. Para além da HRR, também controlam a dinâmica dos centrossomas, a segregação dos cromossomas, a citocinese e estabilizam o genoma no tempo e organização do ciclo celular. A instabilidade genómica devida à alteração no DNA conduzirá, portanto, a um ambiente cancerinogénico dependente de hormonas que contribuirá para o aparecimento de células malignas devido a uma HRR não funcional. Para prevenir o aparecimento de cancro em mulheres com risco hereditário, é importante diagnosticar as mutações do gene BRCA. Se existir uma mutação, mas a mulher não tiver cancro, este pode ser prevenido através de um rastreio por ressonância magnética, mamografia, cirurgia de redução do risco e tratamentos hormonais preventivos.

Foi propósito deste estudo construir o estado de arte sobre a importância da deteção precoce dos genes BRCA1/2 e o seu tratamento, analisando diferentes estudos sobre a função destes genes, suas implicações no cancro da mama e sobre a eficácia de uma terapia com o alvo nestes genes. O desenvolvimento de tratamentos preventivos e direcionados para os genes BRCA1/BRCA2 aumenta a possibilidade de redução e remissão do cancro da mama. O benefício adicional é o tratamento com terapia dirigida, ao contrário da quimioterapia, evitando a destruição de células saudáveis.

Palavras-chave: Cancro da mama, mutações BRCA1/2, tratamento, prevenção, BRCA, cancro da mama hereditário

ABSTRACT

Hereditary or familial breast cancer syndrome has one of the highest mortality rates. Germline alterations in the BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes associated with this syndrome have been diagnosed in around 15% of affected women.

BRCA1/2 are *guardian* genes, tumor suppressor proteins that act in the homologous recombination repair (HRR) system to maintain genomic stability. They act mainly in the repair of DNA double-strand breaks. In addition to HRR, they also control centrosome dynamics, chromosome segregation, cytokinesis and stabilize the genome in time and spatially in the cell cycle. Genomic instability due to genomic deletion will therefore lead to a hormone-dependent carcinogenic environment that will contribute to the appearance of malignant cells due to a non-functional HRR. In order to prevent the onset of cancer in women with a hereditary risk of cancer, it is important to diagnose mutations in the BRCA gene. If there is a mutation, but the woman does not have cancer, it can be prevented through MRI screening, mammography, risk reduction surgery and preventive hormonal treatments.

The aim of this study is to build the state of the art on the importance of early detection of the BRCA1/2 genes and their treatment, analyzing different studies on the function of these genes, their implications in breast cancer and the effectiveness of a therapy targeting these genes. The development of preventive and targeted treatments for the BRCA1/BRCA2 genes increases the possibility of breast cancer reduction and remission. The added benefit is that targeted therapy, unlike chemotherapy, avoids destroying healthy cells.

Keywords: Breast cancer, BRCA1/2 mutations, treatment, prevention, BRCA, hereditary breast cancer

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
ÍNDICE GERAL.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABELAS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
I. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Epidemiologia do Cancro de Mama.....	13
1.2. Objetivo.....	14
1.3. Metodologia de pesquisa.....	14
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
2.1. Genética das variantes dos genes BRCA1 e BRCA2.....	15
2.1.1. Estrutura e função dos genes BRCA1 e BRCA2.....	15
2.1.2. Mutações e variantes.....	17
2.1.3. Prevalência e distribuição geográfica.....	21
2.2. Prevenção e gestão dos riscos.....	23
2.2.1. Rastreio intensificado por IRM.....	25
2.2.2. Cirurgia profilática.....	26
2.2.2.1. Mastectomia de risco reduzido.....	26
2.2.2.2. Salpingo-ooforectomia de risco reduzido.....	26
2.2.3. Quimioprevenção.....	27
2.2.4. Palpação.....	28
2.2.5. Riscos relativos.....	28
2.3. Tratamentos.....	29
2.3.1. Cirurgia e radioterapia.....	29

2.3.2.	Quimioterapia.....	30
2.3.3.	Terapia dirigida.....	31
2.3.3.1.	Inibidores da PARP.....	31
2.3.3.2.	Inibidores da CDK4/6.....	34
2.3.3.3.	Inibidores da AKT.....	36
2.3.3.4.	Inibidores da PI3K.....	38
2.3.4.	Imunoterapia.....	39
2.3.4.1.	Bloqueador PD-1/PD-L.....	43
2.4.	Tratamentos em estudo.....	45
2.4.1.	Vacina.....	45
2.4.2.	Terapia de adoção com células T.....	47
2.4.2.1.	Terapia com linfócitos infiltrantes do tumor.....	47
2.4.2.2.	Terapia CAR-T.....	47
III.	CONCLUSÃO.....	49
IV.	BIBLIOGRAFIA.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da proteína BRCA1 com diferentes domínios (Karami & Mehdipour, 2013).....	15
Figura 2 – Estrutura da proteína BRCA2 com diferentes sítios de ligação (Karami & Mehdipour, 2013).....	17
Figura 3 – Rastreio do cancro da mama e redução do risco : BRCA1/2. Adaptado de Sessa et al. (Sessa et al., 2022).....	28
Figura 4 – Letalidade sintética por inibidores da PARP em células cancerosas deficientes em HRR. Adaptado de Cortesi et al. (Cortesi et al., 2021).....	32
Figura 5 – Modo de ação do AKT. Adaptado de Ye et al. (Ye et al., 2023).....	37
Figura 6 – Mecanismo de ação dos inibidores PD-1/PD-L1 e CTLA-4. Adaptado de Ye et al. (Ye et al., 2023).....	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Factor de risco para o cancro da mama e ovário BRCA (Canrisk, https://www.canrisk.org/).....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADN:** ácido desoxirribonucleico
- AKT:** Proteína quinase B
- BARD1:** Domínio RING 1 associado ao BRCA1
- BRCA 1:** Gene associado ao cancro de mama tipo 1
- BRCA 2:** Gene associado ao cancro de mama tipo 2
- BRCT:** Dominio C-terminal de BRCA1
- CAR-T:** recetor de antigénio quimérico
- CDK4/6:** Quinase 4 e 6 dependente de ciclina
- CM:** Cancro de Mama
- CTLA-4:** Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos
- ER:** recetor de estrogénios
- FDA:** Food and Drug Administration
- HER2:** recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
- HLA-I:** Antigénio leucocitário humano
- HRR:** Reparação por Recombinação Homóloga
- iPARP:** inibidor da poli(ADP-ribose) polimerase
- mBRCA:** mutação no gene BRCA
- NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- OS:** sobrevivência global.
- PARP:** poli(ADP-ribose) polimerase
- PD-L1:** Ligando de morte celular programada 1
- PFS:** sobrevivência livre de progressão
- PI3K:** Fosfo-inositol 3-Quinase
- PR:** recetor de progesterona
- RRSO:** salpingo-ooforectomia com redução de risco
- TIL:** linfócito infiltrante de tumor
- TNBC:** cancro da mama triplo negativo

I. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia do Cancro de Mama

O cancro da mama é um dos cancros mais frequentes no mundo. Caracteriza-se por um grupo de tumores malignos da glândula mamária. Afeta mulheres de todas as idades, a partir da puberdade. (Katsura et al., 2022)

Em 2022, segundo a OMS, o cancro da mama afetou 2,3 milhões de mulheres, das quais 670000 morreram. Existe uma grande diferença entre os países desenvolvidos, onde 1 mulher em cada 12 é diagnosticada com cancro da mama e 1 em cada 71 morre da doença, e os países subdesenvolvidos, se 1 mulher em cada 27 for diagnosticada com cancro da mama e 1 em cada 48 morrerá. Esta diferença pode ser explicada pela falta de educação para a saúde pública e pela falta de recursos e, por conseguinte, pelo acesso limitado ao sistema de saúde. (World Health Organization, 2024).

Existem vários fatores de risco, incluindo a idade avançada, a obesidade, o tabagismo, o abuso de álcool e a hereditariedade. A hereditariedade é um fator importante, uma vez que, em muitos casos de cancro da mama, existe uma história familiar (World Health Organization, 2024).

A síndrome do cancro da mama hereditário ou familiar apresenta uma das maiores taxas de mortalidade. As alterações germinativas nos genes do cancro da mama BRCA1 e BRCA2 associadas a esta síndrome foram diagnosticadas em cerca de 5-10% das mulheres afetadas (Mahdavi et al., 2018).

Em mais de 90% dos casos, as variantes patogénicas BRCA1 e BRCA2 são observadas no cancro da mama hereditário (Ford et al., 1998). O risco de desenvolver cancro da mama aumenta acentuadamente com a idade, a partir dos 70 anos o risco aumenta em 65% se gene mutado BRCA1 (mBRCA1) e em 45% se gene mutado BRCA2 (mBRCA2) (Antoniou et al., 2003).

Os cancros da mama associados a mutações do gene BRCA1/2 apresentam frequentemente variantes patogénicas dependentes de hormonas como o recetor de

estrogénios (ER), o recetor de progesterona (PR) e o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2). Estes cancros podem, por conseguinte, ser considerados como luminal A (ER + e/ou PR + e HER2 -), luminal B (ER + e/ou PR + e HER2 +), HER2-positivo (ER -, PR - e HER2 +) e triplo-negativo (ER -, PR - e HER2 -) (Dai et al., 2017)

O cancro TNBC mais agressivo ocorre em 10-15% dos cancros da mama esporádicos e em 66-100% das variantes patogénicas BRCA1 do cancro da mama, e em 14-35% das variantes patogénicas BRCA2 do cancro da mama (Brewster et al., 2014; Peshkin et al., 2011).

1.2. Objetivo

O objetivo deste estudo é construir o estado de arte sobre a importância da deteção precoce de mutações nos genes BRCA1/2 e o tratamento e prevenção precoce do cancro, analisando diferentes estudos sobre a função destes genes, as suas implicações no cancro da mama e sobre a eficácia de uma terapia com o alvo nestes genes.

1.3. Metodologia de pesquisa

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para a pesquisa bibliográfica: cancro da mama, mutações BRCA1/2, tratamento, prevenção, BRCA, cancro da mama hereditário. Com a ajuda de várias plataformas, tais como o PubMed, B-on, Science direct, PharmgkB, Ensembl nos últimos 10 anos.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Genética das variantes dos genes BRCA1 e BRCA2

As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 foram identificadas como a principal causa de cancro hereditário da mama e do ovário nas mulheres (HBOC), uma vez que aumentam significativamente o risco de desenvolver estes tipos de cancro. Entre 60% e 85% das mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 correm o risco de desenvolver cancro da mama durante a sua vida (Mehrgou & Akouchekian, 2016).

As mutações genéticas podem ocorrer em qualquer altura da vida de um organismo. No entanto, tendem a ocorrer durante processos que afetam o ADN.

Durante a preparação para a divisão celular, ocorre o processo de replicação do ADN, no qual as células copiam todo o seu genoma para que cada célula filha receba uma cópia completa e correta do ADN. Durante este processo complexo, podem ocorrer erros de replicação. A enzima DNA polimerase, que copia o DNA, pode cometer erros, inserindo uma base nucleotídica errada. Existe então um processo de correção, mas se este não for utilizado, as mutações podem tornar-se permanentes.

Durante a meiose, é utilizado o processo de recombinação homóloga, que permite que cromossomas homólogos troquem segmentos de ADN. Por vezes, este processo pode correr mal, resultando em deleções, duplicações ou outros tipos de mutações. A recombinação desigual também pode ocorrer, ou seja, quando os cromossomas homólogos não se alinham corretamente, resultando na perda de uma porção de ADN ou na duplicação de uma porção de ADN.

Todas estas mutações podem, portanto, levar à produção de proteínas não funcionais, comprometendo a reparação do ADN e favorecendo a acumulação de mutações cancerígenas (*The Genetics Of Cancer*, 2024).

2.1.1. Estrutura e função dos genes BRCA1 e BRCA2

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes supressores de tumores cujas mutações na linha germinal estão associadas a cancros familiares da mama e do ovário e

desempenham um papel crucial na reparação dos danos no ADN e na manutenção da estabilidade genómica das células.

O gene BRCA1 está localizado no cromossoma 17q21, cobrindo uma área de 100 kilobases de ADN genómica e contendo 24 exões. A proteína BRCA1 é constituída por 1863 aminoácidos, que estão envolvidos nos processos de regulação dos genes após danos no ADN. Possui um domínio RING (Really Interesting New Gene) na região N-terminal, criando um laço ligado por dois átomos de zinco ao longo de oito aminoácidos, e interage com a proteína BARD1, que é essencial para a ubiquitinação e função da BRCA1. Os domínios RING servem de plataforma de ligação para as enzimas conjugadoras de ubiquitina E3. Tem também duas repetições BRCT na região C-terminal, que estão envolvidas na ligação a outras proteínas de reparação do ADN. Se o motivo Cys3HisCys4 a estrutura da ansa de zinco for modificado as propriedades de ligação da proteína BRCA1 serão grandemente afetadas (Karami & Mehdipour, 2013) (Figura 1).



Figura 1 - Estrutura da proteína BRCA1 com diferentes domínios (Karami & Mehdipour, 2013).

O gene BRCA2 está localizado no cromossoma 13q12.3, cobrindo uma área de 70 kilobases de ADN genómica e contendo 27 exões. A proteína BRCA2 é particularmente grande, com 3418 aminoácidos. A proteína possui um domínio N-terminal para a PALB2, que facilita a ligação. Possui igualmente um domínio BRCT, constituído por oito repetições BRC, que representam um domínio de ligação ao RAD51, essencial para a recombinação homóloga, um processo de reparação do ADN. Em segundo lugar, é constituído por um domínio de ligação ao ADN de cadeia simples e por uma região de 26 aminoácidos que se liga à DMC1, uma enzima de recombinação

específica da meiose. Finalmente, a região C-terminal contém um domínio de ligação ao RAD51 (Karami & Mehdipour, 2013) (Figura 2).

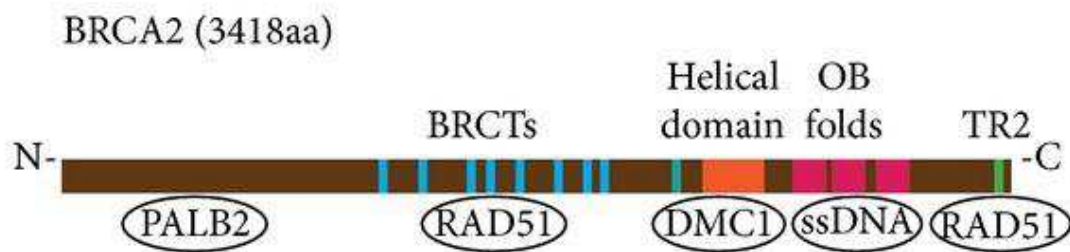


Figura 2 - Estrutura da proteína BRCA2 com diferentes sítios de ligação (Karami & Mehdipour, 2013).

As proteínas BRCA1 e BRCA2 desempenham um papel fundamental na reparação do ADN, estando envolvidas na reparação de quebras de dupla cadeia de ADN por recombinação homóloga, interagindo com várias outras proteínas que também estão envolvidas na reparação do ADN, transcrição e regulação do ciclo celular. No entanto, cada uma desempenha um papel diferente: BRCA1 atua no reconhecimento de danos no ADN e no recrutamento de proteínas de reparação, enquanto BRCA2 facilita a invasão de cadeias de ADN danificadas por RAD51, que é essencial para a recombinação homóloga (Li & Engebrecht, 2021).

O BRCA1 está também envolvido na regulação dos pontos de controlo do ciclo celular, principalmente nas fases G1/S e G2/M. Esta regulação impede a divisão de células potencialmente danificadas, impedindo assim a propagação de mutações. Também desempenha um papel na regulação da expressão de genes que podem estar envolvidos em respostas a danos no ADN (Q. Li & Engebrecht, 2021).

2.1.2. Mutações e variantes

Os genes são constituídos por longas sequências de nucleótidos que fornecem as instruções necessárias para a produção de proteínas. Nos genes eucarióticos, a sequência de ADN está organizada em exões e intrões. Os exões são os segmentos codificantes do gene, pois contêm a informação necessária para codificar as proteínas.

Os intrões são os segmentos não codificantes do gene e estão localizados entre os exões. Durante o processo de transcrição, todo o gene é copiado para pré-mRNA, incluindo os intrões e os exões. Os intrões são depois eliminados por um processo de splicing, de modo que o ARNm possa ser utilizado para traduzir proteínas. Por conseguinte, é importante garantir a integridade da transcrição dos exões para que as proteínas funcionem corretamente.

As mutações genéticas podem ser de diferentes tipos. Existem as chamadas mutações benéficas, que trazem uma vantagem evolutiva para a função de uma proteína; as chamadas mutações neutras, que não levam a alterações significativas, positivas ou negativas, na função da proteína; e as chamadas mutações prejudiciais, que impedem ou inibem o funcionamento correto da proteína e podem causar doenças genéticas.

Uma mutação pontual é uma alteração ou mudança na sequência do ADN de uma só base. Estas mutações podem afetar a função da proteína codificada pelo gene de diferentes formas, com consequências variáveis para a saúde do organismo afetado.

Existem mutações silenciosas, que são substituições de uma única base, mas que não alteram a proteína. A substituição ocorre com uma base que codifica da mesma forma, pois existem vários codões para o mesmo aminoácido.

As mutações *missense* envolvem a substituição de uma base, neste caso causando uma alteração no aminoácido incorporado na proteína. O resultado pode ser uma alteração ligeira, moderada ou grave da função da proteína.

Existem também mutações *nonsense*, em que a substituição é feita a favor de um codão de terminação (codão *stop*), levando à interrupção da tradução e à produção de uma proteína truncada e não funcional.

As mutações podem ser causadas por uma inserção genética. Este é um tipo de mutação que acrescenta um ou mais pares de bases à sequência de ADN. Existem pequenas inserções, que envolvem a adição de uma ou poucas bases nucleotídicas. Um exemplo típico é a inserção de três nucleótidos, que adiciona um único aminoácido à

proteína, uma vez que cada tripleto de bases (codão) codifica um aminoácido, chamam-se inserções ou mutações *in frame*. As inserções maiores envolvem a adição de vários nucleótidos, que podem introduzir sequências longas e causar grandes perturbações na estrutura e função dos genes em causa, são as inserções ou mutações *frameshift*.

Uma deleção genética é um tipo de mutação que remove uma ou mais bases da sequência de ADN, podendo ter prejudiciais consequências benignas.

As deleções pequenas, com a supressão de uma ou algumas bases, não têm geralmente consequências graves, mas se ocorrerem na região codificadora, podem levar a alterações na sequência proteica final.

As grandes deleções, que removem longas sequências de ADN, afectando vários genes ou mesmo grandes porções de cromossomas inteiros, têm um impacto devastador no funcionamento do organismo.

As deleções *in-frame*, que afetam múltiplos de três nucleótidos, não alteram a leitura do codão, mas a proteína final terá um ou mais aminoácidos a menos, o que pode levar a ligeiras alterações na função da proteína.

As deleções maciças são as mais agressivas, pois afetam vários genes ou grandes porções de um cromossoma, podendo ser fatais ou causar doenças genéticas graves, são as deleções ou mutações *frameshift*.

O terceiro tipo de mutação que afeta os genes BRCA é a mutação intrónica. Esta mutação ocorre na sequência de ADN que se encontra nos intrões, a parte não codificante do gene. Embora os intrões não desempenhem um papel direto na função das proteínas, são essenciais no processo de regulação e maturação do ARNm e podem,

portanto, afetar a regulação e a expressão do gene. Podem ocorrer mutações nos locais de *splicing*, que são essenciais para eliminar os intrões. Uma mutação pode perturbar este processo e levar à inclusão de intrões no mRNA final. As mutações também podem afetar as proteínas necessárias para o reconhecimento e remoção do intrão, resultando num *splicing* anormal ou ineficiente. Além disso, uma mutação pode criar um local de *splicing*, resultando na inclusão parcial de intrões no mRNA final. Os intrões contêm elementos reguladores chamados sequências potenciadoras ou silenciadoras, que influenciam a expressão do gene. Uma mutação nestes reguladores pode afetar a transcrição do gene, aumentando ou diminuindo a sua expressão. Todas estas mutações têm um efeito perturbador na eficiência da síntese proteica. Certas mutações intrónicas podem ativar ou desativar genes envolvidos no controlo da divisão celular. Por exemplo, as mutações nos intrões podem desativar genes supressores de tumores, levando a um aumento do risco de cancro (Jung et al., 2021).

As mutações podem ser causadas por diferentes mecanismos. Durante os erros de replicação do ADN, com a adição de bases extra, por transposões (sequências de ADN que se podem deslocar de uma região do genoma para outra), por agentes mutagénicos como a radiação ou substâncias químicas, por infecções virais (com vírus que inserem o seu material genético no hospedeiro) e por recombinação desigual que ocorre durante a meiose, quando o material genético é trocado de forma desigual entre cromossomas homólogos.

Até à data, foram identificadas mais de 2.000 mutações nos genes BRCA1/2. As mutações mais comuns são pequenas inserções e deleções, bem como mutações em sítios de *splicing*, que resultam em proteínas BRCA totalmente não funcionais. No caso do gene BRCA1, os grandes rearranjos representam um terço das mutações e resultam geralmente da recombinação homóloga entre o gene BRCA1 e sequências pseudogénicas semelhantes (Zhang et al., 2010). No caso do gene BRCA2, a maioria das mutações localiza-se nos exões 10 e 11 e é causada principalmente por inserções ou deleções, resultando em mutações *missense* e codões *stop* (Pisanò et al., 2010). As duas mutações mais importantes nos genes BRCA1 são 185delAG e 5382insC (Karami & Mehdipour, 2013).

Vários polimorfismos foram relatados para os genes BRCA1/2 e são classificados em quatro categorias: silenciosos, não sinónimos, prejudiciais e não classificados. No entanto, o impacto destas variantes na função da proteína e no risco de cancro ainda não está claramente estabelecido. É necessária uma monitorização contínua e estudos funcionais para clarificar o seu significado clínico (Karami & Mehdipour, 2013).

As mutações e variantes no gene BRCA1/2 têm implicações significativas no risco de cancro e na gestão clínica, uma vez que influenciam fortemente o curso histológico e patológico do cancro da mama (CM), particularmente no que diz respeito ao estágio, grau e envolvimento dos gânglios linfáticos, que são fatores determinantes para o prognóstico e a sobrevivência no CM. Os portadores destas mutações tendem a desenvolver tumores de grau mais elevado e de estágio mais avançado, que são frequentemente receptores de estrogénio (ER) negativos. Estes tumores também metastizam mais frequentemente do que outras mutações genéticas (Li & Engebrecht, 2021).

A identificação e a caracterização destas mutações são, por conseguinte, essenciais para o rastreio, a prevenção e o tratamento dos cancros associados.

2.1.3. Prevalência e distribuição geográfica

As mutações no gene BRCA1/2 estão presentes em todas as populações humanas, mas a sua prevalência varia consideravelmente entre grupos étnicos e geográficos. A prevalência das mutações BRCA1 está estimada em cerca de 1 em 400 pessoas, enquanto a prevalência das mutações BRCA2 está estimada em cerca de 1 em 800 pessoas. Alguns estudos revelaram uma prevalência de 1 em cada 10 pessoas afetadas por mutações se houver uma história familiar de cancro da mama.

Com base nos estudos de Karami e Mehdipour (2013):

- Ashkenazi: Esta população é bem conhecida por ter mutações fundadoras como 5382insC (BRCA1) e 6174delT (BRCA2). Estas mutações também se encontram noutras populações.

- Norte da Europa: São discutidas mutações específicas como a 4088insA (BRCA2) na Finlândia e várias mutações no BRCA1 na Suécia, Noruega e Dinamarca. As populações escandinavas partilham determinadas mutações fundadoras, o que sugere uma origem comum
- Europa Central e do Sul: Em Itália, a mutação c.3228_3229delAG é comum. Em Espanha, foram descobertas mutações raras, como a deleção dos exões 3-5 do BRCA1. Na Alemanha e em Portugal, são frequentes os rearranjos que envolvem repetições Alu.
- América: Nos Estados Unidos, são frequentemente encontradas mutações Ashkenazi, como a 185delAG. No Brasil e no México, foram identificadas algumas grandes deleções específicas.
- Ásia: A taxa de mutações BRCA varia de país para país, com especificidades regionais na Coreia, Japão, China, Índia e Paquistão, onde certas mutações são frequentes e consideradas seminais.
- África: no Egito e na Tunísia, foram descobertas mutações fundadoras nos genes BRCA1 e BRCA2, com semelhanças com as mutações Ashkenazi em certas populações do Norte de África
- Outras regiões: na Austrália e na Groenlândia, foram detectadas mutações específicas destas populações, embora o seu papel no cancro da mama esteja menos bem estudado do que noutras regiões.

Devido à variabilidade na distribuição das mutações BRCA1/2, as recomendações para o rastreio genético e o aconselhamento devem ser adaptadas em função da zona geográfica, da origem étnica e da história familiar do doente.

2.2. Prevenção e gestão dos riscos

A análise do gene BRCA1/2 é cada vez mais utilizada para detectar variantes patogénicas para fins preventivos e terapêuticos. O rastreio e o diagnóstico precoce dos portadores de mutações CM são essenciais para obter melhores resultados clínicos e reduzir a mortalidade.

Nas mulheres com mutações deletérias, recomenda-se uma vigilância intensiva, uma vez que estas mutações podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de cancro. Assim, é importante estabelecer um acompanhamento adequado e mais regular destas doentes, que é organizado pela equipa multidisciplinar de acompanhamento, incluindo serviços de imagiologia, cirurgias ginecológicas, plásticas e da mama, conselheiros genéticos, psicólogos e oncologistas. O acompanhamento semestral frequente é então assegurado, com mamografias e ressonâncias magnéticas da mama a partir dos 20 anos (Cohen-Haguenauer, 2019).

Quando uma mulher toma conhecimento da existência de uma mutação deletéria, os riscos devem ser discutidos. Esta discussão deve destacar todos os tipos de risco específico de cancro. É importante que esta avaliação seja abrangente e personalizada, tendo em conta o gene e a variante identificados, bem como os factores de risco genéticos e não genéticos individuais (Gallagher et al., 2021).

Existem ferramentas disponíveis para ajudar na avaliação do risco, como o CanRisk (tabela 1), uma ferramenta em linha fácil de utilizar que fornece as informações necessárias, como na tabela abaixo, e permite calcular o risco. Uma vez concluída a avaliação dos riscos, deve ser implementado um plano de monitorização de acordo com determinados critérios.

Tabela 1 - Fator de risco para o cancro da mama e ovário BRCA (Canrisk, <https://www.canrisk.org/>)

Table of Risk Factors

Risk Factor	Breast Cancer	Ovarian Cancer
Family and personal-proband history of breast, ovarian, prostate and pancreatic cancer	✓	✓
Rare pathogenic variants in moderate and high risk susceptibility genes	✓ BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51D, RAD51C, BARD1	✓ BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51D, RAD51C, BRIP1
Age information on unaffected family members	✓	✓
Ashkenazi Jewish origin	✓	✓
Information on year of birth to capture birth cohort	✓	✓
Age of menarche	✓	
Parity	✓	✓
Age at first live birth	✓	
Use of oral contraception	✓	✓
Use of menopause hormone therapy	✓	✓
Body mass index	✓	✓
Daily alcohol intake	✓	
Mammographic density	✓	
Height	✓	✓
Tubal ligation procedure		✓
Endometriosis		✓
Common cancer genetic susceptibility variants (Polygenic Risk Scores)	✓	✓

2.2.1. Rastreio intensificado por Imagiologia Ressonância Magnética (IRM)

O seguimento através de um rastreio intensivo das variantes patogénicas BRCA1/2 deve começar, o mais tardar, aos 30 anos e, na ausência de antecedentes familiares, a partir dos 35 anos. Para as mulheres que têm um caso de CM na família, recomenda-se que o rastreio comece 5 anos antes da idade do membro afetado mais jovem, mas isto só se aplica se a idade for inferior a 30 anos. Antes dos 30 anos, o rastreio é efetuado através da IRM mamária, porque é a ferramenta mais sensível para detectar o CM em mulheres de alto risco e também porque é mais eficaz em doentes mais jovens, que geralmente têm uma maior densidade mamária, o que pode interferir com a detecção (Cohen-Haguenauer, 2019).

A mamografia é frequentemente recomendada a partir dos 30 anos de idade como complemento da RM. As duas técnicas utilizadas em conjunto maximizam a detecção precoce dos cancro.

Recomenda-se a realização de uma IRM de acompanhamento de 6 em 6 meses, especialmente no caso de uma mutação BRCA1. No entanto, algumas instituições não podem assegurar o acompanhamento regular dos seus pacientes, pelo que o rastreio deve ser completado por uma mamografia ou uma ecografia (para as mulheres com menos de 30 anos) (Sessa et al., 2022).

A intensificação do rastreio permite uma detecção mais precoce dos cancro, uma vez que se inicia na idade recomendada. As recomendações são mais intensas devido à maior frequência e à utilização de diferentes metodologias (Sessa et al., 2022).

No caso de uma lesão suspeita na IRM, deve ser efetuada uma biópsia por agulha para obter uma amostra de tecido para análise patológica. Se a biópsia por agulha revelar resultados ambíguos, pode ser necessária uma biópsia cirúrgica (Sessa et al., 2022).

2.2.2. Cirurgia profilática

A cirurgia profilática está disponível para as mulheres com elevado risco de cancro da mama ou para aquelas que o desejem. Trata-se de uma mastectomia bilateral profilática, que reduz significativamente o risco de cancro da mama (até 90%) (Carbine et al., 2018).

Os benefícios demonstraram ser significativos se forem efetuados a partir dos 30 anos de idade. Após os 55 anos de idade, as provas dos benefícios são mais limitadas. O impacto psicossocial deste procedimento deve ser tido em conta e discutido com a doente. Podem ser propostas soluções como a reconstrução mamária ou técnicas de mastectomia diferentes, como a mastectomia sem mamilo, para assegurar uma melhor manutenção do bem-estar social e psicológico da doente (Cohen-Haguenauer, 2019).

2.2.2.1. Mastectomia de risco reduzido

Várias meta-análises do risco de cancro da mama e da mortalidade após mastectomia profilática bilateral revelaram um total de 2.555 casos de ressecção bilateral da mama com risco reduzido e 1.672 casos de ressecção contralateral. Observou-se uma redução significativa do RR de 0,11 para o risco de cancro da mama após a mastectomia profilática e de 0,072 para as ressecções bilaterais e contralaterais. O rácio de risco para a mortalidade específica por cancro da mama não foi significativamente diferente após a mastectomia profilática bilateral e contralateral, com rácios de risco de 0,226 e 0,512, respetivamente (Li et al., 2016).

2.2.2.2. Salpingo-ooforectomia de risco reduzido

Num estudo, não se verificou qualquer efeito na redução do risco de desenvolver cancro da mama com o tratamento SAR. No entanto, foi observada uma redução do risco de 83% em portadoras de mutações BRCA2 com idade inferior a 50 anos. A RRSO em mulheres com menos de 50 anos que tenham sido testadas para a positividade do recetor de estrogénio é, portanto, igualmente eficaz na prevenção do cancro da mama (Yoshida, 2020).

2.2.3. Quimioprevenção

A quimioprevenção também pode ser utilizada para as mulheres que não desejam fazer a mastectomia ou que desejam adiá-la se tiverem um risco elevado de cancro da mama.

Podem ser utilizados o tamoxifeno ou o raloxifeno, que são antiestrogénios que inibem competitivamente a ligação do estradiol aos seus receptores. Por outro lado têm um efeito estrogénico em vários tecidos, como o endométrio e os ossos (reduzindo a perda óssea após a menopausa) e os lípidos sanguíneos (reduzindo o colesterol LDL). Na mama, desempenham um papel no bloqueio dos receptores de estrogénios nas células mamárias. Podem também ser utilizados inibidores da aromatase, como o anastrozol e o exemestanol (Sessa et al., 2022).

Ensaio clínico aleatório mostram uma redução da incidência do cancro da mama de cerca de 30-60%, sobretudo nos cancros com receptores de estrogénio positivos. Existem poucos efeitos secundários graves, nomeadamente nas mulheres na pré-menopausa. Para cinco anos de utilização de tamoxifeno ou anastrozol, há uma redução do risco durante um mínimo de 20 e 10 anos, respetivamente (Sessa et al., 2022).

No entanto, é importante ter em conta todos os efeitos secundários graves destes medicamentos, consoante a doente. E assim seguir as recomendações dadas de acordo com elas (Figura 1).

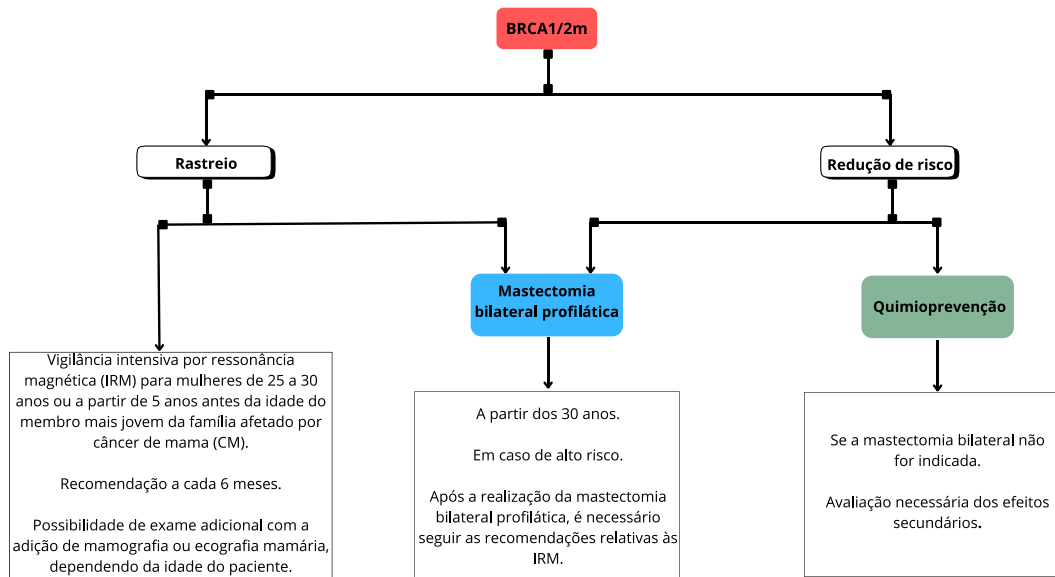


Figura 3 - Rastreio do cancro da mama e redução do risco: BRCA1/2. Adaptado de Sessa et al. (Sessa et al., 2022)

2.2.4. Palpação

A palpação é uma das técnicas mais importantes na prevenção do cancro da mama, uma vez que permite detectar precocemente anomalias e tomar medidas imediatas. As falanges proximais e médias dos dedos indicador, médio e anelar são utilizadas para palpar os bordos superior e inferior de cada mama, a fim de detectar eventuais diferenças de densidade do tecido mamário. Recomenda-se igualmente a palpação dos quatro quadrantes da mama saudável e do complexo mamilo-aréola nos planos superficial, intermédio e profundo (Katsura et al., 2022).

2.2.5. Riscos relativos

É igualmente essencial prestar atenção a certos riscos relativos. Existem diferentes fatores de risco associados ao desenvolvimento do cancro. Por conseguinte, é importante que as mulheres com mutações recebam o máximo de informações e conhecimentos sobre o seu papel na prevenção.

A alimentação e atividade física são dois pontos muito importantes. O excesso de peso deve ser evitado através de uma alimentação equilibrada, rica em fruta, legumes

e fibras. A atividade física regular também ajuda a reduzir o risco global de cancro (World Health Organization, 2024).

É igualmente importante informar as mulheres sobre o consumo de álcool e de tabaco, que são fatores de risco importantes para o cancro da mama, sobretudo o álcool. Por conseguinte, é essencial ensiná-las a limitar o consumo de álcool e a evitar fumar, se necessário através de programas de cessação tabágica (World Health Organization, 2024).

2.3. Tratamentos

2.3.1. Cirurgia e radioterapia

O cancro da mama pode ser tratado por lumpectomia (cirurgia conservadora da mama), radioterapia ou mastectomia (remoção da mama), dependendo do diagnóstico prévio (Trayes & Cokenakes, 2021).

A lumpectomia é muitas vezes acompanhada de radioterapia para destruir localmente as células cancerosas, impedindo-as de se multiplicarem. Permite assim destruir todas as células cancerosas da zona que não puderam ser extraídas durante a operação. Em fase inicial a cirurgia conservadora da mama é utilizada preferencialmente como alternativa à mastectomia (Trayes & Cokenakes, 2021).

No caso da mastectomia, não é recomendada a associação com radioterapia (Trayes & Cokenakes, 2021). De acordo com a NCCN, a mastectomia é preferível em estádios avançados e em mulheres com predisposição genética ou suspeita de cancro da mama, devido ao risco de recorrência.

No entanto, foram efetuados vários estudos para analisar o risco de recorrência em portadores da mutação BRCA, nenhum dos quais mostrou uma diferença significativa na recorrência entre a CCS (cirurgia conservadora da mama) e a mastectomia.

2.3.2. Quimioterapia

São utilizados dois tipos de agentes de quimioterapia para os cancros com mutações BRCA: os taxanos e os agentes (Godet & Gilkes, 2017).

Os taxanos estabilizam os microtúbulos que bloqueiam a proliferação celular e conduzem assim à apoptose. Os dois taxanos mais utilizados são o docetaxel e o paclitaxel, ambos aprovados em 1993 e 1994, respetivamente pela FDA.

Em ensaios, as doentes com cancro da mama com mutação BRCA1 mostraram uma menor sensibilidade à quimioterapia quando se encontravam no subgrupo HR- em comparação com as doentes sem mutação BRCA1. Por outro lado, no subgrupo HR+, ambos os grupos apresentaram uma sensibilidade semelhante (Kriege et al., 2011).

Um ensaio utilizou uma combinação de antraciclina e taxano como quimioterapia neoadjuvante. Foi referido que 46% dos doentes portadores de uma mutação BRCA1 apresentaram uma resposta completa, em comparação com apenas 22% dos não portadores (Arun et al., 2011).

No entanto, uma meta-análise mais recente demonstrou que a melhor opção de tratamento é a monoterapia com taxano, uma vez que a terapia combinada de antraciclina-taxano não apresenta melhores resultados clínicos do que a monoterapia, e a monoterapia apresenta menor toxicidade (Zheng et al., 2015).

O papel dos agentes de platina é ligarem-se diretamente ao ADN, formando um complexo ADN/platina que provoca ligações cruzadas no ADN e quebras de cadeia dupla. A quimioterapia neoadjuvante mostra uma melhor resposta ao tratamento com platina para os portadores de CM BRCA1, de acordo com um estudo. O estudo concluiu que a taxa de resposta completa foi de 83% nas mulheres tratadas com cisplatina, enquanto a taxa de resposta completa para as mulheres tratadas com doxorubicina e docetaxel foi de apenas 8% (Byrski et al. 2009)

Outro estudo sobre a cisplatina mostra que uma diminuição da expressão de BRCA1 pode ajudar a detectar subconjuntos de cânceros triplo-negativos que são sensíveis à cisplatina (Silver et al., 2010).

Outro estudo demonstrou igualmente que os portadores de mutações BRCA1 são extremamente sensíveis a estes agentes quimioterapêuticos. (Turner & Tutt, 2012).

2.3.3. Terapia dirigida

2.3.3.1. Inibidores da PARP

Os inibidores da poli(ADP-ribose)polimerase (iPARP) são utilizados como terapia direcionada para o CM com mutações BRCA. Estes fármacos têm como alvo as lesões do ADN. Os inibidores da PARP desestabilizam as forquilhas de replicação, aprisionando o ADN através da inibição da atividade catalítica da PARP e induzindo a morte celular através do que é conhecido como catástrofe mitótica induzida pelo stress de replicação (Slade, 2020). As PARP estão envolvidas na reparação por excisão. A PARP 1 liga-se primeiro à cadeia de ADN e depois permite que o dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD⁺) se ligue ao seu sítio ativo. O NAD⁺ é assim desencadeado um processo de PARilação, que conduz ao recrutamento de agentes de reparação do ADN. Depois inicia um processo de autoPARilação que lhe permite libertar-se do ADN e voltar ao estado de inatividade catalítico. Os iPARPs ligam-se assim à PARP, inactivando a sua parilação. As iPARPs também se ligam à PARP inactivada no ADN. Tudo isto conduz a um bloqueio da forquilha de replicação e, conseqüentemente, à morte celular (Lord & Ashworth, 2017) (Figura 4)

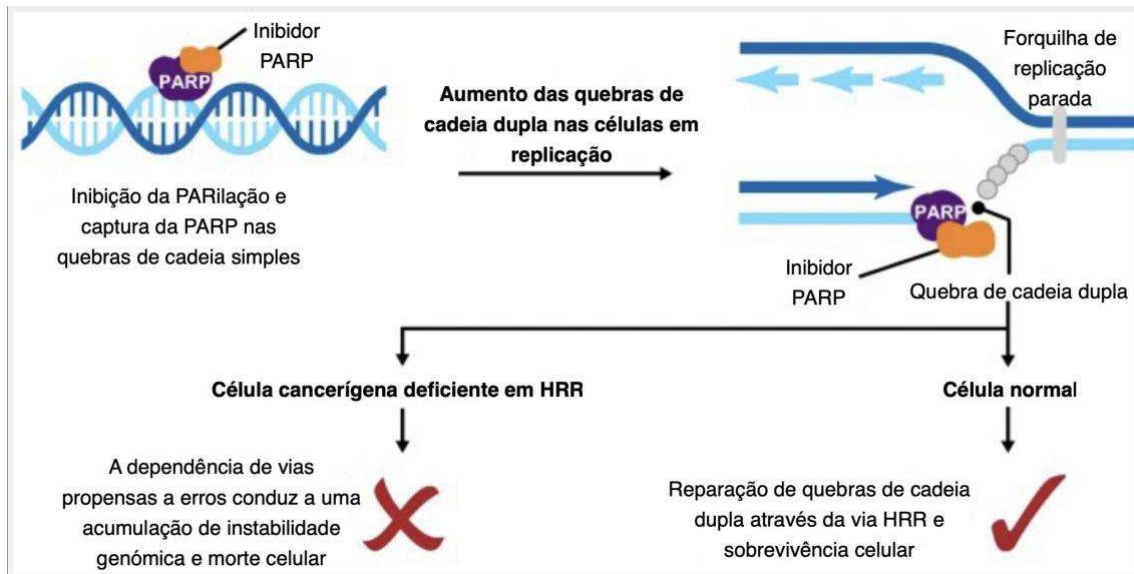


Figura 4 - Letalidade sintética por inibidores da PARP em células cancerosas deficientes em HRR. Adaptado de Cortesi et al. (2021) (Cortesi et al., 2021).

Os dois principais inibidores da PARP utilizados são o olaparib e o talazoparib (Min & Im, 2020). Ambos foram aprovados pela FDA e pela EMA para os câncros da mama com recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) deletérios ou suspeitos de serem deletérios com mBRCA. Mais especificamente, o olaparib foi aprovado pela FDA para o cancro da mama metastático e pela EMA para o cancro da mama localmente avançado/metastático, e o talazoparib foi aprovado pela FDA e pela EMA para o cancro da mama localmente avançado/metastático (Cortesi et al, 2021).

Os inibidores da PARP foram identificados como um novo alvo para o tratamento do cancro durante a última década (Mateo et al. 2019). Em 2018, os inibidores da PARP olaparib e talazoparib foram aprovados para o tratamento do CM localmente avançado ou metastático sem o recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e na presença de uma mutação BRCA 1/2 (Slade, 2020).

Os câncros que sofrem de stress de replicação e de instabilidade genómica causados por uma falta de reparação do ADN, nomeadamente a deficiência de HRR, respondem particularmente bem aos iPARPs (Lord & Ashworth, 2017; Min & Im, 2020). Este facto constitui uma vantagem para os doentes submetidos a este tratamento, uma vez que as células saudáveis serão normalmente poupadas (Min & Im, 2020). Estes tratamentos exploram e exacerbam estas fraquezas tumorais, induzindo novas alterações

no ADN. Desta forma, impedem a reparação do ADN e conduzem à acumulação de intermediários de replicação não resolvidos, levando à catástrofe mitótica e consequente morte celular. (Slade, 2020)

A PARP 1 e a PARP 2 são as duas principais enzimas visadas pelos inibidores, que as impedem de participar na reparação do ADN. Os iPARPs bloqueiam a ação da PARP 1/2 no ADN (Murai et al. 2012). O olaparib foi o primeiro iPARP a ser testado em ensaios clínicos devido à sua seletividade para a inibição da PARP 1/2, ao seu potencial, à sua disponibilidade oral e às suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis. (Fong et al., 2009) O olaparib e o talazoparib têm uma seletividade 15 a 20 vezes maior para a PARP 1/2 do que outros iPARPs. (Thorsell et al., 2017) A PARP1 é a proteína que requer a maior seleção durante a captura de ADN por iPARP, uma vez que reduzirá a sensibilidade aos inibidores da PARP através da sua depleção. (Murai et al. 2012)

O ensaio OlympiAD é um ensaio internacional de fase III que compara a eficácia do olaparib com a terapêutica padrão selecionada pelo médico em doentes com CM metastático HER2-negativo, com mutação BRCA na linha germinal. Neste ensaio aleatório, multicêntrico e aberto de 302 doentes, 95 doentes receberam tratamento com CPT e 205 receberam tratamento com olaparib oral 300 mg em comprimidos tomados duas vezes por dia. O objetivo primário foi a sobrevivência sem progressão (PFS). A mediana da PFS para o olaparib foi de 7,0 meses, enquanto a do CPT foi de 4,2 meses (Robson et al., 2017). Podemos, portanto, observar uma melhoria da PFS em doentes com este tipo de cancro. Em termos de sobrevivência global (OS) dos doentes, os resultados não mostram qualquer melhoria real com o olaparib em comparação com o CPT. A taxa de sobrevivência do olaparib foi de 18,9%, enquanto a taxa de sobrevivência do CPT foi de 14,2% num período de seguimento de 48 meses (M. E. Robson et al., 2023).

O ensaio EMBRACA é um ensaio internacional de fase 3 que compara a eficácia do talazoparib versus CPT em doentes com CM com mutações BRCA, localmente avançado e metastático. Dos 431 doentes, 287 foram tratados com talazoparib numa dose de 1 mg uma vez por dia e 144 com CPT. A mediana da PFS para o talazoparib foi de 8,6 meses, em comparação com 5,6 meses para o CPT. Assim, podemos constatar

que, à semelhança do olaparib, existe uma melhoria significativa da PFS (Litton et al., 2018). Não foi detectada melhoria na OS com uma mediana de 19,3 meses para o talazoparib e 19,5 meses para o TPC. (J. Litton et al., 2020). No entanto, o talazoparib e mostrou uma melhoria global significativa na qualidade de vida e um atraso na deterioração devido principalmente à dor e à fadiga (Litton et al., 2018).

O ensaio OlympiA é um ensaio de fase III concebido para verificar a utilidade de um tratamento adicional com olaparib após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante em doentes com elevado risco de recorrência com gBRCA. Os resultados mostram que o iPARP pode ser eficaz em tumores que partilham as características do mBRCA (Lord & Ashworth, 2016).

2.3.3.2. Inibidores da CDK4/6

A CDK4/6 desempenha um papel crucial na proliferação das células cancerosas. Em colaboração com as ciclinas de tipo D, estas cinases promovem a fosforilação da proteína Rb, que permite à célula progredir no ciclo celular através da ativação e libertação do fator de transcrição E2F (Hu et al., 2021). No cancro da mama HR+, esta ativação promove a proliferação das células tumorais. O principal alvo terapêutico é o ponto de controlo G1/S para parar a progressão das células cancerígenas (Shah et al., 2018).

Os inibidores da CDK4/6 são fármacos eficazes no tratamento dos cancros da mama HR+ e HER2- progressivos ou metastáticos, que se encontram frequentemente no cancro da mama com mutações BRCA. Os três inibidores aprovados pela FDA são o palbociclib, o ribociclib e o abemaciclib. São utilizados em combinação com terapias hormonais, como os inibidores da aromatase ou os antagonistas dos receptores de estrogénio, que são utilizados como monoterapia na prevenção do cancro da mama com mBRCA (McCain, 2015).

O palbociclib é o primeiro inibidor seletivo oral da CDK4/6 a ser aprovado. É utilizado principalmente em combinação com tratamentos hormonais. Em ensaios clínicos, demonstrou uma melhoria na PFS em combinação com um inibidor da aromatase, como o letrozol ou o fulvestrant, em doentes com cancro da mama ER+ e

HER2- (Finn et al., 2014; Vidula & Rugo, 2015). O principal efeito secundário é a neutropenia. Outros efeitos secundários, como embolia pulmonar, dores nas costas e diarreia, foram observados em casos limitados ((Flaherty et al., 2011; Finn et al., 2014; DeMichele et al., 2014).

O ribociclib é um inibidor da CDK4/6 administrado por via oral com um agente bloqueador de hormonas no tratamento de cancro HR+ e HER2- (Rascon et al., 2018). Prolonga significativamente a PFS em mulheres pós-menopáusicas tratadas com letrozol em combinação, como demonstrado por ensaios de fase III. A PFS aumenta para 25,3 meses em comparação com 16,0 meses para o placebo. É bem tolerado pelos doentes e os seus efeitos secundários são controláveis (Hortobagyi et al., 2016).

O abemaciclib é considerado o inibidor mais potente da CDK4/6. É utilizado no tratamento do cancro da mama metastático ou progressivo HR+. É utilizado como monoterapia ou em combinação com fulvestrant ou inibidores da aromatase. A sua utilização em ensaios clínicos de fase III demonstrou uma melhoria significativa na PFS e uma melhoria na taxa de respostas objetivas. Foram notificados efeitos secundários, como citopenias, que, em alguns casos, requerem reduções da dose. No entanto, na maioria dos casos, continua a ser bem tolerado, com uma dose máxima tolerada de 200 mg duas vezes por dia (Sledge et al., 2017; Patnaik et al., 2016).

Os três inibidores da CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) têm perfis de toxicidade comparáveis, incluindo efeitos como a neutropenia e a toxicidade gastrointestinal. Além disso, a FDA alertou para o facto de estes medicamentos poderem causar uma inflamação pulmonar rara, mas grave em alguns doentes (Martin & Goldstein, 2018).

Os inibidores CDK4/6 representam um grande avanço no tratamento dos cancro da mama HR+ e HER2-, particularmente em combinação com terapias hormonais. Estes inibidores atuam bloqueando pontos críticos do ciclo celular, impedindo assim a proliferação das células cancerígenas. Embora estejam associados a efeitos secundários como a neutropenia e, raramente, a inflamação pulmonar, a sua utilização em combinação com outros tratamentos melhorou a PFS e as taxas de resposta clínica em vários ensaios.

2.3.3.3. Inibidores da AKT

O AKT permite a transdução de sinal PI3K/AKT/mTOR, que promovem o crescimento, a divisão, a migração, a sobrevivência e a senescência das células, o que também tem impacto na progressão do cancro (Ortega et al., 2020).

A PI3K é o componente mais importante da sinalização AKT. É ativado por diferentes estímulos de crescimento através da fosforilação da sua subunidade reguladora p85. Quando é ativada, existe um mecanismo de fosforilação do PIP2, que é transformado na membrana plasmática em PIP3 e atua como mensageiro secundário para o recrutamento da AKT (Miricescu et al., 2020) Uma vez ativada por fosforilação, a AKT apoia a fosforilação da caixa de forquilha O1, que inibe o seu papel pró-apoptótico através da supressão transcricional de FOXO1. A AKT também ativa o mTOR por fosforilação, levando à supressão das vias de morte celular, como a apoptose e a autofagia, e à ativação da proliferação celular (Ye et al., 2023) (Figura 3). A inibição do sistema de sinalização PI3K/AKT pode ser interessante para travar a recorrência do CM e permitir o seu tratamento (Ye et al., 2023) (Figura 5).

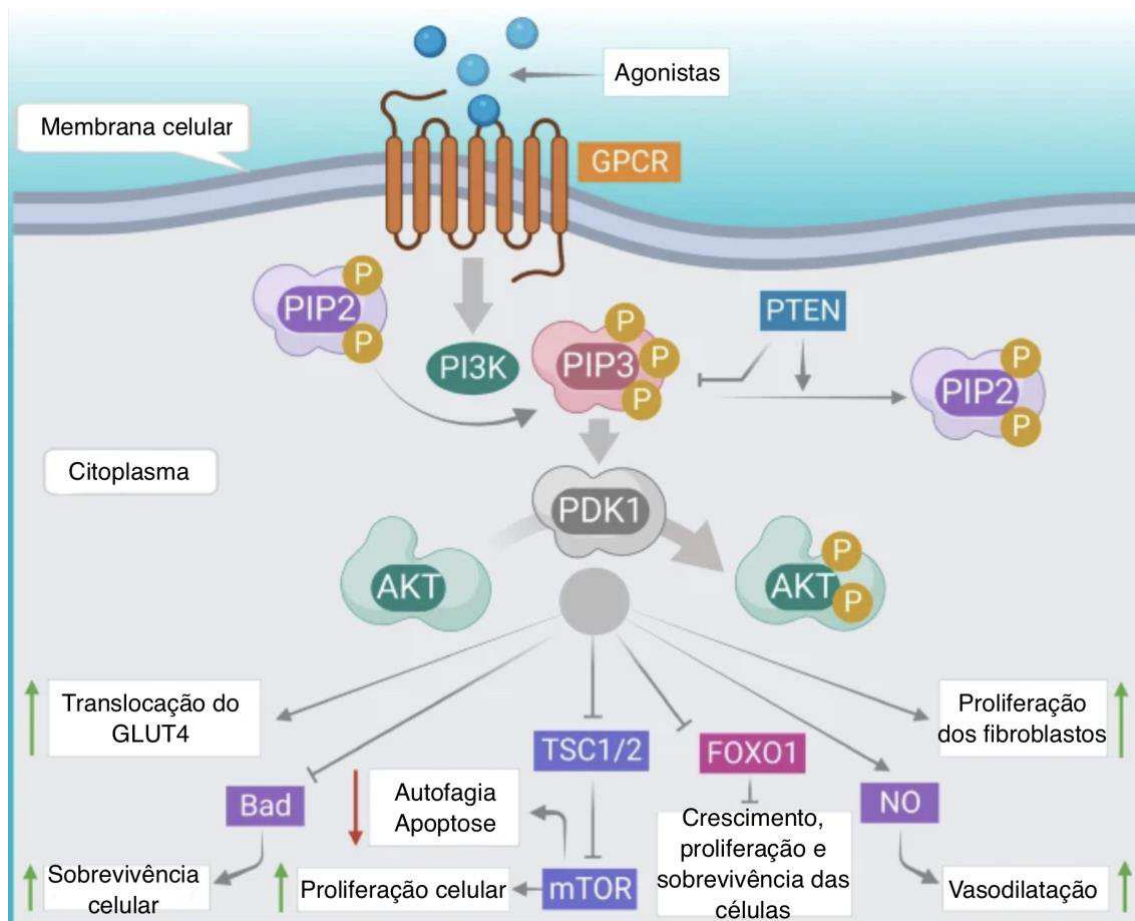


Figura 5 - Modo de ação do AKT. Adaptado de Ye et al. (Ye et al., 2023).

Foram descobertos vários inibidores da AKT (Doi et al., 2015), mas apenas o inibidor alostérico MK-2206 foi testado no cancro da mama. No ensaio de fase I, está a ser administrado em combinação com trastuzumab que é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado da classe IgG1 dirigido contra o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). As doentes com cancro da mama HER2-positivo mostraram uma boa tolerância ao tratamento. A combinação de MK-2206 numa dose de 135 mg por semana com quimioterapia neoadjuvante à base de antraciclina ou texano mostrou uma resposta melhorada em doentes com CM HER2-positivo e ou HR- (Chien et al., 2020).

2.3.3.4. Inibidores da PI3K

Os iPARP apresentam atividade antitumoral, mas existem ainda alguns problemas. Há problemas com os efeitos duradouros e benéficos. É por isso que uma combinação de iPARP com um iPI3K está a ser objeto de um ensaio clínico.

A atividade do BRCA1 permite suprimir a AKT, que ativa assim o papel pró-apoptótico da célula (Xiang et al., 2008). As células deficientes no gene BRCA1 apresentam, por conseguinte, um aumento da fosforilação do AKT e, consequentemente, uma diminuição das vias apoptóticas da célula. As células cancerosas têm geralmente níveis elevados de glucose, como é o caso das CM TNBC com mutação BRCA1, o que é demonstrado pela tomografia por emissão de positrões utilizando um análogo radioativo da glucose, o FDG (Specht et al., 2010).

A PI3K desempenha um papel na regulação da captação de glucose e da glicólise. A administração de NVP-BKM120 (Buparlisib) demonstrou que, nos cancros com mutações BRCA1, se verificava uma inibição da sinalização PI3K no controlo da captação de glucose, com uma diminuição média da captação de FDG de 46,7% nos animais tratados no ensaio. Foi demonstrado que todos os animais tratados com NVP-BKM120 e com tumores com mutações BRCA1 desenvolveram uma diminuição da captação de FDG e da fosforilação da AKT. Por conseguinte, pode concluir-se que os tumores com mutações BRCA1 têm níveis elevados de PI3K e um metabolismo da glucose elevado. A inibição da captação de FDG pode ser utilizada como um marcador farmacodinâmico precoce e preditivo da resposta à terapêutica com iPI3K (Juvekar et al., 2012).

Verificou-se que o NVP-BKM120 induziu uma ativação compensatória das vias EGFR/MAPK dos CMs mBRCA1. O tratamento com iPARP não mostrou qualquer efeito significativo na ativação de EGFR/MAPK e AKT. O tratamento combinado de olaparib com NVP-BKM120 mostrou uma ativação compensatória destas vias e, consequentemente, a inibição de PARP em células tumorais limita a sinalização mitogénica à sinalização mediada por PI3K ou desativa os mecanismos que redirecionariam a sinalização mitogénica através de EGFR/ERK quando PI3K é inibida (Juvekar et al., 2012).

Foi efetuado um estudo *in vivo* em ratos, comparando os efeitos do NVP-BKM120 e do olaparib de forma independente e em combinação. Os ratinhos tinham 8 a 12 meses de idade e apresentavam tumores com 5 a 7 mm de diâmetro. Foram então divididos em 4 grupos: um grupo recebeu tratamento com NVP-BKM120 por gavagem oral, outro recebeu olaparib por via intraperitoneal e os dois últimos grupos receberam os dois tratamentos em combinação. Cada grupo recebeu tratamento contínuo uma vez por dia. Um dos grupos de tratamento combinado recebeu 50mg/kg/dia, o outro recebeu 30mg/kg/dia, ambos em combinação com olaparib 50mg/kg/dia. Não se registou qualquer diferença significativa entre as duas dosagens diferentes em termos de eficácia ou supressão da p-AKT. O tamanho do tumor foi medido 3 vezes por semana e a duplicação do tumor demorou em média 5 dias quando tratado como agente único, ao passo que quando tratado como uma combinação, a duplicação do tumor demorou em média mais de 70 dias. Não foi registada qualquer toxicidade mensurável com a combinação dupla (Juvekar et al.,2012).

Uma explicação possível para a sinergia *in vivo* entre os inibidores da PI3K e da PARP é o facto de a inibição da PI3K anular o efeito pró-sobrevivência induzido pela inibição da PARP, tornando estes tratamentos mais eficazes. Esta combinação poderia ser particularmente vantajosa para os cancros com deficiências de recombinação homóloga (HR), como os cancros da mama e do ovário associados a mutações BRCA1/2 (Verret et al., 2019).

2.3.4. Imunoterapia

O tratamento típico do cancro da mama inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia (Moo et al., 2018). No entanto, ainda não foi descoberta uma quimioterapia ideal para tratar todos os subtipos de cancro da mama. As quimioterapias condensadas são mais eficazes, mas requerem a utilização de fatores de crescimento, o que aumenta o custo do tratamento (Pucci et al., 2019). Os efeitos adversos dos fármacos quimioterapêuticos continuam a ser um grande desafio no tratamento dos doentes (Nurgali et al., 2018).

A terapia hormonal é uma abordagem comum no tratamento do cancro da mama, mas está frequentemente associada a efeitos secundários significativos. A terapia

dirigida, por outro lado, centra-se em alvos fisiopatológicos específicos, oferecendo uma nova esperança na luta contra vários subtipos de cancro da mama. Embora promissores, a eficácia e a segurança destes tratamentos têm de ser validadas em ensaios clínicos (Masoud & Pagès, 2017).

A imunoterapia é uma ferramenta terapêutica emergente para o cancro da mama, embora este tipo de cancro não seja geralmente considerado como altamente imunogénico. Estão atualmente a ser testadas estratégias destinadas a modular o sistema imunitário para tratar os cancros HER2+ e TNBC (Debien et al., 2023)

Existem 3 tipos de marcadores:

- O PD-L1 é o biomarcador mais utilizado, particularmente para o TNBC e no contexto do CM mBRCA (Esteve et al., 2019).
- A carga mutacional do tumor (TMB) e os linfócitos infiltrantes do tumor (TIL) são também considerados marcadores preditivos importantes para a eficácia da imunoterapia (Ye et al., 2023).
- O interferão γ (IFN- γ) e o antigénio leucocitário humano I (HLA-I) foram identificados como marcadores úteis para prever a resposta à imunoterapia (Ye et al., 2023).

Quando observamos os tumores, vemos frequentemente poucos linfócitos efetores no seu ambiente, pelo que a eficácia das terapias baseadas em células T será limitada. A estratégia consiste, portanto, em melhorar o número de células imunitárias que se infiltram nos tumores, a fim de aumentar a eficácia da imunoterapia (Ye et al., 2023).

A hipertermia é outro método potencial para sensibilizar as células tumorais às células NK e CD8+. A hipertermia atua através do aumento da expressão de HLA-I, ajudando as células imunitárias a atingir melhor os tumores. Além disso, os agentes anti-estrogénicos poderiam potenciar esta resposta, uma vez que os estrogénios tendem a suprimir a expressão de HLA-I (Toraya-Brown & Fiering, 2014).

A estratégia de bloqueio dos pontos de controlo imunitário envolve a remoção da resistência das células tumorais, que é utilizada para escapar ao sistema imunitário. A imunoterapia adotiva com células T consiste em isolar as células T do doente, manipulá-las para as tornar mais eficazes contra o cancro e depois reinjectá-las. Finalmente, a última estratégia de imunoterapia é o desenvolvimento de vacinas anti-cancro para estimular uma resposta imunitária específica contra as células cancerígenas (Ye et al., 2023).

Os progressos na identificação de biomarcadores, como o PD-L1 ou o HLA-I, permitem personalizar os tratamentos e torná-los mais eficazes para subgrupos específicos de doentes. As terapias combinadas, incluindo a hipertermia, os anti-estrogénios e a imunomodulação, abrem novas perspectivas para melhorar os resultados clínicos, em especial no caso dos cancros da mama agressivos, como o TNBC.

Os pontos de controlo imunitário são mecanismos cruciais que regulam a ativação e a tolerância dos linfócitos T, permitindo a manutenção da homeostase imunológica e da auto-tolerância em condições fisiológicas normais. Estes pontos de controlo são essenciais para evitar reacções auto-imunes, mas os tumores exploram estes mecanismos para escapar ao sistema imunitário (Ye et al., 2023).

Os sinais inibitórios PD-1/PD-L1 e CTLA-4 são os principais utilizados pelas células tumorais para reduzir a atividade dos linfócitos T e promover a evasão imunitária. O CTLA-4 desempenha um papel fundamental na fase inicial da resposta dos linfócitos T. Liga-se ao CD80 (CDL). Liga-se aos receptores CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2) expressos nas células dendríticas, reduzindo assim a resposta imunitária provocada pelos linfócitos T. O PD-1 está envolvido numa fase mais avançada da resposta imunitária. Quando ativado pelo PD-L1, inibe a atividade dos linfócitos T, suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e induz tolerância aos antígenos, facilitando assim a fuga das células tumorais (Schütz et al., 2017; Y. Li et al., 2021) (Figura 6).

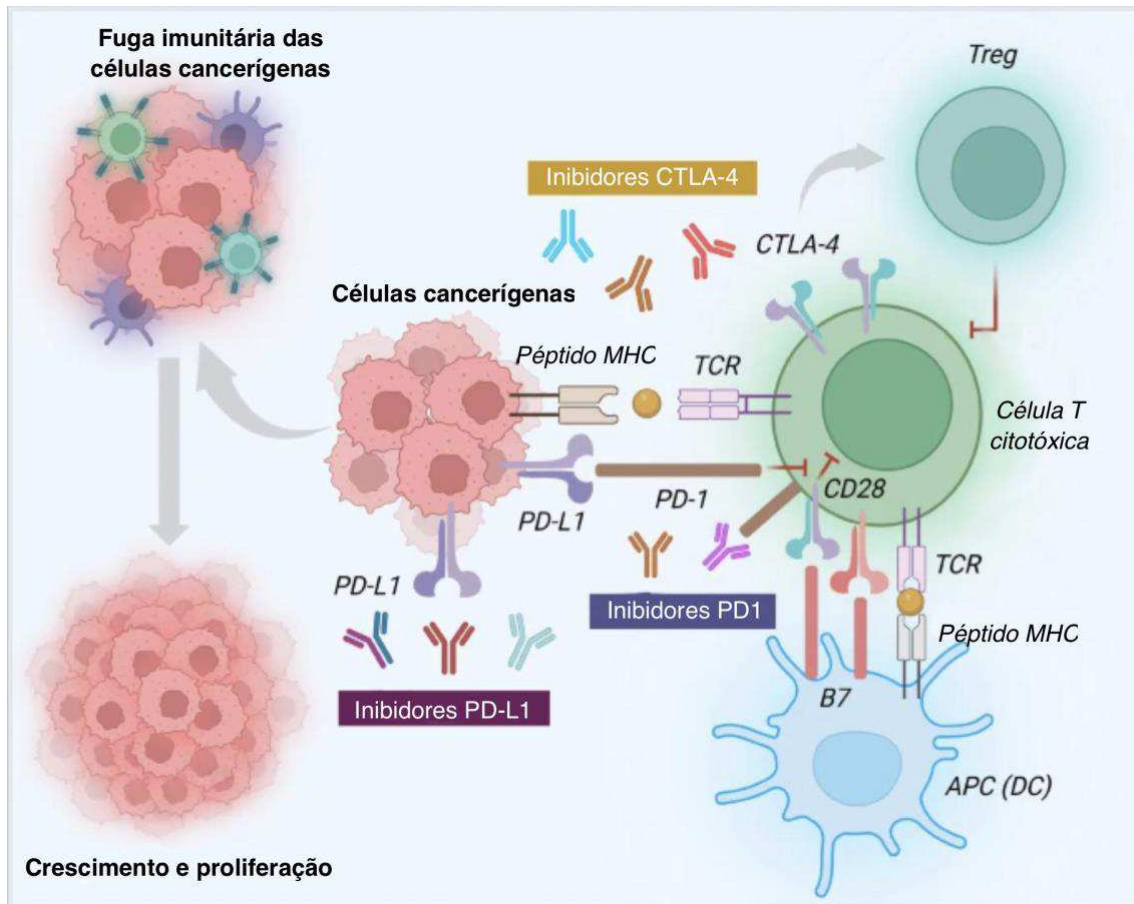


Figura 6 - Mecanismo de ação dos inibidores PD-1/PD-L1 e CTLA-4. Adaptado de Ye et al. (Ye et al., 2023).

A inibição dos pontos de controlo imunitário é uma estratégia que envolve o bloqueio dos eixos CTLA-4 ou PD-1/PD-L1 para permitir uma melhor resposta imunitária contra as células cancerígenas. Esta abordagem visa reduzir a evasão imunitária das células tumorais e representa uma estratégia promissora na imunoterapia. Por conseguinte, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais para inibir estes pontos de controlo imunitário e melhorar a resposta imunitária dos doentes com tumores sólidos, incluindo o cancro da mama (Schütz et al., 2017; Y. Li et al., 2021).

Os principais anticorpos utilizados são:

- Anticorpos anti-PD-1, como o cemiplimab, o pembrolizumab e o nivolumab. Têm como alvo o recetor PD-1, impedindo-o de interagir com o PD-L1 e permitindo que os linfócitos T permaneçam activos e ataquem as células tumorais (Debien et al., 2023).

- Anticorpos anti-PD-L1, como o avelumab, o atezolizumab e o durvalumab. Impedem a ligação do PD-L1 ao recetor PD-1, restabelecendo assim a função dos linfócitos T contra os tumores (Debien et al., 2023).
- Anticorpos anti-CTLA-4, como o tremelimumab e o ipilimumab. Melhoram a ativação dos linfócitos T nas fases iniciais da resposta imunitária (Debien et al., 2023).

Estes inibidores do ponto de controlo imunitário demonstraram um potencial terapêutico significativo no tratamento de vários tumores malignos, incluindo o cancro da mama. Foram aprovados para o tratamento de vários tipos de cancro sólido, onde desempenham um papel crucial na promoção da ativação e persistência de respostas imunitárias dirigidas contra os tumores. Esta estratégia reativa o sistema imunitário do doente para que este possa atacar as células tumorais de forma mais eficaz.

2.3.4.1. Bloqueador PD-1/PD-L

O durvalumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que tem como alvo o PD-L1 com elevada afinidade. Este mecanismo bloqueia a interação PD-L1/PD-1, promovendo a reativação dos linfócitos T contra as células tumorais. O durvalumab foi testado em vários ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia contra o cancro da mama, nomeadamente em combinação com outras terapêuticas (Ye et al., 2023).

Num ensaio de fase I/II (NCT02734004), o durvalumab, numa dose de 1,5 g de 4 em 4 semanas, foi administrado em combinação com olaparib iPARP em doentes com cancro da mama metastático com mutações gBRCA. Esta combinação mostrou um efeito anti-tumoral favorável com um perfil de segurança aceitável, sugerindo benefícios para esta população específica de doentes (Domchek et al., 2020).

No ensaio de fase II GeparNuevo (NCT02685059), o durvalumab foi combinado com quimioterapia neoadjuvante à base de antraciclinas ou taxanos. Esta combinação melhorou ligeiramente a taxa de resposta patológica completa em doentes com cancro

da mama triplo-negativo (TNBC). No entanto, o efeito foi maior nos doentes que receberam durvalumab em monoterapia antes da quimioterapia (Loibl et al., 2019).

Num ensaio de fase II I-SPY2 (NCT01042379), a combinação de durvalumab e olaparib com paclitaxel demonstrou uma melhor eficácia clínica no cancro da mama HER2-negativo, particularmente em doentes HR+ e HER2- de alto risco (Pusztai et al., 2021).

Noutro ensaio de fase II (NCT02489448), o durvalumab foi combinado com nab-paclitaxel e quimioterapia neoadjuvante de dose elevada com ciclofosfamida/doxorubicina em doentes com TNBC de estágio 1-3. Esta combinação conduziu a uma taxa de resposta patológica completa de 44%, e esta taxa foi mais elevada em doentes com PD-L1 positivo (Foldi et al., 2021).

No subestudo SAFIR02-BREAST IMMUNO (NCT02299999), o durvalumab é utilizado como terapêutica de manutenção em doentes com cancro da mama metastático estável após múltiplos ciclos de quimioterapia. O tratamento de manutenção com durvalumab não demonstrou um aumento da PFS e da OS em comparação com a quimioterapia de manutenção, embora tenha havido uma melhoria da OS em doentes com TNBC positivo ou negativo para PD-L1 (Ye et al., 2023).

Por conseguinte, o durvalumab apresenta um potencial terapêutico interessante quando utilizado em combinação com inibidores da PARP, agentes quimioterapêuticos ou como terapêutica de manutenção em doentes com TNBC. Os ensaios clínicos demonstraram uma grande eficácia em doentes com PD-L1 positivo, embora também tenham sido observados benefícios em alguns doentes com PD-L1 negativo. Mostram também que a administração precoce de durvalumab antes de outros tratamentos pode melhorar a eficácia da terapêutica, particularmente no TNBC. A monoterapia com durvalumab poderia representar uma abordagem de manutenção promissora após a quimioterapia em doentes com TNBC.

Em conclusão, o durvalumab, como anticorpo anti-PD-L1, oferece vantagens clínicas quando combinado com outras terapêuticas, particularmente em doentes com TNBC e/ou mutação gBRCA. Os resultados do ensaio sugerem que o durvalumab pode

desempenhar um papel importante na terapêutica de combinação ou como terapêutica de manutenção, com especial incidência nos doentes PD-L1 positivos. São necessários mais estudos para aperfeiçoar as estratégias de seleção de doentes e maximizar os benefícios deste tratamento.

2.4. Tratamentos em estudo

2.4.1. Vacina

Estão atualmente a ser desenvolvidos e estudados vários tipos de vacinas anti-cancro para o tratamento do cancro da mama. Estão a ser estudados 7 tipos principais de vacinas para esta doença, incluindo vacinas à base de péptidos, vacinas à base de proteínas e vacinas de ADN recombinante.

As vacinas estudadas para o cancro da mama têm dois alvos muito específicos. Vacinas que visam o HER2 ou os antígenos associados ao HER2. Visam as células que exprimem o antígeno HER2, que é um receptor sobre-expresso em certas formas agressivas de cancro da mama. A vacina procurará, portanto, induzir uma resposta imunitária nestas células-alvo (Ye et al., 2023).

O segundo alvo da vacina são os antígenos não ligados ao HER2. Isto permite visar as células cancerosas que não sobre-expressam o HER2. Existe, portanto, um interesse em tratar os cancros da mama HER2-positivos (Ye et al., 2023).

A eficácia e a segurança destes diferentes tipos de vacinas, quer tenham como alvo os antígenos HER2 ou não HER2, variam consoante a fase dos ensaios clínicos. A investigação sobre estas vacinas está em curso em várias fases (fase I, II, III) para avaliar a sua capacidade de impedir o crescimento do tumor e o seu impacto na sobrevivência dos doentes, verificando simultaneamente o seu perfil de segurança (Ye et al., 2023).

Os ensaios clínicos de vacinas orientadas para o HER2 revelaram resultados promissores, tal como as vacinas baseadas em proteínas/peptídeos, como a E75, a GP2 e a AE37. Cada uma delas parece também ser eficaz contra subtipos específicos de CM. Os perfis de segurança de cada vacina revelaram um perfil de segurança aceitável. Os

efeitos secundários graves foram observados apenas raramente e os efeitos menores são toleráveis. As vacinas mostraram uma redução na recorrência, mas não foi possível demonstrar qualquer melhoria na OS (You et al., 2021; Carmichael et al., 2009; Brown et al., 2020).

Relativamente às vacinas não HER2, os resultados dos ensaios foram variáveis. Algumas vacinas mostraram uma boa resposta imunitária, mas a PFS e a OS mantiveram-se limitadas na sua melhoria. Algumas vacinas, como a PANVAC, a MAM-A e a STn-KLH em combinação com a quimioterapia, mostram alguma melhoria, mas o seu benefício terapêutico ainda não foi suficientemente avaliado. A melhoria da resposta imunitária parece ser acentuada com a inclusão de coestimuladores, o que pode ser muito interessante em termos de melhoria global da eficácia da vacina. O desenvolvimento de vacinas contra subtipos específicos de cancro da mama, como o TNBC e o mBRCA, continua a ser difícil devido à ausência de receptores bem definidos (ER, PR, HER2) e à variabilidade dos antígenos associados. É necessária mais investigação para identificar alvos específicos e desenvolver vacinas eficazes para estes subtipos (Heery et al., 2015; Tiriveedhi et al., 2014; Ibrahim et al., 2013).

A PANVAC é uma vacina viral recombinante que codifica antígenos associados a tumores, como o MUC1 e o CEA. Num ensaio de fase II, em combinação com um agente de quimioterapia (docetaxel), foi observada uma melhoria da PFS em doentes com cancro da mama metastático (Heery et al., 2015).

O MAM-A é um antígeno expresso em 40-80% dos cancros da mama. Ativa as células T CD4+ e reduz a presença de células T reguladoras (Zhu & Yu, 2022). Num ensaio de fase I, uma vacina baseada no ADN do MAM-A apresentou um perfil de segurança satisfatório e sinais de melhoria da PFS (Tiriveedhi et al., 2014).

O sialil-TN (STn) é um antígeno de hidratos de carbono associado a tumores, acoplado a uma proteína transportadora (KLH) para formar uma vacina. Um ensaio de fase II mostra que a STn-KLH produz respostas de anticorpos mais elevadas. No entanto, o OS mostrou uma melhoria global decepcionante na fase III (Miles et al., 2011).

2.4.2. Terapia de adoção com células T

A terapia adotiva com células T visa reforçar a imunidade antitumoral dos doentes com cancro através da transferência de linfócitos específicos. Isto permitirá reforçar a resposta imunitária antitumoral do doente, nomeadamente nos doentes com um nível de imunidade baixo (Ye et al., 2023).

2.4.2.1. Terapia com linfócitos infiltrantes do tumor

Esta terapia tem sido objeto de vários ensaios clínicos e tem mostrado resultados heterogéneos consoante o tipo de cancro.

No cancro da mama, foi demonstrado que os TIL isolados de um subtipo específico de tumor podem reconhecer mutações específicas em determinados tumores da mama (Assadipour et al., 2017). Foi demonstrado que o tratamento combinado com um TIL, um bloqueador PD-1 e uma IL-2 produz uma regressão duradoura e completa do cancro da mama metastático HR+ e HER2-. Estão atualmente em curso ensaios clínicos para verificar a segurança e a eficácia (Zacharakis et al., 2018).

2.4.2.2. Terapia CAR-T

A terapia CAR-T é uma das mais recentes e poderosas formas de terapia adotiva com células T. Envolve a modificação das células T para expressarem um recetor de antígeno quimérico específico que pode reconhecer antígenos presentes nas células tumorais (Kozani et al., 2022). Foram identificados vários alvos antigénicos, como HER2, MUC1, ROR1, c-Met, FR α , mesotelina, NKG2D e TROP2. Estes antígenos podem ser utilizados para atingir especificamente as células tumorais (Dees et al., 2020; Nasiri et al., 2022).

Foram realizados vários ensaios clínicos. Um ensaio de fase I em doentes com TNBC utilizando células c-Met-CAR-T mostrou um perfil de segurança aceitável, com uma resposta inflamatória intratumoral após a injeção. Estão em curso outros ensaios clínicos de fase I/II para determinar a segurança atual da terapia MUC1-CAR-T (Tchou et al., 2017).

Sabemos que a terapia CAR-T pode causar danos nos tecidos saudáveis se o antígeno alvo também for expresso por células saudáveis, para além das células tumorais. Isto representa um grande desafio, exigindo melhorias para atingir apenas as células tumorais. Um avanço interessante é a orientação para as glicofórmulas de antígenos específicas dos tumores. Isto permite reduzir os efeitos adversos ao visar apenas os antígenos especificamente expressos nas células tumorais e não nas células saudáveis (Kozani, Kozani, et al., 2022).

Os resultados clínicos das várias formas de terapia adotiva com células T são variados. Algumas terapias, como as TILs e as CAR-Ts, mostraram resultados promissores em certos subtipos de cancro da mama, mas continuam a existir desafios em termos de segurança e eficácia.

III. CONCLUSÃO

A prevenção do cancro da mama, no caso de uma mutação genética associada ao gene BRCA1/2 pode reduzir significativamente o risco de cancro da mama associado e permitir o seu tratamento o mais rapidamente possível. Este facto pode ser explicado principalmente pelo acompanhamento regular e intensivo dos doentes e pela sua educação sobre o assunto. No entanto, é sobretudo através do conhecimento das mutações do gene BRCA1/2 que este protocolo de prevenção e monitorização pode ser posto em prática.

Em geral, os tratamentos estão a mostrar uma boa eficácia, mas ainda há alguns desafios a ultrapassar. A terapia-alvo combinada é uma boa solução para os cancros com este tipo de mutação, com melhores resultados. O principal problema nestes tratamentos é conseguir que as células não cancerígenas se mantenham saudáveis.

Atualmente, estão a ser testados vários tratamentos e, de momento, os resultados em termos de segurança e eficácia estão ainda em curso, mas apresentam boas perspetivas para o futuro.

A prevenção e o tratamento orientado das mutações BRCA1/2 no cancro da mama apresentam vantagens reais em termos de terapêutica deste cancro. Por isso, é importante prosseguir os estudos sobre as novas terapias para melhorar a sua ação e, sobretudo, para atingir as células cancerosas.

IV. BIBLIOGRAFIA

Antoniou, A., Pharoah, P., Narod, S., Risch, H., Eyfjord, J., Hopper, J., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, Å., Pasini, B., Radice, P., Manoukian, S., Eccles, D., Tang, N., Olah, E., Anton-Culver, H., Warner, E., Lubinski, J., . . . Easton, D. (2003). Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History : A Combined Analysis of 22 Studies. *The American Journal Of Human Genetics*, 72(5), 1117-1130. <https://doi.org/10.1086/375033>

Arun, B., Bayraktar, S., Liu, D. D., Barrera, A. M. G., Atchley, D., Pusztai, L., Litton, J. K., Valero, V., Meric-Bernstam, F., Hortobagyi, G. N., & Albarracin, C. (2011). Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers and Noncarriers : A Single-Institution Experience. *Journal Of Clinical Oncology*, 29(28), 3739-3746. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.2682>

Assadipour, Y., Zacharakis, N., Crystal, J. S., Prickett, T. D., Gartner, J. J., Somerville, R. P., Xu, H., Black, M. A., Jia, L., Chinnasamy, H., Kriley, I., Lu, L., Wunderlich, J. R., Zheng, Z., Lu, Y., Robbins, P. F., Rosenberg, S. A., Goff, S. L., & Feldman, S. A. (2017). Characterization of an Immunogenic Mutation in a Patient with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 23(15), 4347-4353. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1423>

Brewster, A. M., Chavez-MacGregor, M., & Brown, P. (2014). Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *The Lancet Oncology*, 15(13), e625-e634. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70364-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70364-x)

Brown, T. A., Mittendorf, E. A., Hale, D. F., Myers, J. W., Peace, K. M., Jackson, D. O., Greene, J. M., Vreeland, T. J., Clifton, G. T., Ardavanis, A., Litton, J. K., Shumway, N. M., Symanowski, J., Murray, J. L., Ponniah, S., Anastasopoulou, E. A., Pistamaltzian, N. F., Baxevanis, C. N., Perez, S. A., . . . Peoples, G. E. (2020). Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence. *Breast Cancer Research And Treatment*, *181*(2), 391-401. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05638-x>

Cohen-Haguenaer, O. (2019). Prédiposipion héréditaire au cancer du sein (2). *Médecine/Sciences*, *35*(4), 332-345. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019072>

Byrski, T., Gronwald, J., Huzarski, T., Grzybowska, E., Budryk, M., Stawicka, M., Mierzwa, T., Szwiec, M., Wiśniowski, R., Siolek, M., Dent, R., Lubinski, J., & Narod, S. (2009). Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal Of Clinical Oncology*, *28*(3), 375-379. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.7019>

Carbine, N. E., Lostumbo, L., Wallace, J., & Ko, H. (2018). Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Library*, *2019*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002748.pub4>

Carmichael, M. G., Benavides, L. C., Holmes, J. P., Gates, J. D., Mittendorf, E. A., Ponniah, S., & Peoples, G. E. (2009). Results of the first phase 1 clinical trial of the HER-2/neu peptide (GP2) vaccine in disease-free breast cancer patients. *Cancer*, *116*(2), 292-301. <https://doi.org/10.1002/cncr.24756>

Chien, A. J., Tripathy, D., Albain, K. S., Symmans, W. F., Rugo, H. S., Melisko, M. E., Wallace, A. M., Schwab, R., Helsten, T., Forero-Torres, A., Stringer-Reasor, E., Ellis, E. D., Kaplan, H. G., Nanda, R., Jaskowiak, N., Murthy, R., Godellas, C., Boughey, J. C., Elias, A. D., . . . Esserman, L. J. (2020). MK-2206 and Standard Neoadjuvant Chemotherapy Improves Response in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and/or Hormone Receptor–Negative Breast Cancers in the I-SPY 2 Trial. *Journal Of Clinical Oncology*, *38*(10), 1059-1069. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01027>

Cortesi, L., Rugo, H. S., & Jackisch, C. (2021). An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Targeted Oncology*, *16*(3), 255-282. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00796-4>

Dai, X., Cheng, H., Bai, Z., & Li, J. (2017). Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *Journal Of Cancer*, *8*(16), 3131-3141. <https://doi.org/10.7150/jca.18457>

Debien, V., De Caluwé, A., Wang, X., Piccart-Gebhart, M., Tuohy, V. K., Romano, E., & Buisseret, L. (2023). Immunotherapy in breast cancer : an overview of current strategies and perspectives. *Npj Breast Cancer*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00508-3>

Dees, S., Ganesan, R., Singh, S., & Grewal, I. S. (2020). Emerging CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, *19*(12), 2409-2421. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0385>

DeMichele, A., Clark, A. S., Tan, K. S., Heitjan, D. F., Gramlich, K., Gallagher, M., Lal, P., Feldman, M., Zhang, P., Colameco, C., Lewis, D., Langer, M., Goodman, N., Domchek, S., Gogineni, K., Rosen, M., Fox, K., & O'Dwyer, P. (2014). CDK 4/6 Inhibitor Palbociclib (PD0332991) in Rb+ Advanced Breast Cancer : Phase II Activity, Safety, and Predictive Biomarker Assessment. *Clinical Cancer Research*, *21*(5), 995-1001. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-2258>

Doi, T., Tamura, K., Tanabe, Y., Yonemori, K., Yoshino, T., Fuse, N., Kodaira, M., Bando, H., Noguchi, K., Shimamoto, T., & Ohtsu, A. (2015). Phase 1 pharmacokinetic study of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, *76*(2), 409-416.

<https://doi.org/10.1007/s00280-015-2810-z>

Domchek, S. M., Postel-Vinay, S., Im, S., Park, Y. H., Delord, J., Italiano, A., Alexandre, J., You, B., Bastian, S., Krebs, M. G., Wang, D., Waqar, S. N., Lanasa, M., Rhee, J., Gao, H., Rocher-Ros, V., Jones, E. V., Gulati, S., Coenen-Stass, A., . . . Kaufman, B. (2020). Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA) : an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *The Lancet Oncology*, *21*(9), 1155-1164. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30324-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30324-7)

Esteva, F. J., Hubbard-Lucey, V. M., Tang, J., & Pusztai, L. (2019). Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *The Lancet Oncology*, *20*(3), e175-e186. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30026-9)

Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., Ettl, J., Patel, R., Pinter, T., Schmidt, M., Shparyk, Y., Thummala, A. R., Voytko, N. L., Fowst, C., Huang, X., Kim, S. T., Randolph, S., & Slamon, D. J. (2014). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18) : a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*, *16*(1), 25-35. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71159-3)

Flaherty, K. T., LoRusso, P. M., DeMichele, A., Abramson, V. G., Courtney, R., Randolph, S. S., Shaik, M. N., Wilner, K. D., O'Dwyer, P. J., & Schwartz, G. K. (2011). Phase I, Dose-Escalation Trial of the Oral Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor PD 0332991, Administered Using a 21-Day Schedule in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Cancer Research*, *18*(2), 568-576. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0509>

Foldi, J., Silber, A., Reisenbichler, E., Singh, K., Fischbach, N., Persico, J., Adelson, K., Katoch, A., Horowitz, N., Lannin, D., Chagpar, A., Park, T., Marczyk, M., Frederick, C., Burrello, T., Ibrahim, E., Qing, T., Bai, Y., Blenman, K., . . . Puzstai, L. (2021). Neoadjuvant durvalumab plus weekly nab-paclitaxel and dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide in triple-negative breast cancer. *Npj Breast Cancer*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00219-7>

Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., Mortimer, P., Swaisland, H., Lau, A., O'Connor, M. J., Ashworth, A., Carmichael, J., Kaye, S. B., Schellens, J. H., & De Bono, J. S. (2009). Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *New England Journal Of Medicine*, 361(2), 123-134. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0900212>

Ford, D., Easton, D., Stratton, M., Narod, S., Goldgar, D., Devilee, P., Bishop, D., Weber, B., Lenoir, G., Chang-Claude, J., Sobol, H., Teare, M., Struewing, J., Arason, A., Scherneck, S., Peto, J., Rebbeck, T., Tonin, P., Neuhausen, S., . . . Zelada-Hedman, M. (1998). Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *The American Journal Of Human Genetics*, 62(3), 676-689. <https://doi.org/10.1086/301749>

Gallagher, S., Hughes, E., Kurian, A. W., Domchek, S. M., Garber, J., Probst, B., Morris, B., Tshiaba, P., Meek, S., Rosenthal, E., Roa, B., Slavin, T. P., Wagner, S., Weitzel, J., Gutin, A., Lanchbury, J. S., & Robson, M. (2021). Comprehensive Breast Cancer Risk Assessment for CHEK2 and ATM Pathogenic Variant Carriers Incorporating a Polygenic Risk Score and the Tyrer-Cuzick Model. *JCO Precision Oncology*, 5, 1073-1081. <https://doi.org/10.1200/po.20.00484>

Godet, I., & Gilkes, D. M. (2017). BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integrative Cancer Science And Therapeutics*, 4(1). <https://doi.org/10.15761/icst.1000228>

Heery, C. R., Ibrahim, N. K., Arlen, P. M., Mohebtash, M., Murray, J. L., Koenig, K., Madan, R. A., McMahon, S., Marté, J. L., Steinberg, S. M., Donahue, R. N., Grenga, I., Jochems, C., Farsaci, B., Folio, L. R., Schlom, J., & Gulley, J. L. (2015). Docetaxel Alone or in Combination With a Therapeutic Cancer Vaccine (PANVAC) in Patients With Metastatic Breast Cancer. *JAMA Oncology*, *1*(8), 1087. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2736>

Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K. L., André, F., Winer, E. P., Janni, W., Verma, S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., Petrakova, K., Hart, L. L., Villanueva, C., Chan, A., O'Shaughnessy, J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, *375*(18), 1738-1748. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609709>

Hu, Y., Gao, J., Wang, M., & Li, M. (2021). Potential Prospect of CDK4/6 Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Management And Research*, *Volume 13*, 5223-5237. <https://doi.org/10.2147/cmar.s310649>

Ibrahim, N. K., Murray, J. L., Zhou, D., Mittendorf, E. A., Sample, D., Tautchin, M., & Miles, D. (2013). Survival Advantage in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Endocrine Therapy plus Sialyl Tn-KLH Vaccine : Post Hoc Analysis of a Large Randomized Trial. *Journal Of Cancer*, *4*(7), 577-584. <https://doi.org/10.7150/jca.7028>

Jung, H., Lee, K. S., & Choi, J. K. (2021). Comprehensive characterisation of intronic mis-splicing mutations in human cancers. *Oncogene*, *40*(7), 1347-1361. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01614-3>

Juvekar, A., Burga, L. N., Hu, H., Lunsford, E. P., Ibrahim, Y. H., Balmaña, J., Rajendran, A., Papa, A., Spencer, K., Lyssiotis, C. A., Nardella, C., Pandolfi, P. P., Baselga, J., Scully, R., Asara, J. M., Cantley, L. C., & Wulf, G. M. (2012). Combining a PI3K Inhibitor with a PARP Inhibitor Provides an Effective Therapy for BRCA1-Related Breast Cancer. *Cancer Discovery*, 2(11), 1048-1063. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-11-0336>

Karami, F., & Mehdipour, P. (2013). A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer. *BioMed Research International*, 2013, 1-21. <https://doi.org/10.1155/2013/928562>

Katsura, C., Ogunmwonyi, I., Kankam, H. K., & Saha, S. (2022). Breast cancer : presentation, investigation and management. *British Journal Of Hospital Medicine*, 83(2), 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>

Kozani, P. S., Kozani, P. S., & Rahbarizadeh, F. (2022). CAR T cells redirected against tumor-specific antigen glycoforms : can low-sugar antigens guarantee a sweet success ? *Frontiers Of Medicine*, 16(3), 322-338. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0901-2>

Kozani, P. S., Naseri, A., Mirarefin, S. M. J., Salem, F., Nikbakht, M., Bakhshi, S. E., & Kozani, P. S. (2022). Nanobody-based CAR-T cells for cancer immunotherapy. *Biomarker Research*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00371-7>

Kriege, M., Jager, A., Hooning, M. J., Huijskens, E., Blom, J., Van Deurzen, C. H. M., Bontenbal, M., Collee, J. M., Menke-Pluijmers, M. B. E., Martens, J. W. M., & Seynaeve, C. (2011). The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer*, 118(4), 899-907. <https://doi.org/10.1002/cncr.26351>

Li, Q., & Engebrecht, J. (2021). BRCA1 and BRCA2 Tumor Suppressor Function in Meiosis. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.668309>

Li, X., You, R., Wang, X., Liu, C., Xu, Z., Zhou, J., Yu, B., Xu, T., Cai, H., & Zou, Q. (2016). Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers : A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Cancer Research*, 22(15), 3971-3981. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1465>

Li, Y., Miao, W., He, D., Wang, S., Lou, J., Jiang, Y., & Wang, S. (2021). Recent Progress on Immunotherapy for Breast Cancer : Tumor Microenvironment, Nanotechnology and More. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.680315>

Litton, J., Hurvitz, S., Mina, L., Rugo, H., Lee, K., Gonçalves, A., Diab, S., Woodward, N., Goodwin, A., Yerushalmi, R., Roché, H., Im, Y., Eiermann, W., Quek, R., Usari, T., Lanzalone, S., Czibere, A., Blum, J., Martin, M., & Ettl, J. (2020). Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer : final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals Of Oncology*, 31(11), 1526-1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>

Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A., Martin, M., Roché, H., Im, Y., Quek, R. G., Markova, D., Tudor, I. C., Hannah, A. L., Eiermann, W., & Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal Of Medicine*, 379(8), 753-763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>

Loibl, S., Untch, M., Burchardi, N., Huober, J., Sinn, B., Blohmer, J., Grischke, E., Furlanetto, J., Tesch, H., Hanusch, C., Engels, K., Rezai, M., Jackisch, C., Schmitt, W., Von Minckwitz, G., Thomalla, J., Kümmel, S., Rautenberg, B., Fasching, P., . . . Schneeweiss, A. (2019). A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer : clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Annals Of Oncology*, 30(8), 1279-1288. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz158>

Lord, C. J., & Ashworth, A. (2016). BRCAness revisited. *Nature Reviews. Cancer*, 16(2), 110-120. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.21>

- Lord, C. J., & Ashworth, A. (2017). PARP inhibitors : Synthetic lethality in the clinic. *Science*, 355(6330), 1152-1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>
- Mahdavi, M., Nassiri, M., Kooshyar, M. M., Vakili-Azghandi, M., Avan, A., Sandry, R., Pillai, S., Lam, A. K., & Gopalan, V. (2018). Hereditary breast cancer ; Genetic penetrance and current status with BRCA. *Journal Of Cellular Physiology*, 234(5), 5741-5750. <https://doi.org/10.1002/jcp.27464>
- Martin, J. M., & Goldstein, L. J. (2018). Profile of abemaciclib and its potential in the treatment of breast cancer. *OncoTargets And Therapy*, Volume 11, 5253-5259. <https://doi.org/10.2147/ott.s149245>
- Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer : New challenges to fight against resistance. *World Journal Of Clinical Oncology*, 8(2), 120. <https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i2.120>
- McCain, J. (2015, août 1). *First-in-Class CDK4/6 Inhibitor Palbociclib Could Usher in a New Wave of Combination Therapies for HR+, HER2– Breast Cancer*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4517534/>
- Mehrgou, A., & Akouchejian, M. (2016, 15 mai). *The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4972064/>
- Miles, D., Roché, H., Martin, M., Perren, T. J., Cameron, D. A., Glaspy, J., Dodwell, D., Parker, J., Mayordomo, J., Tres, A., Murray, J. L., & Ibrahim, N. K. (2011). Phase III Multicenter Clinical Trial of the Sialyl-TN (STn)-Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) Vaccine for Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*, 16(8), 1092-1100. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0307>
- Min, A., & Im, S. A. (2020). PARP Inhibitors as Therapeutics : Beyond Modulation of PARylation. *Cancers*, 12(2), 394. <https://doi.org/10.3390/cancers12020394>

Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I., Badoiu, S. C., Stefani, C., & Greabu, M. (2020). PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer : From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(1), 173. <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>

Moo, T., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clinics*, 13(3), 339-354. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>

Murai, J., Huang, S. N., Das, B. B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshov, J. H., Ji, J., Takeda, S., & Pommier, Y. (2012). Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Research*, 72(21), 5588-5599. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-2753>

Nasiri, F., Kazemi, M., Mirarefin, S. M. J., Kancha, M. M., Najafabadi, M. A., Salem, F., Shokoohi, S. D., Bakhshi, S. E., Kozani, P. S., & Kozani, P. S. (2022). CAR-T cell therapy in triple-negative breast cancer : Hunting the invisible devil. *Frontiers In Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018786>

Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo, R. (2018). Editorial : Adverse Effects of Cancer Chemotherapy : Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae ? *Frontiers In Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245>

Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., Asúnsolo, Á., Buján, J., García-Honduvilla, N., & Coca, S. (2020). Signal Transduction Pathways in Breast Cancer : The Important Role of PI3K/Akt/mTOR. *Journal Of Oncology*, 2020, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/9258396>

Patnaik, A., Rosen, L. S., Tolaney, S. M., Tolcher, A. W., Goldman, J. W., Gandhi, L., Papadopoulos, K. P., Beeram, M., Rasco, D. W., Hilton, J. F., Nasir, A., Beckmann, R. P., Schade, A. E., Fulford, A. D., Nguyen, T. S., Martinez, R., Kulanthaivel, P., Li, L. Q., Frenzel, M., . . . Shapiro, G. I. (2016). Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non–Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discovery*, *6*(7), 740-753. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-0095>

Peshkin, B. N., Alabek, M. L., & Isaacs, C. (2011). BRCA1/2 mutations and triple negative breast cancers. *Breast Disease*, *32*(1-2), 25-33. <https://doi.org/10.3233/bd-2010-0306>

Pisanò, M., Mezzolla, V., Galante, M. M., Alemanno, G., Manca, C., Lorusso, V., Malvasi, A., & Tinelli, A. (2010). A new mutation of BRCA2 gene in an Italian healthy woman with familial breast cancer history. *Familial Cancer*, *10*(1), 65-71. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9389-7>

Pucci, C., Martinelli, C., & Ciofani, G. (2019). Innovative approaches for cancer treatment : current perspectives and new challenges. *Ecancermedicalscience*, *13*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.961>

Pusztai, L., Yau, C., Wolf, D. M., Han, H. S., Du, L., Wallace, A. M., String-Reasor, E., Boughey, J. C., Chien, A. J., Elias, A. D., Beckwith, H., Nanda, R., Albain, K. S., Clark, A. S., Kemmer, K., Kalinsky, K., Isaacs, C., Thomas, A., Shatsky, R., . . . Esserman, L. J. (2021). Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer : Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Cancer Cell*, *39*(7), 989-998.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.05.009>

Rascon, K., Flajc, G., De Angelis, C., Liu, X., Trivedi, M. V., & Ekinici, E. (2018). Ribociclib in HR+/HER2– Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients. *Annals Of Pharmacotherapy*, *53*(5), 501-509. <https://doi.org/10.1177/1060028018817904>

Robson, M., Im, S., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delaloge, S., Li, W., Tung, N., Armstrong, A., Wu, W., Goessl, C., Runswick, S., & Conte, P. (2017).

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA

Mutation. *New England Journal Of Medicine*, 377(6),

523-533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>

Robson, M. E., Im, S., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delaloge, S., Tung, N., Armstrong, A., Dymond, M., Fielding, A., Allen, A., & Conte, P. (2023).

OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety : Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *European Journal Of*

Cancer, 184, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.031>

Schütz, F., Stefanovic, S., Mayer, L., Von Au, A., Domschke, C., & Sohn, C. (2017).

PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncology Research And Treatment*, 40(5),

294-297. <https://doi.org/10.1159/000464353>

Sessa, C., Balmaña, J., Bober, S., Cardoso, M., Colombo, N., Curigliano, G., Domchek, S., Evans, D., Fischerova, D., Harbeck, N., Kuhl, C., Lemley, B., Levy-Lahad, E.,

Lambertini, M., Ledermann, J., Loibl, S., Phillips, K., & Paluch-Shimon, S. (2022).

Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes : ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals Of Oncology*, 34(1),

33-47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>

Shah, M., Nunes, M. R., & Stearns, V. (2018, 15 mai). *CDK4/6 Inhibitors : Game*

Changers in the Management of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

? <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6424488/>

Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., Wang, Z. C., Szallasi, Z., Li, Q., Juul, N., Leong, C., Calogrias, D., Buraimoh, A., Fatima, A., Gelman, R. S., Ryan, P. D., Tung, N. M., De Nicolo, A., Ganesan, S., Miron, A., Colin, C., Sgroi, D. C., . . . Garber, J. E. (2010). Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, *28*(7), 1145-1153. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.4725>

Slade, D. (2020). PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes & Development*, *34*(5-6), 360-394. <https://doi.org/10.1101/gad.334516.119>

Sledge, G. W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E., Frenzel, M., Lin, Y., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N., & Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2 : Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal Of Clinical Oncology*, *35*(25), 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585>

Specht, J. M., Kurland, B. F., Montgomery, S. K., Dunnwald, L. K., Doot, R. K., Gralow, J. R., Ellis, G. K., Linden, H. M., Livingston, R. B., Allison, K. H., Schubert, E. K., & Mankoff, D. A. (2010). Tumor Metabolism and Blood Flow as Assessed by Positron Emission Tomography Varies by Tumor Subtype in Locally Advanced Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, *16*(10), 2803-2810. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-0026>

Stadler, Z. K., Salo-Mullen, E., Patil, S. M., Pietanza, M. C., Vijai, J., Saloustros, E., Hansen, N. A. L., Kauff, N. D., Kurtz, R. C., Kelsen, D. P., Offit, K., & Robson, M. E. (2011). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer*, *118*(2), 493-499. <https://doi.org/10.1002/ncr.26191>

Tchou, J., Zhao, Y., Levine, B. L., Zhang, P. J., Davis, M. M., Melenhorst, J. J., Kulikovskaya, I., Brennan, A. L., Liu, X., Lacey, S. F., Posey, A. D., Williams, A. D., So, A., Conejo-Garcia, J. R., Plesa, G., Young, R. M., McGettigan, S., Campbell, J., Pierce, R. H., . . . June, C. H. (2017). Safety and Efficacy of Intratumoral Injections of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunology Research*, 5(12), 1152-1161. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-17-0189>

The Genetics of Cancer. (2024, août 8). Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>

Thorsell, A., Ekblad, T., Karlberg, T., Löw, M., Pinto, A. F., Trésaugues, L., Moche, M., Cohen, M. S., & Schüler, H. (2016). Structural Basis for Potency and Promiscuity in Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) and Tankyrase Inhibitors. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 60(4), 1262-1271. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00990>

Tiriveedhi, V., Tucker, N., Herndon, J., Li, L., Sturmoski, M., Ellis, M., Ma, C., Naughton, M., Lockhart, A. C., Gao, F., Fleming, T., Goedegebuure, P., Mohanakumar, T., & Gillanders, W. E. (2014). Safety and Preliminary Evidence of Biologic Efficacy of a Mammaglobin-A DNA Vaccine in Patients with Stable Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(23), 5964-5975. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0059>

Toraya-Brown, S., & Fiering, S. (2014). Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *International Journal Of Hyperthermia*, 30(8), 531-539. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.968640>

Trayes, K. P., & Cokenakes, S. E. (2021, août 15). *Breast cancer treatment*. AAFP. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0800/p171.html>

Turner, N. C., & Tutt, A. N. J. (2012). Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer : do we need more evidence ? *Breast Cancer Research*, 14(6). <https://doi.org/10.1186/bcr3332>

Verret, B., Cortes, J., Bachelot, T., Andre, F., & Arnedos, M. (2019). Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer. *Annals Of Oncology*, 30, x12-x20.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz381>

Vidula, N., & Rugo, H. S. (2015). Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer : A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clinical Breast Cancer*, 16(1), 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.07.005>

World Health Organization : WHO & World Health Organization : WHO. (2024, 13 mars). *Cancer du sein*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=Action%20de%20l'OMS,et%202040%20dans%20le%20monde>

Xiang, T., Ohashi, A., Huang, Y., Pandita, T. K., Ludwig, T., Powell, S. N., & Yang, Q. (2008). Negative Regulation of AKT Activation by BRCA1. *Cancer Research*, 68(24), 10040-10044. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-3009>

Ye, F., Dewanjee, S., Li, Y., Jha, N. K., Chen, Z., Kumar, A., Vishakha, N., Behl, T., Jha, S. K., & Tang, H. (2023). Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Molecular Cancer*, 22(1).

<https://doi.org/10.1186/s12943-023-01805-y>

Yoshida, R. (2020). Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) : review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*, 28(6), 1167-1180. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2>

You, Z., Zhou, W., Weng, J., Feng, H., Liang, P., Li, Y., & Shi, F. (2021). Application of HER2 peptide vaccines in patients with breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell International*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02187-1>

Zacharakis, N., Chinnasamy, H., Black, M., Xu, H., Lu, Y., Zheng, Z., Pasetto, A., Langan, M., Shelton, T., Prickett, T., Gartner, J., Jia, L., Trebska-McGowan, K., Somerville, R. P., Robbins, P. F., Rosenberg, S. A., Goff, S. L., & Feldman, S. A. (2018). Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nature Medicine*, 24(6), 724-730. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0040-8>

Zhang, J., Fackenthal, J. D., Huo, D., Zheng, Y., & Olopade, O. I. (2010). Searching for large genomic rearrangements of the BRCA1 gene in a Nigerian population. *Breast Cancer Research And Treatment*, 124(2), 573-577. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1006-9>

Zheng, R., Han, S., Duan, C., Chen, K., You, Z., Jia, J., Lin, S., Liang, L., Liu, A., Long, H., & Wang, S. (2015). Role of Taxane and Anthracycline Combination Regimens in the Management of Advanced Breast Cancer. *Medicine*, 94(17), e803. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000803>

Zhu, S., & Yu, K. (2022). Breast Cancer Vaccines : Disappointing or Promising ? *Frontiers In Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828386>