

Rastreamento dos genes BRCA1 e BRCA2 e suas implicações terapêuticas no câncer de mama triplo negativo: revisão sistemática da literatura

Screening of BRCA1 and BRCA2 genes and their therapeutic implications in triple-negative breast cancer: a systematic review of the literature

Julia Barbosa Gomes; Renata Carneiro Ferreira Souto; Rafael Souto

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença multifatorial, associada a determinantes como estilo de vida, predisposição genética, histórico reprodutivo e hormonal, idade da menopausa, entre outros fatores¹, representando uma das principais causas de mortalidade entre mulheres em escala global atualmente. Isso o torna um significativo desafio para a saúde pública em diversos países, incluindo o Brasil. Dados do Instituto Nacional de Câncer² indicam que, entre 2023 e 2024, foram registrados 73.610 novos casos de câncer de mama em mulheres, com maior prevalência na faixa etária a partir dos 41 anos. No estado de Goiás, nos referido anos, os dados apontaram o registro de 1.970 casos novos, com uma taxa bruta de 52,75 e taxa ajustada de 45,63. Com relação à mortalidade, o centro-oeste apresenta uma das maiores taxas de mortalidade, seguido do sudeste. Essa situação ressalta a importância da vigilância oncológica como estratégia essencial para a melhoria da taxa de sobrevivência no país, especialmente na região centro-oeste³.

O câncer ocorre através da alteração genética e epigenética, que levam a um desequilíbrio no ciclo celular desencadeando o surgimento de células anormais e prejudiciais ao organismo. O ciclo normal das células consiste em três partes importantes: interfase, mitose e G0. A mitose consiste na divisão da célula em duas células. A interfase possui 3 subpartes: G1, responsável pelo repouso da célula e verificação de todas as funções genéticas antes que o DNA se replique; S, momento de replicação do DNA; e G2 em que a célula passa por outro repouso antes de repetir o ciclo da mitose⁴.

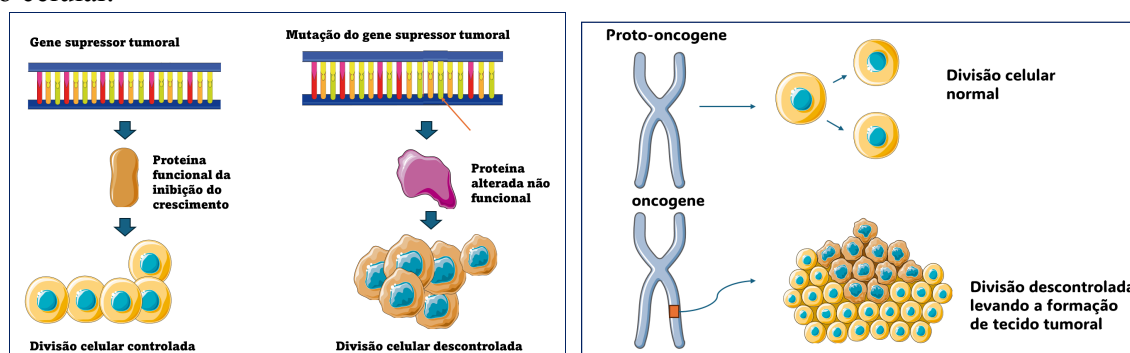
A fase G0 é conhecida como o período em que as células se estabilizam sem crescer até que elas ou o organismo morram⁵. Uma vez que uma mutação ocorre na célula mãe e o organismo não soluciona este problema impedindo que as células filhas herdem a mutação, o material genético afetado pode não exercer seu papel de forma adequada, alterando o ciclo celular e levando ao câncer⁴.

Outra forma de desencadear esta doença genética pode ser através da superexpressão de fatores de crescimento ou uma falha nas proteínas supressoras no ciclo celular, resultando no crescimento desordenado das células e desencadeando o surgimento de células cancerígenas, que não sofrem apoptose (morte celular programada), logo permanecem crescendo até infiltrar outros tecidos. Existem também genes conhecidos como supressores de tumor, como o BRCA1, BRCA2 e TP53, e proto oncogenes, como o RAS, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), BRAF, RET e MET. Estes são responsáveis por assegurar que as células não entrem em um processo tumoral. Enquanto, como mencionado, os supressores podem

ser inibidos, deixando de exercer sua função, os proto oncogenes podem sofrer mutações passando a ser oncogenes ou genes promotores de tumor⁴. A Figura 1 representa este esquema e o quadro 1 demonstra os principais genes associados ao câncer de mama triplo negativo.

Essas mutações podem afetar qualquer região do organismo. No caso da mama, o gene mais frequentemente associado à forma hereditária desta neoplasia é o BRCA1. Tumores associados a mutações neste gene tendem a não expressar receptores de progesterona, estrogênio e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), caracterizando o subtipo triplo negativo. Já as mutações no BRCA2 apresentam forte relação com o câncer esporádico. Quando ocorrem mutações em ambos os genes, BRCA1 e BRCA2, o paciente pode desenvolver neoplasias em outros sítios além da mama, como nos ovários, configurando a síndrome denominada câncer de mama e ovário hereditário (HBOC). Outros genes também são responsáveis pelo desenvolvimento de câncer de mama, como CHEK2, ATM, BRIP1 e PALB2, porém com menor penetrância⁶.

Figura 1. Impacto das mutações em genes supressores tumorais e proto-oncogenes na regulação do ciclo celular.



Fonte: Imagem modificada de Wong, et al. 2020⁷. talvez utilizar o modificado de...pois foi inspirado em alguma imagem que viu?.

Quadro 2. Genes associados ao câncer de mama triplo negativo.

GENE	NOME COMPLETO	LOCALIZAÇÃO	CLASSE	FUNÇÃO
BRCA1 ⁸	Breast cancer gene 1	17q21	supressor de tumor	Desempenha um papel importante na manutenção de estabilidade genômica realizando o reparo de DNA por recombinação homóloga.
BRCA2 ⁸	Breast cancer gene 2	13q12.3	supressor de tumor	Desempenha um papel importante na manutenção de estabilidade genômica realizando o reparo de DNA por recombinação homóloga em conjunto com o BRCA1.
TP53 ⁹	Tumor protein p53	17p13.1	supressor de tumor	Responsável por regular a expressão de

				genes-alvo, induzindo parada do ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA ou alterações no metabolismo.
BARD1 ⁸	BRCA associated RING domain 1	2q35	supressor de tumor	Forma um heterodímero com o gene BRCA1, atuando na resposta de danos no DNA, especialmente no reparo por recombinação homóloga e na regulação do ciclo celular.
PALB2 ⁸	Partner and localizer of BRCA2	16p12.2	supressor de tumor	Atua como mediador do BRCA1 e BRCA2 no reparo de DNA por recombinação homóloga.
RAD51D ⁸	RAD51 paralog D	17q12	reparo de DNA	Atua no reparo de DNA via recombinação homóloga como um dos parálogos de RAD51.
RAD51C ⁸	RAD51 paralog C	17q22	reparo de DNA	Atua no reparo de DNA via recombinação homóloga como um dos parálogos de RAD51.
BRIP1 ⁸	BRCA1 interacting DNA helicase 1	17q23.2	reparo de DNA	Atua no reparo de DNA por meio da interação com o BRCA1, contribuindo para a estabilidade genômica.
MYC ⁹	MYC proto-oncogene	8q24.21	oncogene	Responsável por codificar um fator de transcrição que controla a expressão de genes relacionados ao ciclo celular.
PTEM ⁹	Phosphatase and tensin homolog	10q23.31	supressor de tumor	Codifica uma fosfatase lipídica que regula negativamente a via PI3K/AKT, inibindo a proliferação celular e promovendo a estabilidade genômica.
rb1 ⁹	Retinoblastoma 1	13q14	supressor de tumor	Codifica a proteína pRB, que atua como regulador negativo do ciclo celular ao se ligar aos fatores E2F, impedindo a progressão da fase G1 para S.

Fonte: Elaborado pela autora (2026), com base em Shimelis, et al.2018⁸, Wang, et al.2019⁹ e NCBI genes (como usei para pesquisar localização e função dos genes, devo incluir ?)

A neoplasia mamária apresenta uma elevada heterogeneidade biológica, podendo ser classificado em distintos subtipos com base na expressão de marcadores imuno-histoquímicas, como o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2),receptor de estrogênio (ER) e receptor de progesterona (PR). Essa classificação é fundamental para o manejo terapêutico, uma vez que certos subtipos, como o triplo negativo, estão associados a uma baixa taxa de sobrevida¹⁰.

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) compreende um grupo de tumores caracterizados por diferentes perfis transcricionais, composição biológica e microambiente imune. Este subtipo não expressa receptores de estrogênio, progesterona nem HER2, o que torna seu tratamento um grande desafio. Molecularmente, o CMTN pode ser classificado em basal-like (1 e 2), luminal com receptor de andrógeno (LAR), imunomodulatório(IM) e mesenquimal

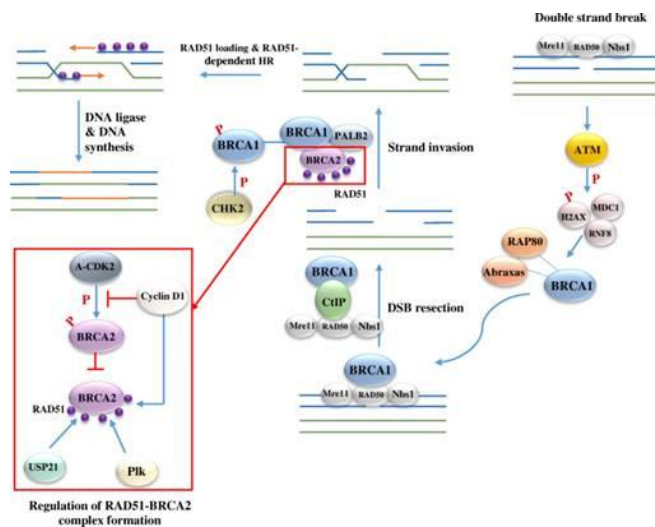
(MES)¹¹. Atualmente, as principais abordagens terapêuticas incluem quimioterapia sistêmica e o bloqueio de checkpoints imunológicos, técnica que inibe proteínas reguladoras do sistema imune, permitindo que células T reconheçam e eliminem as células tumorais de forma mais eficaz.

Para otimizar o tratamento e o prognóstico, o diagnóstico adiantado é de fundamental importância. Dado que casos com prognóstico desfavorável estão frequentemente correlacionados à detecção em estágios avançados e a falhas diagnósticas¹². A mamografia é uma das técnicas mais amplamente empregadas atualmente, pois facilita a detecção precoce e diminui a necessidade de intervenções médicas mais invasivas, além de orientar o manejo terapêutico adequado¹³. Outro método considerado padrão ouro na avaliação de nódulos é a biópsia por agulha grossa, que, apesar de sua natureza invasiva, permite um diagnóstico histológico definitivo¹⁴.

Entretanto, esses métodos apresentam elevadas taxas de falsos positivos (56%) e falsos negativos (22%) em mulheres com menos de 50 anos, especialmente aquelas com tecido mamário denso. Isso evidencia a necessidade de desenvolver novos métodos diagnósticos que possam mitigar o desconforto associado aos métodos tradicionais e proporcionar melhor sensibilidade e especificidade para todos os tipos de tecido mamário¹⁵. Desta forma, um estudo do perfil genético das pacientes pode se alinhar à um melhor tratamento, visto que este perfil é individual e conhecer o mecanismo de ação dos genes supressores e proto oncogenes pode auxiliar no direcionamento de um tratamento adequado.

Dentre os diversos genes encontrados na literatura associados ao prognóstico desta neoplasia, mutações nas proteínas BRCA1 e BRCA2, sendo principalmente deletérias, estão fortemente ligadas à susceptibilidade hereditária e instalação precoce do CMTN¹⁶. Os genes BRCA1 e BRCA2 desempenham um papel crucial na manutenção da estabilidade genômica, estando fortemente envolvidos no reparo de quebras de fita dupla do DNA por meio da recombinação homóloga, como demonstrado na figura 2. Além de atuarem diretamente no reparo de lesões, essas proteínas também exercem função na prevenção da formação de lacunas (*gaps*) durante a replicação do DNA. A perda da função dessas proteínas resulta em instabilidade genômica, podendo levar tanto à morte celular quanto à sobrevivência de clones mutantes com potencial oncogênico¹⁷.

Figura 2. Reparo de DNA por recombinação homóloga



Fonte: Modificado de Sadeghi, F et al. 2020¹⁸. **Legenda:** O reparo por recombinação homóloga (HR) inicia-se com o reconhecimento da quebra de fita dupla (DSB) pelo complexo MRN, seguido pela fosforilação de proteínas sinalizadoras (γ H2AX, MDC1 e RNF8) pela ATM, que promovem a formação do complexo BRCA1-abraxas-RAP80. Em seguida, BRCA1 coopera com MRN e CtIP para a ressecção da extremidade 5', etapa inicial da via SDSA. Posteriormente, BRCA1 interage com PALB2 e BRCA2 para recrutar RAD51, processo que depende da fosforilação de S988 na BRCA1 mediada por CHK2.

Embora a deficiência em BRCA1 ou BRCA2 torne as células tumorais mais sensíveis à quimioterapia, uma vez que esta causa os eventos normalmente restaurados por tais genes, o CMTN continua sendo uma neoplasia de prognóstico desfavorável, marcada por alta taxa de recidiva precoce, metástases frequentes e baixa sobrevida global, em comparação com outros subtipos de câncer de mama¹⁷. No Brasil, os estudos têm se concentrado na avaliação de variantes germinativas de pacientes com histórico familiar de neoplasia mamária, tornando os estudos sobre características moleculares e histológicos limitados¹⁹.

Acho que poderíamos incluir um quadro resumo do genes agrupados por seus efeitos Oncogênicos, Supressores, de Reparo...etc...cromossomo ao qual pertencem...etc... Todo gene tem um nome completo e função.... poderíamos organizar um quadro bem legal

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica disponível sobre o impacto das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 no prognóstico de pacientes com câncer de mama triplo negativo, ressaltando a importância da classificação genética como ferramenta essencial no direcionamento terapêutico e no manejo clínico individualizado.

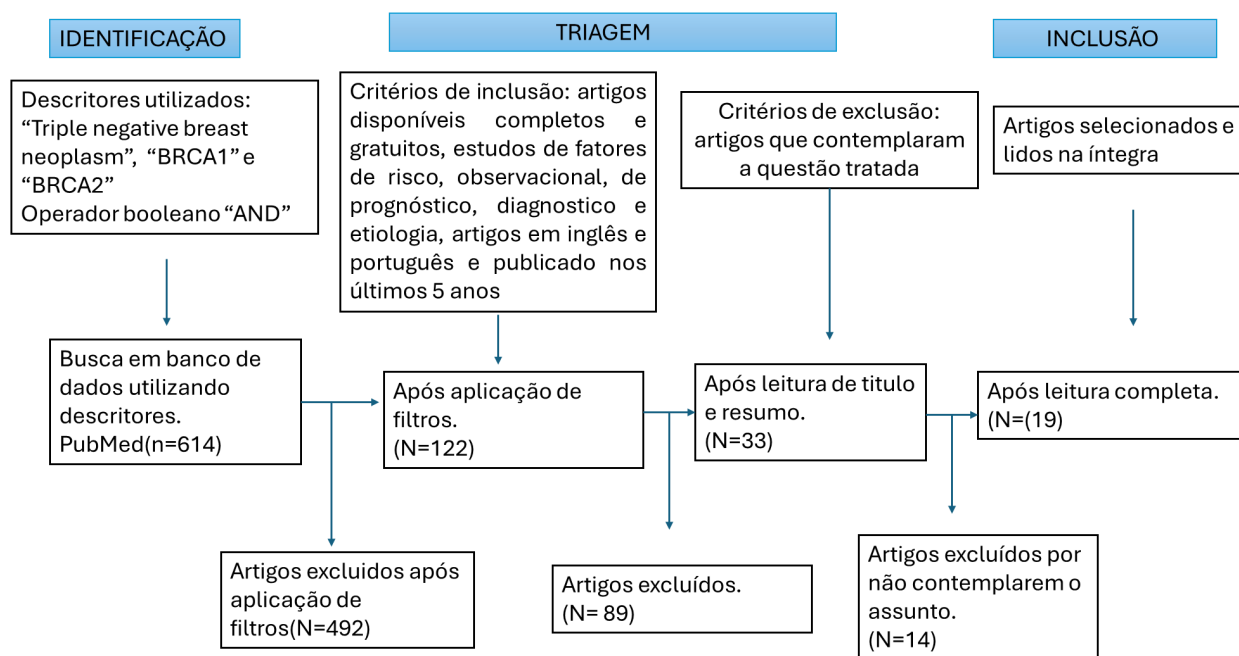
METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi escrita seguindo os parâmetros do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), versão 2020. As buscas foram realizadas nas bases de dados da PUBMED nos últimos cinco anos. Para realizar as buscas os descritores foram selecionados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subjects Heading (MeSH), combinados por meio do operador booleano AND. Os descritores foram empregados da seguinte forma: "Triple negative breast neoplasm "and "BRCA1 " and "BRCA2 ".

Para o critério de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis gratuitamente e completos, estudos de fatores de risco, observacional, de prognóstico, diagnóstico e etiologia. Os artigos também se apresentam apenas nos idiomas inglês e português. Qualquer artigo que não se encaixou nesses parâmetros foi excluído. A Figura 3 esquematiza o fluxo de realização do estudo.

A construção das imagens foi realizada no powerpoint com ícones disponíveis na plataforma Bioicons.

Figura 3. Fluxograma de seleção metodológica de artigos para compor a revisão sistemática da literatura



Fonte: Modificado de PRISMA, 2020. Legenda: Fluxograma da metodologia do trabalho

RESULTADOS

Inicialmente, segundo o fluxograma da figura 1, foram encontrados nos bancos de dados, sem a adição de filtros, 614 artigos. Após a inclusão de filtros de critério de inclusão, sobraram 122 artigos. Subsequentemente, através da leitura do título e resumo, 89 artigos foram excluídos por não contemplarem o câncer de mama triplo negativo ou os genes estudados neste artigo. Após a leitura completa dos 33 artigos restantes, apenas 19 foram mantidos.

O quadro 2 sumariza os resultados encontrados nas literaturas científicas a respeito do impacto das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 no prognóstico de pacientes que apresentam câncer de mama triplo negativo.

Quadro 2. Resultados obtidos por meio das buscas sistematizadas nas bases de dados de literatura científica.

Autores/Ano	Título da obra	Objetivos	Resultados
Richters, Lisa, et al. 2025 ²⁰	Genetic Alterations, Therapy Response, and Survival Among Patients With Triple-Negative Breast Cancer.	O estudo visa analisar o efeito das variantes tumorais patogênicas (tPVs) em BRCA1 e/ou BRCA2, comparando dois esquemas de tratamento neoadjuvante de intensificados sobre a resposta patológica completa (pCR), a sobrevida livre de doença invasiva (IDFS) e a sobrevida global (OS) de pacientes com câncer de mama triplo negativo (TNBC) em estágio inicial.	O artigo demonstra que pacientes que possuem a variante patogênica dos genes BRCA1/2, apresentam melhores taxas de resposta patológica completa.
Li, Ruo Qi, et al. 2024 ²¹	Genomic characterization reveals distinct mutational landscapes and therapeutic implications between different molecular	A pesquisa buscou identificar as características específicas moleculares de cada subtipo do câncer triplo negativo e sua relevância clínica através do	Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 foram mais encontrados em pacientes com os subtipos MES e IM, respectivamente. Ademais, cada subtipo apresentou um melhor

	subtypes of triple-negative breast cancer.	sequenciamento de nova geração.	prognóstico com manejos terapêuticos específicos e diferentes entre si.
Telli, Melinda L. et al 2024 ²²	Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 mutation-positive, early-stage triple-negative breast cancer: exploration of tumor BRCA mutational status.	O estudo visou estudar as alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 para compreender melhor os resultados obtidos com o tratamento de talazoparibe em pacientes que apresentam mutações.	A presença de mutação hereditária nos genes BRCA1 e BRCA2 possui forte influência na biologia patológica de pacientes com TNBC e é um forte auxílio na decisão de indicação para tratamentos neoadjuvantes. Além de apresentar maior grau de agressividade.
Mutai, Raz et al. 2024 ²³	The impact of germline BRCA pathogenic variants in locally advanced, triple negative breast cancer treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy.	O objetivo do artigo foi investigar o impacto de variantes patogênicas dos genes BRCA germinativos nos resultados de pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado em tratamento com quimioterapia neoadjuvante baseado em platina.	Embora nunca reportado explicitamente em estudos anteriores que pacientes com mutação germinativa no BRCA apresentam resultados melhores, pacientes que apresentam tais genes possuíram melhor taxa de sobrevivência em comparação com pacientes que apresentam o gene selvagem. O artigo reforça que saber o status do gene BRCA auxilia em um diagnóstico precoce.
Moreno, Marcelo et al. 2023 ²⁴	Risk of metastasis in BRCA2 carriers diagnosed with triple- negative breast cancer.	O estudo buscou verificar padrões de ocorrência de metástase em pacientes com TNBC que possuem a variante patogênica do gene BRCA2, comparando-as com pacientes que possuem e não possuem a variante do BRCA1.	O estudo demonstrou o aumento na frequência de metástase no SNC e osso em pacientes com mutação germinativa no gene BRCA2, embora este não seja um fator independente para o prognóstico e sobrevida global.
Samusieva, Anastasiia et al. 2022 ²⁵	Contribution of BRCA1 5382insC mutation to triple-negative and luminal types of breast cancer in Ukraine.	O objetivo desta pesquisa foi estimar a frequência da mutação 5382insC no gene BRCA de pacientes com TNBC e comparar a frequência desta mutação em pacientes com subtipo luminal de câncer de mama em pacientes da Ucrânia.	O gene BRCA1 é altamente mutável e o prognóstico de pacientes com TNBC tende a variar conforme essa mutação, reforçando o teste de tais mutações nos pacientes com este tipo de câncer de mama.

Menghi, Francesca et al. 2022 ²⁶	Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple negative breast and ovarian carcinomas.	Um dos principais focos deste estudo foi investigar as causas das inconsistências no valor preditivo clínico do status do BRCA e dos escores de deficiência de recombinação homóloga (HRD) na definição da resposta quimioterápica no câncer de mama triplo negativo (TNBC) e no câncer de ovário (OvCa).	O estudo demonstrou que tumores com mutações patogênicas do BRCA1 e BRCA2, silenciamento destes por promotores de metilação e proficientes para ambos os genes são entidades clínicas-terapêuticas distintas e respondem de maneira diferente à quimioterapia.
Ji, Gang et al. 2021 ²⁷	Germline and tumor BRCA1/2 pathogenic variants in Chinese triple-negative breast carcinomas.	O artigo visou investigar a prevalência de variantes patogênicas (PV) germinativas e tumorais em BRCA1/2 com base no rastreamento por idade em pacientes chinesas com câncer de mama triplo negativo (TNBC).	O estudo sugere um melhor custo benefício para pacientes a realização do teste da variante patogênica do BRCA1 e BRCA2 para um melhor direcionamento terapêutico, visto que estes se mostram mais sensíveis à quimioterapia.
Glodzik, Dominik et al. 2020 ²⁸	Comprehensive molecular comparison of BRCA1 hypermethylated and BRCA1 mutated triple negative breast cancers.	O estudo buscou analisar a ocorrência de hipermetilação do promotor BRCA1 em uma coorte populacional de TNBC em estágio inicial, sua leitura no genoma do tumor e no microambiente imunológico, e suas implicações no prognóstico dos pacientes após quimioterapia padrão adjuvante no contexto de tumores BRCA1 nulos.	O estudo implica que a hipermetilação do gene BRCA1 é a causa do aumento de câncer de mama triplo negativo em pacientes que não possuem histórico familiar da doença.
Zhu, Xiuzhi et al. 2024 ²⁹	Stability and variability of molecular subtypes: comparative analysis of primary and metastatic triple-negative breast cancer.	O principal objetivo deste estudo foi investigar as características clínicas de cada subtipo molecular do câncer de mama triplo negativo através de um estudo longitudinal.	A classificação dos subtipos mostrou-se de extrema importância para o direcionamento de um tratamento adequado. De todos os 4 subtipos, o de pior prognóstico foi considerado o tipo basal. Este é um dos subtipos predominantes em TNBC de estágio inicial e em estágio de metástase.

Eras, Nazan et al. 2024 ³⁰	Clinicopathological Characteristics and BRCA1/BRCA2 pathogenic variants of patients with breast Cancer.	O principal objetivo do estudo foi analisar a relação entre variantes patogênicas do BRCA1/2 e a clínica patologia de pacientes com câncer de mama na Turquia.	O estudo chegou à conclusão de que pacientes que apresentaram a variante patogênica dos genes BRCA1 e BRCA2 , tendem a apresentar alto grau histológico, possuir o tipo triplo negativo e alto grau proliferativo das células.
Muhammad, Noor et al. 2023 ³¹	Contribution of constitutional BRCA1 promoter methylation to early-onset and familial breast cancer patients from Pakistan.	O artigo buscou investigar a frequência de promotor de metilação do BRCA1 em pacientes portadoras do câncer de mama triplo negativo no Paquistão e sua correlação com as características clinicopatológicas da doença.	Um dos resultados encontrados pelo estudo implica a alta frequência de promotor de metilação do gene BRCA1 em pacientes com TNBC.Reforçando a pesquisa deste como um bom preditor de câncer de mama triplo negativo.
Mahtani, Reshma et al. 2023 ³²	Real-World Study of Regional Differences in Patient Demographics, Clinical Characteristics, and BRCA1/2 Mutation Testing in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer in the United States, Europe, and Israel.	Este estudo teve como objetivo comparar dados demográficos, características clínicas e práticas de aconselhamento genético em uma população real de pacientes adultos diagnosticados com câncer de mama HER2-negativo, em estágios localmente avançado ou metastático, que foram submetidos ao teste de mutações em BRCA1/2, abrangendo diferentes regiões geográficas.	Para pacientes com TNBC que foram testados para qualquer mutação BRCA1/2, houve menos diferenças regionais significativas nas características dos pacientes.
Feng, Cong et al. 2023 ³³	Relationship between homologous recombination deficiency and clinical features of breast cancer based on genomic scar score.	O principal objetivo deste estudo foi analisar a relação entre a deficiência da recombinação homóloga e as características clínicas de pacientes chinesas com câncer de mama.	O estudo descobriu que a taxa de deficiência da recombinação homóloga é mais alta em pacientes com TNBC, ressaltando o rastreio desta mutação para um melhor tratamento das pacientes com este subtipo de câncer de mama.

Guzmán-Arocho, Yaileen D. et al. 2022 ³⁴	Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer.	O objetivo deste estudo foi investigar as diferenças clínicas e patológicas de pacientes jovens portadoras de câncer de mama em sua população de pacientes.	A população de triplo negativo em pacientes que possuíam ≤ 30 anos apresentou predominância na mutação do BRCA1, enquanto, a população que apresentava de 36 a 40 anos apresentou predominância na mutação do BRCA2.
Boddicker, Nicholas J et al. 2021 ³⁵	Risk of Late-Onset Breast Cancer in Genetically Predisposed Women.	O principal objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de câncer de mama em mulheres idosas causado por variante patogênica germinativa e os riscos que estes podem trazer para esta faixa etária.	O trabalho demonstrou que mesmo com uma baixa prevalência da variante patogênica nesta idade, o rastreo genético em pacientes que apresentem mutação no gene BRCA1 e BRCA2, ainda se mostra necessário. Porém, também ressalta a importância do diagnóstico por ressonância magnética.
Chávarri-Guerr, Yanin et al. 2021 ³⁶	Breast cancer associated pathogenic variants among women 61 years and older with triple negative breast cancer.	O principal objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil de mutações germinativas e variante patogênica dos genes BRCA em mulheres acima de 60 anos com câncer de mama triplo negativo.	O artigo demonstrou que existe uma maior prevalência de variante patogênica no gene BRCA2 em mulheres acima de 60 anos, além de reforçar que o rastreamento genético nesta faixa etária ainda se faz crucial.

Fonte: Modificado de PRISMA, 2020.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática objetivou analisar a relação entre as alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama triplo negativo e o impacto do rastreo genético para melhor prognóstico e direcionamento terapêutico. A análise dos 17 artigos incluídos revelou a relevância das variantes patogênicas e das alterações epigenéticas desses genes na patogênese, prognóstico e resposta terapêutica dessa neoplasia. Além disso, os achados demonstraram como a presença de mutação germinativa ou somática pode impactar diretamente no grau de agressividade desta doença oncológica.

A associação entre mutações em BRCA1/2 e o fenótipo triplo negativo foi evidenciada de forma consistente nos estudos analisados. Samusiieva et al. demonstraram em população ucraniana que, entre os casos de neoplasia mamária, 10 a 20% correspondem ao subtipo triplo

negativo, e que aproximadamente 20% desses casos estão associados a mutações germinativas em BRCA1, destacando o papel crucial desse gene no desenvolvimento do CMTN. Esse padrão foi observado em diferentes contextos geográficos, conforme evidenciado por Mahtani et al., que compararam dados de pacientes europeus, norte-americanos e israelenses, identificando que 3 a 6% de todos os casos de câncer de mama são causados por mutações em BRCA1/2, com poucas diferenças regionais significativas nas características de pacientes com TNBC testados para essas variantes patogênicas.

Embora Samusiieva et al. tenham observado maior frequência de CMTN em pacientes acima de 40 anos em sua coorte, enquanto Mahtani et al. incluíram população mais jovem a partir de 18 anos, ambos os estudos reforçam que a testagem para mutações em BRCA1/2 deve ser considerada independentemente da faixa etária, dada a relevância dessas alterações no desenvolvimento e nas características do CMTN.

A manifestação clínica desta associação reflete-se em características de maior agressividade tumoral. Segundo Telli et al. e Eras et al. foi demonstrado consistentemente que mutações em BRCA1/2 estão associadas a tumores de alto grau histológico, elevado índice proliferativo e maior agressividade biológica. Essa agressividade tem base molecular clara de que os genes BRCA1/2 desempenham papel fundamental no reparo por recombinação homóloga, mecanismo essencial para manutenção da integridade do DNA. Feng et al. corroboram este fato ao demonstrar taxa significativamente elevada de deficiência de recombinação homóloga em pacientes com CMTN. Assim, mutações nesses genes resultam em instabilidade genômica que se traduz clinicamente no fenótipo agressivo observado.

Entretanto, é importante reconhecer que mutações em BRCA1 e BRCA2 não devem ser consideradas entidades clínicas equivalentes. Li et al. demonstraram, através de sequenciamento de nova geração, que mutações em BRCA1 estão mais frequentemente associadas ao subtipo mesenquimal (MES) do triplo negativo, enquanto mutações em BRCA2 predominam no subtipo imunomodulador (IM). Essa distinção tem implicações prognósticas relevantes, uma vez que diferentes subtipos moleculares respondem de maneira diferenciada a abordagens terapêuticas específicas e apresentam desfechos clínicos distintos. Zhu et al. complementam esses achados ao demonstrar, em um estudo longitudinal comparativo, que o subtipo imunomodulador apresenta maior taxa de sobrevida e menor risco de recidiva em comparação aos subtipos mesenquimal e receptor de andrógeno luminal, reforçando que a classificação molecular é essencial para estratificação prognóstica e direcionamento terapêutico.

Além das diferenças em subtipos moleculares, as mutações em BRCA1 e BRCA2 também se associam a padrões distintos de disseminação metastática e distribuição etária. Moreno et al. observaram aumento na frequência de metástases no sistema nervoso central e ossos especificamente em portadores de mutação germinativa em BRCA2, embora esse gene não tenha se mostrado fator prognóstico independente para sobrevida global.

Adicionalmente, Guzmán-Arocho et al. identificaram diferenças etárias na predominância de mutações, com BRCA1 prevalecendo em pacientes mais jovens (≤ 30 anos) e BRCA2 em pacientes entre 36 e 40 anos. Em conjunto, esses achados evidenciam que a heterogeneidade do câncer de mama triplo negativo associado a mutações em BRCA1/2 se manifesta não apenas em características moleculares, mas também em padrões de progressão da doença e faixas etárias de acometimento, reforçando a necessidade de abordagens personalizadas que considerem o gene específico mutado.

Além das mutações germinativas e somáticas, as alterações epigenéticas emergiram como mecanismo relevante na inativação dos genes BRCA, particularmente do BRCA1. Glodzik et al. identificaram que a hipermetilação do promotor de BRCA1 é responsável por uma proporção significativa de casos de triplo negativo em pacientes sem história familiar da doença, ampliando o espectro de indivíduos que poderiam se beneficiar de terapias direcionadas. Muhammad et al. consolida esse achado ao demonstrar alta frequência de metilação do promotor de BRCA1 em pacientes paquistanesas com câncer de mama de início precoce, ausência de mutação germinativa e fenótipo triplo negativo de alto grau, propondo a hipermetilação de BRCA1 como biomarcador útil para rastreamento e diagnóstico precoce da doença.

Embora a hipermetilação de BRCA1 esteja associada a tumores agressivos, Glodzik et al. observaram bom prognóstico após quimioterapia adjuvante padrão em pacientes com essa alteração, sugerindo que o silenciamento epigenético pode conferir sensibilidade terapêutica similar à observada em portadores de mutações germinativas. Esses achados destacam a necessidade de avaliação não apenas das mutações genéticas, mas também do perfil epigenético, consolidando a hipermetilação de BRCA1 como biomarcador relevante tanto para estratificação de risco quanto para predição de resposta terapêutica no CMTN.

No contexto terapêutico, a presença de alterações em BRCA1/2, seja por mutação genética ou silenciamento epigenético, revelou-se um preditor robusto de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Os achados de Richters et al. demonstraram que a resposta completa patológica (pCR) em pacientes que possuem a variante patogênica do BRCA1/2 em triplo negativo foi associada a um prognóstico favorável após um tratamento neoadjuvante, principalmente através do uso de carboplatina combinada com nab-paclitaxel. Por outra via, Telli et al. sugeriu que pacientes com mutação germinativa poderiam se beneficiar de um tratamento com o talasoparibe, medicamento inibidor da enzima poli(ADP-ribose) polimerase(PARP), uma vez que este é essencial para o reparo de DNA e sua inibição é letal para as células cancerígenas que possuem tais mutações.

Adicionalmente, com o estudo de Mutai et al., foi comprovado que a presença de mutação germinativa nos genes BRCA está associada a uma melhor sobrevida global, em comparação a pacientes que possuem o gene selvagem, isto é, cujo BRCA não apresenta mutação, no entanto o tumor foi causado por mutação em outro gene. Este estudo reforça, então, que com o conhecimento do status de mutação no BRCA, o paciente pode se beneficiar com o tratamento de quimioterapia neoadjuvante à base de platina, especialmente. Corroborando com estes estudos mencionados, com a sensibilidade de pacientes com mutação no BRCA à quimioterapia, Ji et al. demonstrou como o rastreio da variante patogênica de BRCA1 e BRCA2 pode apresentar um melhor custo benefício, uma vez que em seu estudo retrospectivo, os pacientes analisados que realizaram tal rastreio obtiveram grande benefício com o tratamento de quimioterapia devido à alta sensibilidade, evitando tratamentos extras que trariam maior custo.

É importante ressaltar, contudo, que o câncer de mama causado pela variante patogênica, silenciamento dos genes através de metilação e proficientes para ambos os genes mostram-se como entidades clínicas e terapêuticas distintas. Menghi et al. demonstrou isso através de seu estudo translacional em que foram analisados grupos de pacientes que apresentavam a variante patogênica, a metilação e nenhum dos dois. Chegando a conclusão de que embora tanto a variante patogênica como a metilação apresentam deficiência na recombinação homóloga, pacientes que sofreram metilação não se beneficiaram tão bem de quimioterapia com platina como pacientes

com a variante patogênica, devido à baixa sensibilidade destes. Por outro lado, pacientes que não sofreram mutação no BRCA se beneficiam melhor de imunoterapia. Assim, fica claro o fato de que realizar o rastreamento genético de pacientes com triplo negativo traz benefícios econômicos e prognósticos.

Dois estudos desta revisão focaram especificamente no rastreamento genético em mulheres idosas com CMTN, população frequentemente negligenciada em protocolos de testagem molecular. Boddicker et al. demonstraram que, em coorte de mulheres acima de 65 anos, a prevalência de triplo negativo associado a mutações em BRCA1/2 foi de 4,79%, ressaltando que o rastreamento genético permanece necessário nessa faixa etária, complementarmente ao diagnóstico por ressonância magnética. Chávarri-Guerra et al. corroboram essa necessidade ao identificar alta prevalência de mutações especificamente em BRCA2 em mulheres acima de 60 anos com CMTN, reforçando que o rastreamento genético nessa população não deve ser negligenciado. Esses achados desafiam a noção de que a testagem genética seria menos relevante em pacientes idosas, demonstrando que critérios etários não devem limitar o acesso ao rastreamento molecular e ao direcionamento terapêutico adequado.

As evidências apresentadas nesta revisão possuem implicações práticas diretas para o manejo clínico do câncer de mama triplo negativo. A testagem para variantes patogênicas de BRCA1/2 deve ser realizada rotineiramente em pacientes que apresentam esse subtipo oncológico, independentemente da idade ou histórico familiar, uma vez que o status mutacional apresenta impacto direto na conduta terapêutica, permitindo o uso de inibidores de PARP e regimes baseados em platina com maior probabilidade de resposta. Paralelamente a isso, a avaliação de fatores epigenéticos, como a hipermetilação de BRCA1, também deve ser considerada, pois pode influenciar a resposta do paciente à terapia escolhida, assim como a classificação molecular dos subtipos desta neoplasia.

O rastreamento genético também possui implicações preventivas fundamentais, permitindo a identificação de familiares em risco e a implementação de estratégias de vigilância intensificadas. A incorporação sistemática da testagem de BRCA na prática clínica, idealmente complementada pela classificação molecular do tumor e pela avaliação de alterações epigenéticas, tem o potencial de melhorar significativamente os desfechos de pacientes com esta doença e deve ser considerada um componente essencial no manejo contemporâneo dessa neoplasia.

Apesar dos achados robustos e da consistência observada entre múltiplos estudos, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação desta revisão. A heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças nos métodos de detecção de mutações, nos critérios de seleção de pacientes e nos regimes terapêuticos empregados, limita a comparabilidade direta dos resultados. Adicionalmente, os estudos foram conduzidos em populações de diferentes origens étnicas, incluindo China, Turquia, Paquistão, Ucrânia, Estados Unidos e Israel, o que pode refletir variações geográficas na prevalência de mutações específicas e diferenças no acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos.

A maioria dos estudos incluídos apresentou delineamento retrospectivo ou transversal, com poucos ensaios clínicos prospectivos, o que introduz potenciais vieses de seleção e informação. Paralelamente, poucos estudos avaliaram simultaneamente mutações germinativas, somáticas e alterações epigenéticas na mesma coorte, limitando a compreensão da contribuição relativa de cada mecanismo de inativação do BRCA. Essas limitações, contudo, não invalidam os

achados consistentes observados, mas reforçam a necessidade de estudos prospectivos adicionais com metodologias padronizadas para confirmar e expandir os resultados desta revisão.

As lacunas identificadas nesta revisão apontam para direções importantes de investigação futura. Primeiramente, são extremamente necessários novos estudos prospectivos que demonstrem os desfechos de cada grupo de pacientes de acordo com suas mutações, para que sejam reforçados os diversos prognósticos existentes para a vasta possibilidade de mutações em BRCA1 e BRCA2. Adicionalmente, ainda existe a necessidade de pesquisa de terapias-alvo para pacientes que possuem hipermetilação do BRCA, visto que estes apresentam resposta diferenciada à quimioterapia em comparação com pacientes que apresentam variantes patogênicas. A inclusão de populações sub-representadas na literatura, particularmente da América Latina, é essencial para compreender a variabilidade global das mutações em BRCA e suas implicações clínicas. Por fim, pesquisas que integrem dados genéticos, epigenéticos e transcriptômicos em modelos preditivos multivariados podem aprimorar significativamente a estratificação de risco e a personalização do tratamento do CMTN.

Desta forma, com os achados da literatura, fica evidente que a análise do status dos genes BRCA1 e BRCA2 é um biomarcador crucial para o manejo do CMTN. Sendo reforçada pela heterogeneidade de mutações decorrente da variabilidade étnica por meio de estudos europeus, americanos, asiáticos e africanos. A incorporação sistemática da testagem de BRCA na prática clínica, complementada pela classificação molecular e avaliação epigenética, tem potencial de melhorar significativamente os desfechos e deve ser considerada componente essencial no manejo contemporâneo do câncer de mama triplo negativo.

Considerações finais

Esta revisão sistemática concluiu que a presença de uma grande heterogeneidade das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 resultam em prognósticos distintos e respostas diversas aos métodos convencionais de tratamento em pacientes com câncer de mama triplo negativo. Ademais, com o uso de artigos europeus, africanos e americanos, pode-se notar que tais mutações tendem a ser fortemente influenciadas por fatores étnicos. Assim, uma vez que o Brasil possui uma população muito heterogênea, têm-se reforçado a necessidade de rastreamento genético dos pacientes. Desta maneira, a relevância da pesquisa clínica de ambos os genes se mostra evidentemente necessária, visando definir um tratamento personalizado e um melhor prognóstico para os pacientes que possuem câncer de mama, com ênfase no tipo triplo negativo.

Referências

1. Zhang Y, et al. Healthy lifestyles, systemic inflammation and breast cancer risk: a mediation analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1).
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Estimativa 2022: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
3. Santos MO, et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023–2025. *Rev Bras Cancerol*. 2023;69(1).
4. Mercadante AA, Kasi A. Genética, fases do ciclo celular do câncer. [S.l.]: StatPearls Publishing; 2023. Atualizado em: 14 ago. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585118/>. Acesso em: 5 set. 2025.
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Uma visão geral do ciclo celular. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Biologia Molecular da Célula*. 4ª ed. Nova York: Garland Science; 2002.
6. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291–1299.
7. Wong EV. Tumor Suppressor Genes. In: *Cells: Molecules and Mechanisms*. LibreTexts Publishing; 2020. Disponível em: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Cell_and_Molecular_Biology/Cells_-_Molecules_and_Mechanisms_\(Wong\)/16%3A_Viruses_Cancer_and_the_Immune_System/16.05%3A_Tumor_Suppressor_Genes](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Cell_and_Molecular_Biology/Cells_-_Molecules_and_Mechanisms_(Wong)/16%3A_Viruses_Cancer_and_the_Immune_System/16.05%3A_Tumor_Suppressor_Genes)
8. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):855–862.
9. Wang DY, Gendoo DMA, Ben-David Y, Woodgett JR, Zacksenhaus E. A subgroup of microRNAs defines PTEN-deficient, triple-negative breast cancer patients with poorest prognosis and alterations in RB1, MYC, and Wnt signaling. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):18.
10. Lips EH, et al. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(1):63–71.
11. Lehmann BD, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun*. 2021;12(1):6276.
12. Gupta A, et al. A non-invasive method for concurrent detection of early-stage women-specific cancers. *Sci Rep*. 2022;12(1):19149.

13. Ugioni L, et al. Impact of mammography screening on the treatment of women diagnosed with breast cancer. *Mastology*. 2020;30:e20200020
14. Cadavid-Fernández N, et al. The role of core needle biopsy in diagnostic breast pathology. *Rev Senol Patol Mamaria*. 2022;35(4):155–162.
15. Sinha I, et al. Potential early markers for breast cancer: a proteomic approach comparing saliva and serum samples in a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3849.
16. Ye F, et al. Insights into the impacts of BRCA mutations on clinicopathology and management of early-onset triple-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2021;10:590113.
17. Cantor SB. Revisiting the BRCA-pathway through the lens of replication gap suppression: “Gaps determine therapy response in BRCA mutant cancer.” *DNA Repair (Amst)*. 2021;107:103199.
18. Sadeghi F, et al. Molecular contribution of BRCA1 and BRCA2 to genome instability in breast cancer patients: review of radiosensitivity assays. *Biol Proced Online*. 2020;22(1):13.
19. Brianese RC, et al. BRCA1 deficiency is a recurrent event in early-onset triple-negative breast cancer: a comprehensive analysis of germline mutations and somatic promoter methylation. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):803–814.
20. Richters L, et al. Genetic alterations, therapy response, and survival among patients with triple-negative breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2025;8(2):e2461639.
21. Li RQ, et al. Genomic characterization reveals distinct mutational landscapes and therapeutic implications between different molecular subtypes of triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2024;14(1).
22. Telli ML, et al. Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 mutation-positive, early-stage triple-negative breast cancer: exploration of tumor BRCA mutational status. *Breast Cancer*. 2024;31(5):886–897.
23. Mutai R, et al. The impact of germline BRCA pathogenic variants in locally advanced, triple-negative breast cancer treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;205(2):241–248.
24. Moreno M, et al. Risk of metastasis in BRCA2 carriers diagnosed with triple-negative breast cancer. *Cancer Med*. 2023;12(15):16129–16141.
25. Samusieva A, et al. Contribution of BRCA1 5382insC mutation to triple-negative and luminal types of breast cancer in Ukraine. *Breast Cancer Res Treat*.

2022;195(3):453–459.

26. Menghi F, et al. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas. *Sci Transl Med*. 2022;14(652):eabo2572.
27. Ji G, et al. Germline and tumor BRCA1/2 pathogenic variants in Chinese triple-negative breast carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(10):2935–2944.
28. Glodzik D, et al. Comprehensive molecular comparison of BRCA1 hypermethylated and BRCA1 mutated triple-negative breast cancers. *Nat Commun*. 2020;11(1):3747.
29. Zhu X, et al. Stability and variability of molecular subtypes: comparative analysis of primary and metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2024;21(9).
30. Eras N, et al. Clinicopathological characteristics and BRCA1/BRCA2 pathogenic variants of patients with breast cancer. *Pol J Pathol*. 2024;75(1):1–7.
31. Muhammad N, et al. Contribution of constitutional BRCA1 promoter methylation to early-onset and familial breast cancer patients from Pakistan. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202(2):377–387.
32. Mahtani R, et al. Real-world study of regional differences in patient demographics, clinical characteristics, and BRCA1/2 mutation testing in patients with HER2-negative advanced breast cancer in the United States, Europe, and Israel. *Adv Ther*. 2023;40(1):190–207.
33. Feng C, et al. Relationship between homologous recombination deficiency and clinical features of breast cancer based on genomic scar score. *Breast*. 2023;69:68–77.
34. Guzmán-Arocho YD, et al. Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(2):302–309.
35. Boddicker NJ, et al. Risk of late-onset breast cancer in genetically predisposed women. *J Clin Oncol*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <https://doi.org/10>.
36. Chavarri-Guerra Y, et al. Breast cancer associated pathogenic variants among women 61 years and older with triple-negative breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(5):749–751.

