

PARP INHIBITORS FOR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

INIBIDORES DA PARP PARA O CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ABSTRACT

OBJETIVO: Analisar, por meio desta revisão, a eficácia dos fármacos inibidores da PARP, baseado nos seguintes critérios: sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), toxicidade e tolerabilidade por meio dos eventos adversos (EAs) apresentados pelas pacientes. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura acerca da eficácia dos fármacos inibidores da PARP, através de dados de OS, PFS e EAs apresentados. A revisão sistemática foi baseada nas diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* e a questão norteadora do estudo foi estabelecida por meio de uma sigla definida como PICO, ou seja, População, Intervenção/Exposição, Comparação e “Outcome”. Foram incluídos estudos que continham todos os dados de eficácia definidos pelos pesquisadores e que comparavam a terapia com i-PARP e sem i-PARP. **RESULTADOS:** Foram incluídos 7 artigos que continham dados de OS, PFS e EA e que comparavam regimes de doses ou de fármacos i-PAPRs. Três entre os sete estudos analisaram a eficácia do regime Gencitabina + Carboplatina + Iniparib e demonstraram que a adição de Iniparib teve resultado significativo na eficácia. Outros dois estudos demonstraram bons resultados com a combinação de outros fármacos com i-PARP Olaparib. **CONCLUSÃO:** Os estudos incluídos nesta revisão corroboram o uso de i-PARPs, principalmente Iniparib e Olaparib, conjuntamente a quimioterapia convencional demonstrando eficácia para o TNBC, porém possuem alto perfil de toxicidade. Faz-se necessário novos estudos para traçar um tratamento que ofereça benefício no aumento da PFS e da OS e com um perfil de tolerabilidade maior.

The study intends to analyze, through this review, the efficacy of PARP inhibitor drugs, based on the following criteria: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), toxicity and tolerability (adverse events (AEs) presented by patients). This study consists of a systematic review of the literature about the effectiveness of PARP inhibitor drugs, through data from OS, PFS and AEs presented. The systematic review was based on the methodological guidelines of

the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* and the guiding question of the study was established through an acronym defined as PICO, that is, Population, Intervention/Exposure, Comparison and “Outcome”. We included studies that contained all investigator-defined efficacy data and that compared therapy with i-PARP and without i-PARP. Seven articles were included that contained OS, PFS and EA data and that compared i-PARP dose or drug regimens. Three of the seven studies looked at the efficacy of the Gemcitabine + Carboplatin + Iniparib regimen and demonstrated that the addition of Iniparib had a significant effect on efficacy. Two other studies showed good results with the combination of other drugs with i-PARP Olaparib. The studies included in this review corroborate the use of i-PARPs, mainly Iniparib and Olaparib, together with conventional chemotherapy demonstrating efficacy for TNBC.

KEYWORDS

Neoplasias de Mama Triplo Negativas; Inibidores de Poli(ADP-Ribose) Polimerases

Triple Negative Breast Neoplasms; Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors

Neoplasias de la Mama Triple Negativas; Inhibidores de Poli(ADP-Ribosa) Polimerasas

INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por câncer de mama apresentam uma tendência de crescimento progressivo a partir dos 40 anos (Inca, 2020). O câncer de mama constitui um grupo heterogêneo de doenças, com manifestações distintas, por possuir diversas apresentações clínicas, morfológicas e histológicas e, devido às diferentes assinaturas genéticas, apresenta diferentes possibilidades terapêuticas. A classificação do câncer de mama pode ser feita por meio do resultado histológico, sendo classificado em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. O primeiro, pode ser subclassificado ainda como carcinoma *in situ* ductal ou lobular (Tsang & Tse, 2020). Já o segundo, é classificado em carcinoma invasivo ductal, carcinomas lobulares, ductal/lobular, mucinoso, papilar e medular (Bonde et al., 2018) O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos de mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma

in situ e carcinoma invasivo, sendo que o carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum, abrangendo 80-90% dos casos (Inca, 2020).

O câncer de mama é categorizado com relação à presença ou ausência de receptores hormonais e de fatores de crescimento, incluindo: receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e receptores para o fator de crescimento epidérmico (HER2/NEU) (buitrago, et al, 2011). Quando se tem câncer HER-2 positivo, que expressa receptores hormonais, quase sempre o receptor de estrogênio (RE) é positivo, classificando o câncer em luminal A e B. Há também cânceres HER-2 positivos que não expressam receptores hormonais, que costumam indicar mau prognóstico, e cânceres *basal-like* de mama, que se manifestam com RE, RP e HER- negativos, que caracterizam o câncer de mama triplo negativo (TNBC) (buitrago, et al, 2011).

O TNBC é diagnosticado por IHC e é o subtipo de câncer de mama mais agressivo, com pior prognóstico após terapia padrão, por não responder aos tratamentos hormonais utilizados em outros subtipos de câncer de mama (Wu et al., 2020). Sendo assim, possui alta taxa de recidiva nos primeiros três anos e de mortalidade em mulheres jovens (Wang et al., 2021). Além disso, está fortemente associado à metástase à distância (Ferreira et al., 2019). O TNBC é responsável por 15% dos cânceres de mama e se refere à ausência de receptores de estrogênio ou progesterona nas células tumorais e a falta da hiperexpressão da proteína: receptor do fator de crescimento epidérmico, conhecido como HER2. Este subtipo histológico é mais comum em mulheres em pré-menopausa e possui forte associação com mulheres afrodescendentes (American Cancer Society, 2022; Corrêa, [s.d.]).

Outra associação comum ao TNBC é a mutação do gene BRCA1. Os genes BRCA 1 e 2 possuem a função de proteção contra o aparecimento dos cânceres, uma vez que impedem o surgimento de tumores por meio da reparação de moléculas de DNA danificadas. Desse modo, as mutações sofridas por esses genes dificultam essa reparação o que torna o organismo mais suscetível ao desenvolvimento de tumores malignos como o câncer de mama, ovário, próstata e pâncreas (Buitrago, et al, 2011).

O tratamento do câncer de mama depende do estadiamento, das características biológicas do tumor e das condições da paciente. Em casos de metástase, o tratamento busca prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida da paciente (INCA, 2020). Em relação ao TNBC, por muito tempo, considerou-se a extirpação e a quimioterapia convencional como únicas opções de tratamento (American Cancer Society, 2022). No entanto, nos últimos anos,

novos fármacos vêm sendo testados na tentativa de complementar o tratamento convencional, no intuito de estabelecer tratamento mais inovador e eficaz a fim de oferecer melhor qualidade de vida às pacientes.

Em mulheres com câncer de mama metastático, HER2 negativo, com mutações no BRCA1 ou BRCA2, o tratamento pode incluir, além da quimioterapia, uma terapia direcionada com inibidores da enzima Poli (ADP ribose) Polimerase, conhecidas como inibidores da PARP.

Há cerca de 30 anos, foi identificado o primeiro inibidor de PARP-1, o 3-amino-benzamida (3-AB). Isso ocorreu através da observação de que os grupos nicotinamida e 5-methylnicotinamida competem com o NAD⁺, substrato de PARP (Bryant et al., 2005; Drew, 2015). No ano de 2005, dois grupos publicaram uma descoberta para o tratamento de células deficientes nos genes de propensão ao câncer de mama e de ovário, demonstrando que as células deficientes em BRCA1 e BRCA2 são até 1.000 vezes mais sensíveis ao inibidor de PARP do que as células não mutadas (Bryant et al., 2005; Farmer et al., 2005). O que sugeriria que inibidores da proteína PARP-1 atacariam especificamente células deficientes em recombinação homóloga dependente de BRCA1 e BRCA2. Essa ação conjunta de dois genes na morte celular pode ser explicada pelo fenômeno de letalidade sintética, quando a perda de uma função de um gene (ou PARP ou BRCA) é compatível com a viabilidade celular, mas a perda de ambos é letal (Helleday, 2011). Este conceito visa proporcionar uma via alternativa aos tratamentos mais convencionais do câncer e que está sendo amplamente investigado e aplicado na prática clínica (Lord & Ashworth, 2017) (Iglehart & Silver, 2009)

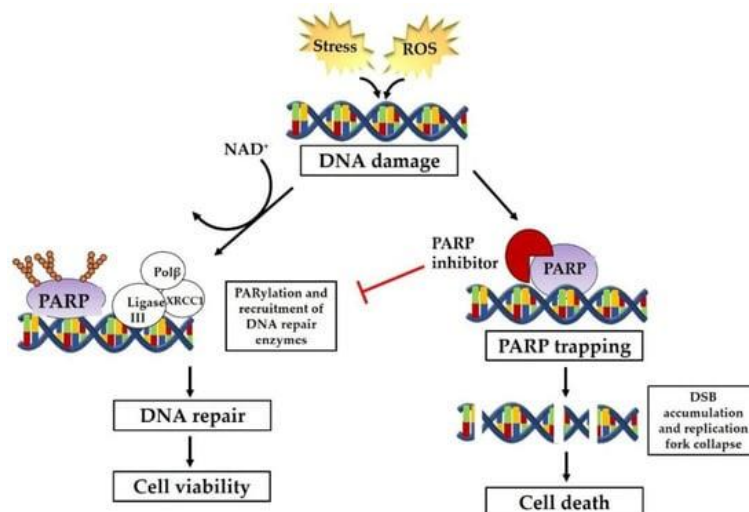
Inicialmente, os iPARP foram aprovados como terapias de manutenção para câncer de ovário recorrente com mutações em BRCA. No entanto, desde 2003, estudos clínicos têm relatado a utilização dos iPARP em malignidades sólidas na mama (Chen et al., 2021). Atualmente, no Brasil, os iPARP aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e disponíveis no mercado são **Olaparib, Rucaparibe, Niraparibe e Talazoparib (A.C. Carmago, 2019)**

As PARPs são uma família de enzimas com a capacidade de catalisar a transferência da ADP-RIBOSE para as proteínas-alvo. Essas enzimas possuem um importante papel em diversos processos celulares como na transcrição, na recombinação, na replicação e no reparo do DNA. Dentro do câncer BRCA-like, o papel das PARPs é de particular interesse, tendo em vista que esses tumores possuem defeitos de recombinação homóloga e dependem do reparo de

DNA mediado pelas PARPs para sobrevivência celular. Além disso, as enzimas são sensíveis à inibição através de fármacos, desse modo, a via PARP e sua inibição oferecem novas oportunidades de intervenção para pacientes com TNBC (Morales et al., 2014).

As duas principais vias de reparo de quebras de fita dupla de DNA (DSB) são o BRCA1/2. Quando mutadas, no TNBC, as enzimas da PARP assumem a função do reparo das fitas de DNA, funcionando como via alternativa de reparo. A inibição de PARP produz DSBs que só podem ser reparados por meio da junção de extremidade não homóloga (NHEJ). A NHEJ medeia a religação direta de lesões de DNA sem a necessidade de um molde homólogo. Esta rejunção direta aumenta a incidência de instabilidade genômica catastrófica que pode resultar em morte celular por letalidade sintética (Rose et al., 2020). Isso se dá pelo fato de as células cancerosas possuírem maior acúmulo de dano no DNA quando comparado às células normais. Dessa forma, os i-PARP atuam evitando a multiplicação e eliminando as células cancerosas (Litton et al., 2020).

Figura 1: Mecanismo de Ação dos Inibidores da PARP (Keung et al., 2019)



Entre os pacientes com TNBC portadores de mutações g *BRCA1/2*, os i-PARP demonstraram prolongar a sobrevida livre de progressão na doença metastática HER2-negativa, mas também para induzir a redução profunda do tumor no cenário neoadjuvante (Hurvitz et al., 2020). Sendo assim, o uso dos i-PARP se mostra atraente quando comparado à quimioterapia convencional por ser o único fármaco capaz de agir diretamente na replicação do DNA das células cancerosas e, conseqüentemente, possibilitar a apoptose e contenção da doença.

Diante do alto número de câncer de mama, sua agressividade e mau prognóstico do TNBC em mulheres jovens, o presente estudo busca analisar a eficácia dos fármacos inibidores da PARP, baseado nos seguintes critérios: sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), toxicidade e tolerabilidade por meio dos eventos adversos (EAs) apresentados pelas pacientes.

METODOLOGIA

2.1. DESENHO DO ESTUDO

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, realizada por pares, sem conflitos de interesse e baseada nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Galvão, 2015) e FINER (Lilacs, 2008). Sendo, portanto, um estudo factível, interessante, inovador, ético e relevante. A qualidade dos artigos e risco de viés foram analisados por meio de uma sigla definida como PICO (SANTOS; et al, 2007) ou seja, População, Intervenção/Exposição, Comparação e “*Outcome*”, na qual “População” corresponde a mulheres portadoras do câncer de mama triplo negativo; “Intervenção/Exposição” corresponde ao tratamento das mulheres portadoras de TNBC com fármacos inibidores da PARP; “Comparação” corresponde à população com TNBC tratada e não tratada com inibidores da PARP; e “*Outcome*” corresponde aos resultados diretamente relacionados à eficácia (definida pelos autores pelos seguintes parâmetros: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e efeitos adversos) dos fármacos inibidores de PARP no TNBC. A questão norteadora desta revisão sistemática consiste em: Qual é a eficácia dos iPARP no tratamento do TNBC? Esta revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO).

2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os artigos selecionados e incluídos nesta revisão sistemática obedeceram os seguintes critérios de inclusão: artigos com a população do sexo feminino; artigos com mulheres portadoras de TNBC, artigos com mulheres portadoras de TNBC em tratamento com algum tipo de iPARP; estudos com texto completo e completamente disponíveis online; estudos publicados nos últimos 12 anos; estudos publicados na língua inglesa e portuguesa; estudos que apresentam metodologia clara; estudos presentes na base de dados PubMed - Medline; estudos

com objetivos consistentes em relação à metodologia; estudos com metodologia consistente em relação aos resultados; estudos classificados como ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados. Como critérios de exclusão, não foram incluídos artigos que continham a população masculina; artigos que continham a população feminina não portadora de TNBC; artigos que continham a população feminina portadora de TNBC sem uso de alguma medicação iPARP; publicações pertencentes à categoria de relatos de casos, revisões sistemáticas, meta-análises, coortes ou que não se encaixavam nos critérios de inclusão descritos acima.

2.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca de referências bibliográficas foi feita no National Library of Medicine (PubMed/Medline), usando os descritores incluídos nos Medical Subject Headings (termos MeSH): “triple negative breast cancer”; “therapy”; ‘PARP inhibitor”; com indicador booleano AND. A busca dos estudos foi realizada em Fevereiro de 2023.

2.4. EXTRAÇÃO DOS DADOS

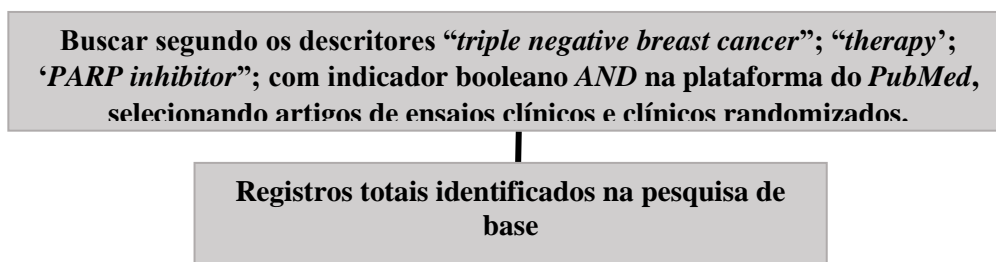
A princípio, foram lidos os títulos e os resumos dos artigos encontrados. Em seguida, os estudos pré-selecionados foram lidos na íntegra. Dos estudos selecionados, foram extraídas as seguintes informações: autores e ano de publicação, número de participantes no grupo de casos e controles, tipo de estudo, país de estudo, nome dos medicamentos utilizados, dose e regime dos medicamentos utilizados, dados de sobrevida global (OS), dados de sobrevida livre de progressão (PFS) e dados sobre efeitos adversos (EA).

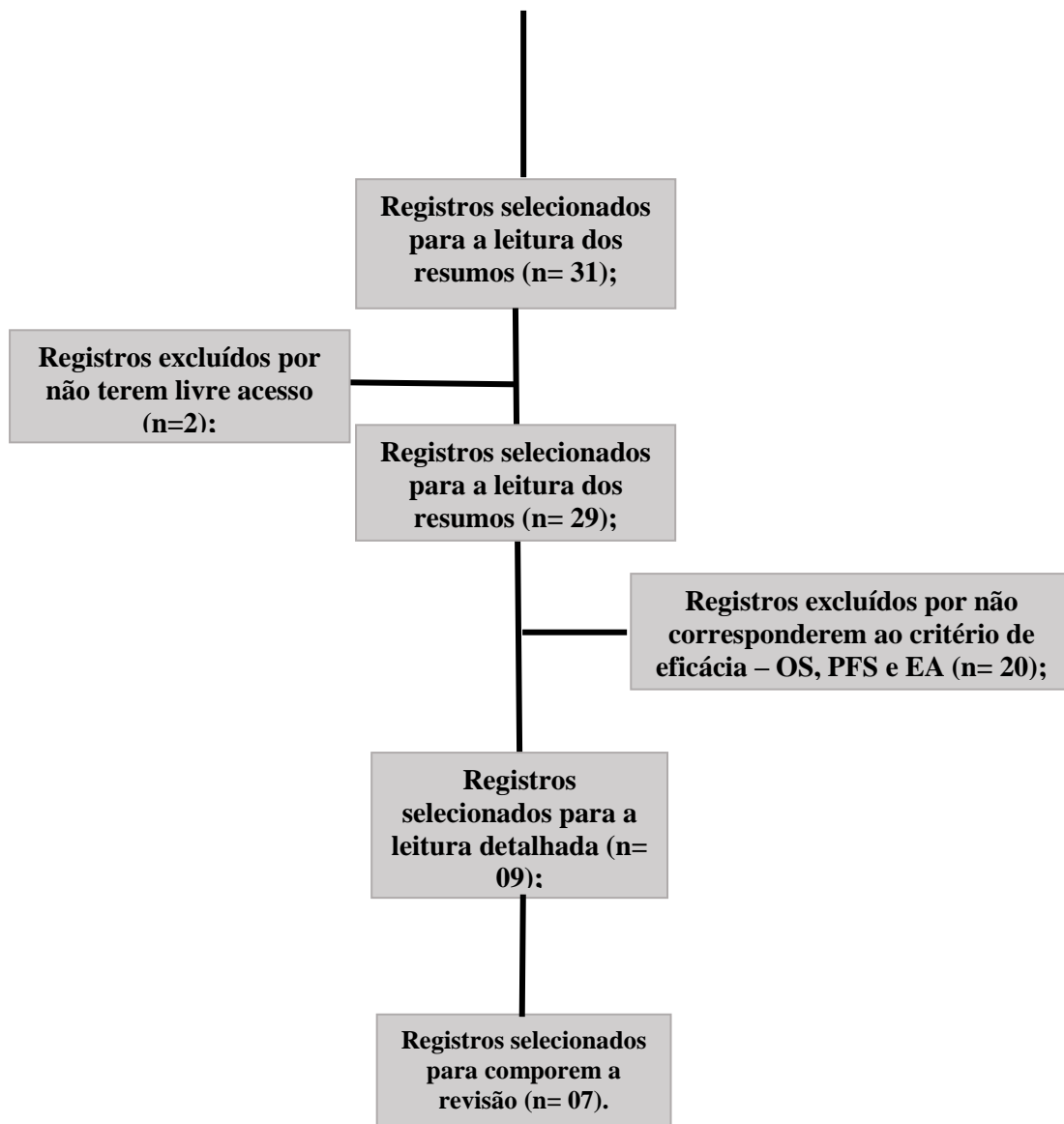
2.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram apresentados em tabelas e analisados por estatística descritiva. As proporções e valores médios das variáveis obtidas foram extraídos e apresentados em quadros e tabelas.

3. RESULTADOS:

Figura 2 FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS





CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autor e ano	País	Metodologia	n° de participantes antes Caso e controle	Medicações	Doses	Tempo de acompanhamento	Eventos Adversos (graus 3/ 4)
Batalini et al., 2022	EUA	Ensaio Clínico de fase 2	P: 17 Coorte escalonamento: 4 Coorte progressão: 13	Olaparib (O) + alpelisib (A)	N0: A 250 mg (1x/dia) + O 100mg (2x/dia); N1: A 250mg (1x/dia) + O	OS: 11,8 meses (IC 95%: 4,2–19,6); PFS: 6 meses; ORR: 18% (6 meses).	Hiperglicemia (18%) e erupção cutânea (12%).

					100mg 2x/dia N2: A 300 mg (1x/dia) + O 200 mg (2x/dia) N3: A 200mg (1x/dia) + O 200mg (2x/dia).		
Zhang et al., 2022	China	Ensaio Clínico de Fase 1b	P: 32 Determinação da dose: 3 (N1) Expansão da dose: 29 (N2)	Camrelizumabe,+ apatinibe + fuzuloparibe	N1: Camrelizumabe 200 mg+apatinibe 375 mg+fuzuloparibe 100 mg; N2: camrelizumabe 200 mg+apatinibe 500 mg+fuzuloparibe 100 mg.	OS: 64,2% (95% CI, 19,0–88,8) em 12 meses PFS: 5,2 meses (95% CI, 3,6–7,3); ORR: 7% em N2;	Vômito (62,5% de P) e diminuição dos glóbulos brancos em 27% de N2.
O'Shaughnessy et al., 2011	EUA	Ensaio Clínico Aberto de Fase 2	P: 123 GC:62 GCI:61	Gencitabina + Carboplatina (GC) e Gencitabina + Carboplatina + Iniparibe (GCI)	GC: - Gencitabina: 1000mg/m2 de superfície corporal; - Carboplatina: GCI: -Iniparib intravenoso: 4,0 mg/kg após 5,6 mg/kg.	OS: GC: 7,7 meses GCI: 12,3 meses PFS: GC: 3,6 meses; GCI: 5,9 meses; ORR: GC: 32% GCI: 52%	GC: Neutropenia (36%) Anemia (15%) Trombocitopenia (10%); GCI: Neutropenia (44%) Anemia (23%) Trombocitopenia (18%);
Yonemori et al., 2019	Japão	Ensaio Clínico de Fase I/II	P: 25 Fase 1: 25 Fase 2: 24	Olaparibe + Eribulina	N1: eribulina 1,4 mg/m2 no dia 1 e no dia 8 e Olaparibe 25 mg a 300mg BID (escalonamento); N2: : eribulina	OS: 14,5 (95% CI, 4,8e22,0) meses; PFS: 4,2 (95% CI, 3,0e7,4) meses. ORR: 37,5% (95% CI, 18,8e59,4%).	Neutropenia 83,3%), leucopenia (83,3%), anemia (41,7%), neutropenia febril (33,3%) e trombose (8,3%).

					1,4 mg/m ² + 300 mg.		
Rodler et al., 2016	EUA	Ensaio Clínico de Fase I	P: 50 Coorte de doses: 45 Coorte de expansão: 5	Veliparibe + Cisplatina + Vinorelbina	N1: Veliparibe BID por 14 dias + cisplatina (75 mg/m ² dia 1) + vinorelbina (25 mg/m ² dias 1,8) a cada 21 dias, por 6 a 10 ciclos; N2: Monoterapia com veliparibe.	OS: 9,6 meses (IC 95% 8,1 - 20,7). PFS: 5,5 meses (intervalo de confiança de 95% 4,1–6,7); ORR: -	Neutropenia (36%), anemia (30%) e trombocitopenia (12%).
Diéras et al., 2019	Europa e Austrália	Estudo aberto randomizado de fase II	P: 163 -GC+w-iniparib:8 2 GC+tw-iniparib: 81	Gencitabina +carboplatina (GC) + iniparibe (w= 1 vez/semana e tw= 2x/semana)	Iniparibe semanalmente (11,2 mg/kg nos dias 1 e 8) ou 2x/semana (5,6 mg/kg nos dias 1, 4, 8 e 11) com gencitabina (1.000 mg/m ²) e carboplatina (área sob a curva 2 nos dias 1 e 8), a cada 3 semanas.	OS: -GC+w-iniparib: 62,2% em 12,6 (10,6–17,2) meses; - GC+tw-iniparib: 61,7% em 12,4 (10,6–16,0) meses. PFS: -GC+w-iniparib = 5,5 meses (IC 95% 4,2–5,7) GC+tw-iniparib = 4,3 meses; ORR: GC+w-iniparib = 34,1%; GC+tw-iniparib = 29,6%.	Náuseas, fadiga, vômitos, diminuição do apetite, mialgia, infecções do trato urinário e neutropenia.
O'Shaughnessy et al., 2014	EUA	Estudo Clínico de Fase III	P: 519 GC: 258 GCI: 261	Gencitabina, carboplatina e iniparibe (GCI) vs gencitabina e carboplatina (GC)	Gencitabina 1.000 mg/m ² e área de carboplatina sob a curva 2 (dias 1 e 8) isoladamente ou GC mais iniparibe 5,6 mg/kg (dias 1, 4, 8 e 11) a cada 3 semanas.	OS: GC: 11,1 meses (95% CI, 0,69 a 1,12); GCI: 11,8 meses; PFS: - GC: 4,1 meses (95% CI, 0,65 a 0,98); - GCI: 5,1 meses ORR: GC: 30,2% (95% CI, 24,6 a 35,8)	GC: Neutropenia (53%) Anemia (62%) Trombocitopenia (24%); GCI: Neutropenia (62%) Anemia (64%) Trombocitopenia (29%);

						GCI: 33,7% (95% CI, 28,0 a 39,5)	
--	--	--	--	--	--	-------------------------------------	--

Fonte: Os autores, 2023

Legenda: P: população; N: regime de dose; OS: sobrevida global; PFS: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; ORR: taxa de resposta objetiva.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática de literatura confirmam a gravidade do TNBC e a importância do desenvolvimento de novas terapias que complementem a quimioterapia convencional, devido as altas taxas de mortalidade, de recidiva e de metástases.

Entre os sete estudos incluídos nesta revisão, três deles, O'shaughnessy et al., 2014; O'shaughnessy et al., 2011 e Diéras et al., 2019, trataram sobre a adição do Iniparib à Gencitabina e à Carboplatina, o que foi chamado de GCI. A adição do i-PARP demonstrou aumento na OS, PFS e ORR e a toxicidade, medida pelos EAs, foi semelhante entre a população que recebeu o fármaco e a população que não o recebeu, com uma leve predominância naquela que recebeu o Iniparib. Estes dados são corroborados por Gelmon et al, em um estudo randomizado de fase II com GCI para o tratamento de TNBC, em que foi demonstrada uma redução de 41% no risco de progressão de doença (Gelmon et al., 2012). No entanto, pode-se perceber que o aumento dos parâmetros de eficácia é dose dependente, tendo em vista que, quando a dose de Iniparib foi administrada duas vezes na semana, houve redução dos parâmetros de eficácia e maior perfil de toxicidade.

A utilização de sais de platina combinados com iPARP demonstrou maior resposta patológica completa (PCR) do que os agentes quimioterápicos convencionais. No entanto, deve-se considerar cuidadosamente um equilíbrio entre eficácia e segurança (Li et al., 2019). As drogas de platina causam reticulação de DNA, impedem a síntese de DNA e inibem o crescimento do tumor. Porém, é extremamente comum a falha terapêutica em pacientes com câncer de mama avançado com mau prognóstico, devido à resistência à quimioterapia, fato que aponta que a monoterapia com iPARP pode ser uma alternativa eficaz para esses casos (Chen et al., 2021).

Outros dois estudos, (Yonemori et al., 2019) e (Batalini et al., 2022), compararam duas possíveis combinações para o i-PARP Olaparib. Quando combinado com Eribulina, o Olaparib mostrou maior OS e ORR e, quando associado ao Alpelisib, apresentou maior PFS. A

combinação com Eribulina teve EAs semelhantes aos de outros i-PARP e quimioterapia convencionais estudados, porém, a adição de Alpelisib trouxe novos marcadores de toxicidade, como a hiperglicemia e as erupções cutâneas.

Em relação ao Fuzuloparib, outro i-PARP, foi avaliada sua associação com de Canrelizumabe e Apatinibe (Zhang et al., 2022). No entanto, o foco do estudo foi o escalonamento de dose do Apatinibe, um inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (J. Liu et al., 2020) e, apesar de fazer associação com i-PARP, não demonstrou resultados significativos para esta revisão.

A associação Veliparib + Cisplatina + Vinorelbina (VCV) e seguimento com monoterapia de Veliparib, estudada por RODLER et al., 2016, não demonstrou dados de eficácia tão significativos quando comparado aos demais i-PARP estudados, como Iniparib e Olaparib. No entanto, a terapia com Veliparib + Cisplatina demonstrou melhora significativa na PFS em pacientes com câncer de mama metastático – TNBC BRCA-like, mas não em pacientes com câncer de mama metastático não BRCA-like (E. Rodler et al., 2023).

Os artigos estudados utilizaram como critério de resposta o RECIST, um critério mundialmente aceito e de grande relevância na avaliação de resposta objetiva em tratamentos oncológicos, que mede a redução tumoral e determina a progressão da doença (Marotti, 2009). Desse modo, visando entrar no padrão dos estudos selecionados, foi pertinente a adição de dados de ORR aos resultados de eficácia apresentados no presente estudo.

No início desta revisão, almejava-se traçar o perfil de um fármaco potente e seguro, capaz de cumprir com os critérios de eficácia definidos pelos autores, apresentando maior sobrevida global e maior sobrevida livre de progressão e menores eventos adversos. Entretanto, percebeu-se que não foi possível chegar a um só resultado. Foram comparados diferentes tipos de i-PARP e, apesar de haver semelhança entre eles, cada um demonstra um perfil de eficácia e tolerabilidade diferentes.

Além disso, outras limitações encontradas pelos autores se correlacionam com o fato de nem todos os artigos trazerem respostas no mesmo padrão. Alguns comparavam regimes de associação de fármacos, outros comparavam regimes e escalonamento de doses e nem todos os artigos trouxeram um dado de ORR.

As toxicidades hematológicas são efeitos de classe muito comuns em i-PARP, sendo a anemia a toxicidade hematológica mais comum. Dois EAs comuns a todos os estudos foram a

neutropenia e a trombocitopenia. A neutropenia se apresentou como um fator limitante de dose, no entanto, Yonemori et al., 2019 mostrou que a inibição da PARP foi garantida mesmo em doses mais baixas do Olaparib (Yonemori et al., 2019). A trombocitopenia demonstrou estar associada a uma diminuição reversível na proliferação e maturação dos megacariócitos no contexto de uso dos i-PARPs (LaFargue et al., 2019). Entre os EAs gastrintestinais mais comuns, a náusea foi o mais prevalente, desse modo, pacientes devem estar vigilantes ou mesmo prevenir profilaticamente sua ocorrência (LaFargue et al., 2019).

Apesar das toxicidades serem um fator de descontinuação e abandono do tratamento, TUTT et al., 2021 demonstrou que a porcentagem de pacientes livres de doença em 3 anos foi superior no grupo que recebeu tratamento com Olaparib (Tutt et al., 2021), o que corrobora os resultados de PFS e OS encontrados nesta revisão.

Estudos apontam que os iPARP possuem melhor perfil de toxicidade em relação à quimioterapia padrão (Taylor et al., 2021), pois sua eficácia e segurança tolerável forneceram evidências estáveis para seu uso (Sun et al., 2021). No entanto, são necessárias mais informações sobre os resultados de qualidade de vida pois, apesar de os estudos mostrarem que os iPARPs oferecem melhora na PFS e OS, poucos são os estudos que relatam essa informação. Porém, os estudos que avaliaram a qualidade de vida demonstraram superioridade dos iPARP em relação a quimioterapia padrão (Taylor et al., 2021).

Meta-análises indicam que pacientes com mutação germinativa de BRCA podem ser os principais candidatos para o tratamento com inibição da PARP, pois, tanto BRCA 1 quanto BRCA 2, demonstram ser mais sensíveis aos iPARP justamente pelo fato de a via da PARP ser uma via de reparo alternativa à via do BRCA (Sun et al., 2021). No entanto, X. Liu et al., 2021 constatou que, no cenário de quimioterapia neoadjuvante, a inibição da PARP garantiu melhora significativa na PFS e aumento na PCR independentemente do status de BRCA. Cabe ressaltar, que os pacientes com mutação de BRCA representam uma pequena parcela das pacientes com câncer de mama (X. Liu et al., 2021). Além disso, a identificação de mutações germinativas é um problema, tendo em vista que o acesso aos testes genéticos ainda é limitado e restrito, devido à alta complexidade de realização e seu alto custo (Miglietta et al., 2022). Desse modo, infere-se que os promissores resultados apresentados na presente revisão constituem uma alternativa terapêutica para o TNBC mesmo sem mutação de BRCA ou com mutação desconhecida.

No presente estudo, foi concluído que a adição do Iniparib à Carboplatina e à Gencitabina aumentou os parâmetros de eficácia considerados pelos pesquisadores, no entanto, esse efeito se mostrou dose-dependente. Em contrapartida, O'SHAUGHNESSY et al., 2011

mostrou que o Iniparib, adicionado a quimioterapia convencional possui benefício clínico e aumento na sobrevida de pacientes com TNBC, sem aumentar significativamente os efeitos tóxicos (O'Shaughnessy et al., 2011).

Com base nesta revisão sistemática de literatura, pode-se concluir que os i-PARPs são fármacos promissores e eficazes no tratamento do TNBC, com destaque para o Olaparib e para o Iniparib. Entretanto, os perfis de toxicidade são fatores que limitam o seu uso. Assim sendo, faz-se necessário novas comparações e associações com os i-PARPs, visando traçar um tratamento que obtenha benefício no aumento da PFS e da OS e com um perfil de toxicidade menor.

CONCLUSÃO

Os i-PARPs são fármacos promissores e eficazes no tratamento do TNBC, com destaque para o Olaparib e para o Iniparib. Entretanto, os perfis de toxicidade são fatores que limitam o seu uso. Portanto, faz-se necessário novas comparações e associações com os i-PARPs, visando traçar um tratamento que ofereça benefício no aumento da PFS e da OS e com um perfil de tolerabilidade maior.

REFERÊNCIAS

- About Breast Cancer.* (2022). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about.html>
- Batalini, F., Xiong, N., Tayob, N., Polak, M., Eismann, J., Cantley, L. C., Shapiro, G. I., Adalsteinsson, V., Winer, E. P., Konstantinopoulos, P. A., D'Andrea, A., Swisher, E. M., Matulonis, U. A., Wulf, G. M., & Mayer, E. L. (2022). Phase 1b Clinical Trial with Alpelisib plus Olaparib for Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 28(8), 1493–1499. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3045>
- Bonde, G. V., Yadav, S. K., Chauhan, S., Mittal, P., Ajmal, G., Thokala, S., & Mishra, B. (2018). Lapatinib nano-delivery systems: A promising future for breast cancer treatment. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(5), 495–507. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1449832>
- Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D., Parker, K. M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N. J., & Helleday, T. (2005). Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 434(7035), 913–917. <https://doi.org/10.1038/nature03443>
- buitrago, et al. (2011). *Fatores prognósticos em câncer de mama / Prognostic factors in breast cancer.* <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-619069>
- Chen, Z., Wang, X., Li, X., Zhou, Y., & Chen, K. (2021). Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: Monotherapy and combination therapy. *Journal of International Medical Research*, 49(2), 030006052199101. <https://doi.org/10.1177/0300060521991019>
- Conceito e Magnitude: Definição do câncer de mama e dados de incidência e mortalidade no Brasil.* (2020). Instituto Nacional de Câncer - INCA. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20mama%20%C3%A9%20o%20mais%20incidente%20em%20mulheres,novos%20por%20c%C3%A2ncer%20em%20mulheres>
- Corrêa. ([s.d.]). *Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana.* <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/1556/1/3498.pdf>
- Diéras, V., Bonnefoi, H., Alba, E., Awada, A., Coudert, B., Pivot, X., Gligorov, J., Jager, A., Zambelli, S., Lindeman, G. J., Charpentier, E., Emmons, G. T., Garcia-Ribas, I., Paridaens, R., & Verweij, J. (2019). Iniparib administered weekly or twice-weekly in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer: A phase II randomized open-label study with pharmacokinetics. *Breast Cancer Research and Treatment*, 177(2), 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05305-w>
- Drew, Y. (2015). The development of PARP inhibitors in ovarian cancer: From bench to bedside. *British Journal of Cancer*, 113(S1), S3–S9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.394>
- Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., Santarosa, M., Dillon, K. J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N. M. B., Jackson, S. P., Smith, G. C. M., & Ashworth, A. (2005). Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 434(7035), 917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>

- Ferreira, E. N., Brianese, R. C., de Almeida, R. V. B., Drummond, R. D., de Souza, J. E., da Silva, I. T., de Souza, S. J., & Carraro, D. M. (2019). Influence of BRCA1 Germline Mutations in the Somatic Mutational Burden of Triple-Negative Breast Cancer. *Translational Oncology*, *12*(11), 1453–1460. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.07.016>
- Gelmon, K., Dent, R., Mackey, J. R., Laing, K., McLeod, D., & Verma, S. (2012). Targeting triple-negative breast cancer: Optimising therapeutic outcomes. *Annals of Oncology*, *23*(9), 2223–2234. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds067>
- Helleday, T. (2011). The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. *Molecular Oncology*, *5*(4), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.07.001>
- Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Rugo, H. S., Lee, K.-H., Fehrenbacher, L., Mina, L. A., Diab, S., Blum, J. L., Chakrabarti, J., Elmeliogy, M., DeAnnuntis, L., Gauthier, E., Czibere, A., Tudor, I. C., Quek, R. G. W., Litton, J. K., & Ettl, J. (2020). Talazoparib in Patients with a Germline BRCA -Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *The Oncologist*, *25*(3), e439–e450. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0493>
- Iglehart, J. D., & Silver, D. P. (2009). Synthetic Lethality—A New Direction in Cancer-Drug Development. *New England Journal of Medicine*, *361*(2), 189–191. <https://doi.org/10.1056/NEJMe0903044>
- Keung, M., Wu, Y., & Vadgama, J. (2019). PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(4), 435. <https://doi.org/10.3390/jcm8040435>
- LaFargue, C. J., Dal Molin, G. Z., Sood, A. K., & Coleman, R. L. (2019). Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *The Lancet Oncology*, *20*(1), e15–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30786-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30786-1)
- Li, Y., Yang, D., Chen, P., Yin, X., Sun, J., Li, H., & Ren, G. (2019). Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer: A network meta-analysis. *Aging*, *11*(16), 6286–6311. <https://doi.org/10.18632/aging.102188>
- Litton, J. K., Hurvitz, S. A., Mina, L. A., Rugo, H. S., Lee, K.-H., Gonçalves, A., Diab, S., Woodward, N., Goodwin, A., Yerushalmi, R., Roché, H., Im, Y.-H., Eiermann, W., Quek, R. G. W., Usari, T., Lanzalone, S., Czibere, A., Blum, J. L., 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>
- Liu, J., Liu, Q., Li, Y., Li, Q., Su, F., Yao, H., Su, S., Wang, Q., Jin, L., Wang, Y., Lau, W. Y., Jiang, Z., & Song, E. (2020). Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: An open-label phase II trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *8*(1), e000696. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000696>
- Liu, X., Wu, K., Zheng, D., Luo, C., Fan, Y., Zhong, X., & Zheng, H. (2021). Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, *11*, 742139. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.742139>
- 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>

Marotti, M. (2009). Por que revisar os critérios de resposta em tumores sólidos? *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 55(4), 369–371. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000400005>

Miglietta, F., Cinquini, M., Dieci, M. V., Cortesi, L., Criscitiello, C., Montemurro, F., Del Mastro, L., Zambelli, A., Biganzoli, L., Levaggi, A., Delle Piane, C., Marchiò, C., Calabrese, M., Fortunato, L., Franco, P., Meduri, B., Fittipaldo, V. A., & Gori, S. (2022). PARP-inhibitors for BRCA1/2-related advanced HER2-negative breast cancer: A meta-analysis and GRADE recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *The Breast*, 66, 293–304. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.014>

Morales, J., Li, L., Fattah, F. J., Dong, Y., Bey, E. A., Patel, M., Gao, J., & Boothman, D. A. (2014). Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 24(1), 15–28. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2013006875>

O'Shaughnessy, J., Osborne, C., Pippen, J. E., Yoffe, M., Patt, D., Rocha, C., Koo, I. C., Sherman, B. M., & Bradley, C. (2011). Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 205–214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011418>

O'Shaughnessy, J., Schwartzberg, L., Danso, M. A., Miller, K. D., Rugo, H. S., Neubauer, M., Robert, N., Hellerstedt, B., Saleh, M., Richards, P., Specht, J. M., Yardley, D. A., Carlson, R. W., Finn, R. S., Charpentier, E., Garcia-Ribas, I., & Winer, E. P. (2014). Phase III Study of Iniparib Plus Gemcitabine and Carboplatin Versus Gemcitabine and Carboplatin in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(34), 3840–3847. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2984>

Rodler, E., Sharma, P., Barlow, W. E., Gralow, J. R., Puhalla, S. L., Anders, C. K., Goldstein, L., Tripathy, D., Brown-Glaberman, U. A., Huynh, T.-T., Szyarto, C. S., Godwin, A. K., Pathak, H. B., Swisher, E. M., Radke, M. R., Timms, K. M., Lew, D. L., Miao, J., Pusztai, L., ... Hortobagyi, G. N. (2023). Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer (S1416): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 24(2), 162–174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00739-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00739-2)

Rodler, E. T., Kurland, B. F., Griffin, M., Gralow, J. R., Porter, P., Yeh, R. F., Gadi, V. K., Guenthoer, J., Beumer, J. H., Korde, L., Strychor, S., Kiesel, B. F., Linden, H. M., Thompson, J. A., Swisher, E., Chai, X., Shepherd, S., Giranda, V., & Specht, J. M. (2016). Phase I Study of Veliparib (ABT-888) Combined with Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Triple-Negative Breast Cancer and/or BRCA Mutation-Associated Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 22(12), 2855–2864. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2137>

Rose, M., Burgess, J. T., O'Byrne, K., Richard, D. J., & Bolderson, E. (2020). PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 564601. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564601>

Sun, X., Wang, X., Zhang, J., Zhao, Z., Feng, X., Liu, L., & Ma, Z. (2021). Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *The Breast*, 60, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.009>

Taylor, A. M., Chan, D. L. H., Tio, M., Patil, S. M., Traina, T. A., Robson, M. E., & Khasraw, M. (2021). PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or

metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011395.pub2>

Tsang, J. Y. S., & Tse, G. M. (2020). Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, 27(1), 27–35. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000232>

Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., Gelber, R. D., De Azambuja, E., Fielding, A., Balmaña, J., Domchek, S. M., Gelmon, K. A., Hollingsworth, S. J., Korde, L. A., Linderholm, B., Bandos, H., Senkus, E., Suga, J. M., Shao, Z., ... Geyer, C. E. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*—Or *BRCA2* -Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>

Wang, X., Wang, S.-S., Huang, H., Cai, L., Zhao, L., Peng, R.-J., Lin, Y., Tang, J., Zeng, J., Zhang, L.-H., Ke, Y.-L., Wang, X.-M., Liu, X.-M., Chen, Q.-J., Zhang, A.-Q., Xu, F., Bi, X.-W., Huang, J.-J., Li, J.-B., ... South China Breast Cancer Group (SCBCG). (2021). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(1), 50. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23370>

Wu, T., Song, H., Xie, D., Hua, K., Hu, J., Deng, Y., Ji, C., & Fang, L. (2020). Mir-30b-5p Promotes Proliferation, Migration, and Invasion of Breast Cancer Cells via Targeting ASPP2. *BioMed Research International*, 2020, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/7907269>

Yonemori, K., Shimomura, A., Yasojima, H., Masuda, N., Aogi, K., Takahashi, M., Naito, Y., Shimizu, S., Nakamura, R., Hashimoto, J., Yamamoto, H., Hirakawa, A., Michimae, H., Hamada, A., Yoshida, T., Sukigara, T., Tamura, K., & Fujiwara, Y. (2019). A phase I/II trial of olaparib tablet in combination with eribulin in Japanese patients with advanced or metastatic triple-negative breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *European Journal of Cancer*, 109, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.014>

Zhang, Q., Shao, B., Tong, Z., Ouyang, Q., Wang, Y., Xu, G., Li, S., & Li, H. (2022). A phase Ib study of camrelizumab in combination with apatinib and fuzuloparib in patients with recurrent or metastatic triple-negative breast cancer. *BMC Medicine*, 20(1), 321.
<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02527-6>