



## Caracterização de variantes patogênicas nos genes BRCA 1 e 2 e suas associações com câncer de próstata

### *Characterization of mutations in BRCA 1 and 2 genes and their associations with prostate cancer*

Maria Eduarda Höehr Zwetsch<sup>1</sup>, Victoria Marcon Kaspar<sup>1</sup>, Caroline Dalla Lasta Frigeri<sup>1</sup>, Adriane Pozzobon<sup>1</sup>

1 - Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES, Lajeado, RS, Brasil.

#### RESUMO

pozzobon@univates.br

**Palavras-chave:**  
Câncer de Próstata;  
BRCA; Mutação

**Objetivo:** verificar em bases de dados as variantes patogênicas associadas aos genes BRCA 1 e 2 e sua associação com câncer de próstata e relacionar a ocorrência de variantes patogênicas nos genes BRCA 1 e 2 com a incidência e mau prognóstico do câncer de próstata. **Método:** foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados PubMed usando os descritores em inglês e português: mutation (mutação), BRCA, prostate cancer (câncer de próstata) cruzados aleatoriamente nos últimos 10 anos. **Resultados:** foram encontrados 132 artigos específicos com o as palavras, destes 11 artigos preencheram os critérios de inclusão. A partir dos dados coletados, observou-se uma associação nas variantes patogênicas do BRCA 1 e 2 com câncer de próstata (CaP). A prevalência das mutações entre BRCA1 e BRCA2 divergiu conforme os artigos, sendo mais frequentes mutações deletórias nos genes em questão. Contudo todas foram fortemente associadas ao CaP e mau prognóstico. **Considerações finais:** apesar de a literatura divergir entre as prevalências e tipos das mutações, devido à variações metodológicas e características da amostra, é importante a realização de pesquisas bibliográficas que avaliam o impacto das variantes patogênicas BRCA 1 e 2 no manejo do paciente com câncer de próstata, já que a presença está associada a um mau prognóstico.

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Prostate Cancer; BRCA;  
Mutation.

**Objective:** to verify the literature, in databases, regarding the mutations associated with BRCA 1 and 2 genes and their association with prostate cancer. The study also aimed to relate the occurrence of mutations in the BRCA 1 and 2 genes with the incidence and poor prognosis of prostate cancer. **Method:** a bibliographic review was performed in the PubMed databases and the following descriptors were used in English and Portuguese and randomly crossed in the last 10 years: mutation (mutação), BRCA, prostate cancer (câncer de próstata). **Results:** 132 specific articles were found and, of these, 11 articles met the inclusion criteria. From the data collected, an association was observed in BRCA mutations with prostate cancer. The prevalence of mutations between BRCA1 and BRCA2 was different according to the articles, with deleterious mutations being more frequent in the genes in question. However, all were strongly associated with prostate cancer and poor prognosis. **Final considerations:** although the literature diverges between the prevalence and types of mutations, due to methodological variations and sample features, it is important to carry out bibliographic research that evaluates the impact of BRCA mutations on the management of patients with prostate cancer, since their presence is associated with a poor prognosis.



## INTRODUÇÃO

A área da genética está em expansão principalmente quando relacionada a antecipação a susceptibilidade de diagnóstico de neoplasias. Mutações gênicas são amplamente descritas associadas ao desenvolvimento de alguns tipos de cânceres. Um grande exemplo são as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, genes cuja função é impedir o surgimento de tumores por meio da reparação de moléculas de DNA danificadas.<sup>1</sup>

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* funcionam como genes supressores de tumores e suas proteínas desempenham um papel importante no reparo do DNA danificado. A deficiência de proteínas *BRCA1* e *BRCA2* está associada a carcinomas, devido a uma capacidade diminuída de reparar o DNA e, presumivelmente, menor capacidade de reparar as quebras de DNA causadas pela quimioterapia.<sup>2</sup> O *BRCA1* é uma proteína de resposta a danos no DNA, funcionando tanto na ativação do ponto de checagem, quanto no reparo do DNA. Enquanto o gene *BRCA2* é um mediador da recombinação homóloga.<sup>3</sup>

Um estudo de coorte de 692 homens com câncer de próstata metastático, verificou a ocorrência de 84 mutações germinativas no gene de reparo do DNA em 82 homens (11,8%), incluindo *BRCA2* (o mais frequente, identificado em 5,3%), ATM serina/treonina quinase (ATM), *BRCA1*, parceiro e localizador de *BRCA2* (PALB2), checkpoint quinase 2 (CHEK2) e RAD51 paralog D (RAD51D).<sup>4</sup> Outro estudo de coorte em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), foram identificadas alterações no sequenciamento do exoma total de *BRCA1/BRCA2* e ATM em 19,3% das amostras. As alterações incluíram mutações somáticas e germinativas.<sup>5</sup> Sendo assim, indivíduos com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* tem probabilidade aumentada de desenvolver principalmente câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata. Desse modo, a deficiência de proteínas *BRCA1* e *BRCA2* resulta em carcinomas com uma capacidade diminuída de reparar o DNA e, presumivelmente, menor capacidade de reparar as quebras de DNA causadas pela quimioterapia.<sup>2</sup>

A partir do conceito genético, pacientes portadores de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* possuem um fenótipo de câncer usualmente mais grave, tendo prognóstico geral pior do que outros tumores esporádicos. A literatura coloca que mutações

no gene *BRCA2* causam um maior risco para o desenvolvimento de câncer de próstata, com um risco relativo estimado de 2,5 a 8,6 vezes aos 65 anos de idade e estão associadas à doença clinicamente significativa de início precoce.<sup>6</sup> Entretanto há um debate sobre o risco aumentado de câncer de próstata para portadores da mutação no gene *BRCA1*, com um risco relativo estimado de 1,8 a 3,75 vezes aos 65 anos de idade e alguma evidência de doença clinicamente significativa, sugerindo mais pesquisas na área.<sup>6</sup>

Um estudo prospectivo aprovado pelo conselho de revisão institucional no Dana Farber Cancer Institute em Boston, identificou 141 homens com câncer de próstata resistente a castração (mCRPC) que tinham amostras de sangue disponíveis para extração de DNA (quase todos os quais haviam falhado antes da monoterapia com docetaxel) e receberam tratamento com carboplatina combinada e docetaxel. Nestes pacientes, foram identificados oito com variantes no gene *BRCA*, sendo que seis desses oito homens (75%) com essas mutações no *BRCA2* tiveram uma maior resposta do antígeno específico da próstata (PSA)  $\geq 50\%$  dentro de 12 semanas de terapia em comparação com homens que não possuíam essa variação.<sup>7</sup>

Diante do exposto o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as mutações nos genes *BRCA* e verificar sua associação com a predisposição ao câncer de próstata bem como o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.

## MÉTODO

A presente pesquisa tem caráter descritivo, transversal e qualitativo. Foram coletados artigos na base de dados PubMed. Os termos descritores empregados foram: *prostate cancer; mutation; BRCA* cruzados aleatoriamente. Foram incluídos estudos de revisão, relatos de caso e artigos originais disponíveis na íntegra com *open access* e DOI (Digital Object Identifier), publicados entre 2010 e 2020. A revisão foi realizada entre agosto e novembro de 2020.

A revisão bibliográfica do presente estudo foi norteada pela seguinte questão de pesquisa: Quais mutações descritas nos genes *BRCA* contribuem para o câncer de próstata? Foram eleitos os seguintes critérios de inclusão para os artigos: (a) estudos com seres humanos; (b) texto em língua inglesa ou português; (c) artigos publicados na íntegra, de revisão, relatos de caso ou originais com acesso livre; (d) publicação

em um periódico revisado por pares (*peer-reviewed*). Foram excluídos os estudos que não apresentavam tipos de variantes patogênicas e estudos com ausência de dados estatísticos. Foram consideradas referências listadas nos artigos consultados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial no PubMed com as palavras: *BRCA*, *mutation* e *prostate cancer* localizou 132 artigos entre 2010 e 2020. Para a caracterização de mutações nos genes *BRCA* e suas associações com câncer de próstata foram selecionados 11 artigos (Quadro 1) que preenchiam os critérios de inclusão. Foram excluídos os estudos que não apresentavam tipos de variantes patogênicas e estudos com ausência de dados estatísticos.

A partir dos dados coletados, observou-se uma associação nas mutações *BRCAs* com câncer de próstata. Analisando a questão de mutação gênica, Ibrahim *et al.*, verificou que a mutação *BRCA1* (52%) se mostra mais presente em pacientes com câncer de próstata do que a mutação em *BRCA2* (48%), em um total de 102 pacientes (Tabela 1). Ainda, referente aos oito pacientes com câncer múltiplos citados no estudo, sete deles contém mutação em *BRCA2*.<sup>8</sup> Em consonância, Bancroft *et al.*,<sup>9</sup> avaliou um total de 2.481 participantes, e também mostrou maior número de mutações em *BRCA1* (791 portadores *BRCA1* e 531 controles *BRCA1*, bem como 731 portadores *BRCA2* e 428 controles *BRCA2*). Foi detectada a presença de carcinoma prostático

(CaP) em 2,4% dos homens analisados no artigo. Entre eles, a taxa de detecção não teve significativa diferença entre grupos, sendo que *BRCA1* foi de 2,3% (18 de 791); se comparado com o valor de 1,9% (10 de 531) do grupo controle. Com relação ao *BRCA2* a detecção foi de 3,3% (24 de 731) para portadores de *BRCA2* em comparação com 1,6% (7 de 428) do grupo controle.

A mutação mais prevalente citada nos trabalhos foi a deletéria, embora a maioria dos artigos não cite especificamente a porção do gene alterada (Tabela 2). Os portadores de *BRCA1* demonstraram um risco elevado de câncer de próstata limitado a indivíduos com menos de 65 anos, o que indica que portadores da mutação nos genes *BRCAs* possuem um risco significativamente aumentado para desenvolver câncer de próstata, tendo o *BRCA2* uma associação mais consistente.<sup>10</sup> Segal *et al.*, analisou 188 homens Judeus com idades entre 40 e 70 anos com mutação da linha germinativa *BRCA1* e *BRCA2* entre os anos de 2014 e 2018, encontrando mutações no gene *BRCA1* em 78% destes, sendo que 187 destes pacientes (99,5%) tinham história familiar de câncer e 24% tinha história familiar de câncer de próstata.<sup>11</sup> No entanto, um estudo trazido por Leão *et al.* avaliou homens Judeus não selecionados, com e sem CaP e mostrou que os portadores de mutações *BRCA* tinham um risco aumentado de ter CaP, com um risco ainda maior para portadores de *BRCA2*, mas sem um aumento significativo para as portadoras de *BRCA1*.<sup>10</sup>

**Quadro 1** - Artigos selecionados conforme critérios de inclusão.

Autor	Tipo de estudo	Ano	Revista
Antonarakis <i>et al.</i> , <sup>14</sup>	Artigo original	2018	European Urology
Bancroft <i>et al.</i> , <sup>9</sup>	Artigo original	2014	European Urology
Castro <i>et al.</i> , <sup>12</sup>	Artigo original	2013	Journal of clinical oncology
Eeles e Raghallaigh <sup>17</sup>	Artigo de revisão	2017	Translational Andrology and Urology
Frank <i>et al.</i> , <sup>22</sup>	Artigo de revisão	2018	F1000 research
Ibrahim <i>et al.</i> , <sup>8</sup>	Artigo original	2018	BMC cancer
Mateo <i>et al.</i> , <sup>21</sup>	Artigo de revisão	2017	European urology
Pilarski <i>et al.</i> , <sup>20</sup>	Artigo de revisão	2019	American Society of Clinical Oncology Educational Book
Segal <i>et al.</i> , <sup>11</sup>	Artigo original	2020	ESMO Annals of Oncology
Song <i>et al.</i> , <sup>15</sup>	Relato de caso	2016	JKMS
Streff <i>et al.</i> , <sup>13</sup>	Artigo original	2016	The oncologist

**Tabela 1 - Prevalência geral da mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em homens com câncer de próstata.**

Autor	Características da Amostra	Número de casos com mutação nos genes <i>BRCA 1</i> e/ou <i>BRCA 2</i>
Streff <i>et al.</i> , <sup>13</sup>	Parentes de 1 e 2 grau que tiveram câncer e tem mutação de <i>BRCA 1</i> e 2.	1086
Ibrahim <i>et al.</i> , <sup>8</sup>	Homens com mutação identificada prévia em <i>BRCA 1 E 2</i> patogênica ou provavelmente patogênica	102
Eeles e Raghallaigh <sup>17</sup>	Artigo de revisão	A mutação mais frequente encontrada foi em <i>BRCA2</i> 28,57%
Castro <i>et al.</i> , <sup>12</sup>	2.019 Pacientes com CaP	79 (3,71%) eram portadores de mutação no <i>BRCA</i> , destes 18 (0,89%) de <i>BRCA1</i> e 61 (3,02%) <i>BRCA2</i> )
Bancroft <i>et al.</i> , <sup>9</sup>	2.481 pacientes	<i>BRCA1</i> - 2,3% (18 de 791); e <i>BRCA2</i> - 3,3% (24 de 731)
Antonarakis <i>et al.</i> , <sup>14</sup>	172 homens com CaP metastático resistente à castração	5,2% tinham uma mutação em <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>
Segal <i>et al.</i> , <sup>11</sup>	188 homens	78% portador da mutação no <i>BRCA1</i> Mutações no <i>BRCA2</i> foram encontradas em apenas 1,2% a 3,2% dos pacientes com CaP. Em judeus Ashkenazi, as mutações <i>BRCA2</i> são encontradas em até 5,2% dos pacientes com CaP
Pilarski <i>et al.</i> , <sup>20</sup>	Artigo de revisão	Mutações no <i>BRCA2</i> foram associadas a um aumento de aproximadamente 3 a 8,6 vezes no risco de câncer de próstata em vários estudos. As mutações <i>BRCA1</i> aumentam o risco em quase 4vezes.

CaP= Carcinoma prostático

**Tabela 2 - Tipos de mutações encontradas associadas ao câncer de próstata.**

Autor	Características da Amostra	Mutação
Streff <i>et al.</i> , <sup>13</sup>	1086 com parentes de primeiro e segundo grau que tiveram câncer e tem mutação de <i>BRCA 1</i> e 2.	Não relata o tipo, apenas encontrou mutação deletéria nos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
Ibrahim <i>et al.</i> , <sup>8</sup>	102 homens com mutação identificada prévia em <i>BRCA1 E 2</i>	Mutação deletéria de <i>BRCA1</i> e 2.
Eeles e Raghallaigh <sup>17</sup>	Homens com alto risco de CaP	999del5 <i>BRCA2</i> específica, e outras mutações não citadas.
Song <i>et al.</i> , <sup>15</sup>	Relato de caso Homem de 56 anos com PSA 3,566 ng/mL, diagnosticado com CaP com metastase ossea, com gleason score 9 (4+5)	O sequenciamento dos genes <i>BRCA</i> revelou a mesma mutação <i>BRCA2</i> NM_000059.3: c.3744_ (p.Ser1248Argfs * 10) em suas sobrinhas afetadas por Ca de mama.
Castro <i>et al.</i> , <sup>12</sup>	2.019 Pacientes com CaP	Não relata o tipo apenas cita <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
Bancroft <i>et al.</i> , <sup>9</sup>	2.481 pacientes	Não relata o tipo apenas cita <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
Antonarakis <i>et al.</i> , <sup>14</sup>	172 homens com CaP metastático resistente à castração	Destes, 5,2% tinham uma mutação <i>BRCA/ATM</i>
Segal <i>et al.</i> , <sup>11</sup>	188 homens com idades entre 40 e 70 anos com mutação da germinativa <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> entre os anos de 2014 e 2018.	A maioria dos portadores de <i>BRCA1</i> no estudo (78%) tem a mutação 185delAG. Os dados podem sugerir que a mutação 185delAG pode estar associada a um risco maior de CaP de baixo grau. Também foram encontradas as mutações <i>BRCA1</i> 5382inSC; <i>BRCA2</i> : 6174delT
Mateo <i>et al.</i> , <sup>21</sup>	Artigo de revisão	Mutações da linha germinativa em <i>BRCA2</i> aumentam o risco de desenvolver CaP (risco relativo de 8,6 em homens <65 anos)
Frank <i>et al.</i> , <sup>22</sup>	Artigo de revisão	O sequenciamento gênico de quase 700 homens com CaP revelou que 11,8% dos pacientes carregavam uma mutação da linha germinativa em um gene de reparo de DNA, mais frequentemente <i>BRCA2</i> (5,3%), <i>CHEK2</i> (1,9%) ou <i>ATM</i> (1,6%)

CaP= Carcinoma prostático, PSA= antígeno prostático específico



Um estudo de coorte (*UKGPCS study*) demonstrou que a forma mais frequente, dentre todas as mutações vistas, foi no gene *BRCA2* (28,57%). Neste estudo, 7,3% dos casos de pacientes com câncer de próstata com histórico familiar positivo eram portadores de mutação na linha germinativa. Em consonância Castro *et al.*,<sup>12</sup> verificou em um total de 2.019 pacientes que a mutação mais frequentemente encontrada foi no gene *BRCA2*. Do total de pacientes 79 eram portadores de mutação nos genes *BRCAs*, sendo 18 em *BRCA1* e 61 em *BRCA2*.

Streff *et al.*,<sup>13</sup> analisou 1.086 pacientes com mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, além de seus parentes de primeiro e segundo grau, não encontrando associação entre portadores da mutação *BRCA1* com câncer de próstata. Porém, na pesquisa de *BRCA2*, foram relatados riscos aumentados de câncer de próstata. Além disso, Antonarakis *et al.*,<sup>14</sup> encontrou, entre os 172 pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) incluídos, mutações germinativas *BRCA/ATM* especificamente em 5% (9/172) dos homens não especificando o tipo de mutação. Em suma o presente estudo encontrou mutações deletérias no *BRCA1*, como a 185delAG e a mutação 5382inSC; enquanto que no *BRCA2* encontrou-se a 6174delT, 3747delTGAG, e a 999del5 (tabela 2).

Embora a associação entre a mutação dos genes *BRCAs* com cânceres de ovário e mama esteja bem estabelecida, ainda são necessários estudos sobre sua associação com câncer de próstata, pois, apesar de ser evidente uma associação entre as mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e o câncer prostático, a falta de instruções acerca das condutas a serem tomadas caso exista uma mutação nos genes no indivíduo ou na família ainda possibilitam o não rastreamento da doença e conseqüente pior desfecho. A divergência dos estudos se deve, também, as diferentes metodologias empregadas nos trabalhos apresentados, populações avaliadas, a idade, e o número de indivíduos que foram inclusos nos estudos. Assim, o risco de CaP em famílias com mutações *BRCA* é notável, no entanto, a magnitude precisa do risco aumentado permanece obscura por causa da heterogeneidade observada entre os estudos e as populações, dessa maneira, a predição de risco requer avaliação individual da mutação do paciente, pois a penetrância influencia a avaliação de risco.<sup>10</sup> De mesmo modo, Segal *et al.*,<sup>11</sup> relata que a idade pode afetar a estratégia de rastreamento. Além disso, dados limitados indicam que a prevalência

de mutações *BRCA* prejudiciais específicas podem variar entre grupos raciais e étnicos individuais.<sup>10</sup>

Embora a maior parte dos artigos não tenham relatado os tipos de mutação avaliados nos genes, Segal *et al.*,<sup>11</sup> verificou que 90% dos indivíduos tinham uma das três mutações fundadoras judaicas Ashkenazi (*BRCA1*: 185delAG n = 84; 5382inSC n = 17 pacientes; *BRCA2*: 6174delT n = 69), destes 78% possuíam a mutação 185delAG. Também, Song *et al.*,<sup>15</sup> demonstrou a presença da mutação *BRCA2* NM\_000059.3:c.3744\_3747delTGAG(p.Ser1248Argfs\*10) nas sobrinhas afetadas por câncer de mama de um homem de 56 anos diagnosticado com CaP de alto grau (Gleason 9) com metástase óssea. Sendo assim, a análise dos dois artigos indica correlação entre os tipos de cânceres e suas mutações específicas, além da hereditariedade dos genes e sua transmissão através de uma determinada população.

Cabe ressaltar, que existem outros genes que podem estar associados ao câncer de próstata, como os genes envolvidos no reparo do DNA, citando, *ATM*, *CHEK2*, *MSH1*, *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*.<sup>17</sup> Ainda, Streff *et al.*, Ibrahim *et al.*, e Eeles e Raghallaigh encontram em seus estudos mutações deletérias da linha germinativa de *BRCA*.<sup>8,13,17</sup> indo ao encontro dos estudos publicados por Segal *et al.*,<sup>11</sup> e Song *et al.*<sup>15</sup> Assim, embora as implicações clínicas de variantes genéticas comuns associadas ao risco de CaP permaneçam obscuras, é sabido que mutações deletérias da linha germinativa envolvendo os genes *BRCA1* e *BRCA2* estão frequentemente associadas a doenças mais agressivas e resultados clínicos ruins.<sup>16</sup> Sendo assim o motivo pela qual essa mutação é mais encontrada nos pacientes. Logo, a partir das discussões dos artigos podemos compreender que as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* possuem relação com o desenvolvimento do câncer de próstata. Contudo, os tipos específicos de mutações precisam ser mais bem investigados. No presente estudo destaca-se que a presença das mutações *BRCA* está associada à doença neoplásica metastática.

O estudo Ibrahim *et al.*,<sup>8</sup> analisou que mutações em *BRCA2* tem associação com o diagnóstico de câncer múltiplo, informando que dos 102 pacientes analisados com mutação *BRCA*, 33 (32%) tiveram um diagnóstico de câncer, destes, 8 pacientes tinham diagnóstico de câncer múltiplo, sendo a maioria com uma mutação no gene *BRCA2*. Ainda, um terço destes pacientes com mutação de *BRCA2* tinham múltiplos cânceres, o que nos demonstra um maior

**Tabela 3** - Alterações neoplásicas encontradas.

Autor	Características da Amostra	Alterações encontradas
Ibrahim <i>et al.</i> , <sup>8</sup>	102 Homens com mutação identificada prévia em <i>BRCA 1</i> e 2 patogênica ou provavelmente patogênica	33 (32%) tiveram um diagnóstico de câncer. Dos 8 pacientes com diagnóstico de câncer múltiplo, a maioria tinha uma mutação <i>BRCA2</i> .
Eeles e Raghallaigh <sup>17</sup>	Homens com alto risco de CaP	A mutação mais frequente foi em <i>BRCA2</i> (28,57% de todas as mutações) e, associação significativa entre o status de portador da mutação genética com doença nodal e metastática.
Song <i>et al.</i> , <sup>15</sup>	Relato de caso Homem de 56 anos com PSA 3,566 ng/mL, diagnosticado com CaP com metástase ossea, com gleason score 9 (4+5)	Mutação <i>BRCA2</i> NM_000059.3: c.3744_3747delTGAG (p.Ser1248Argfs * 10) em parentes do sexo feminino com Ca de mama .
Castro <i>et al.</i> , <sup>12</sup>	2.019 Pacientes com CaP	Mutações em ambos os genes foram variadas (13 tipos em <i>BRCA1</i> e 40 em <i>BRCA2</i> ) e não agrupadas em uma única região de qualquer um dos genes O CaP mal diferenciado ( Gleason $\geq$ 8) foi duas vezes mais comum em portadores de mutação <i>BRCA1</i> / 2 do que em não portadores, bem como propagação metastática
Bancroft <i>et al.</i> , <sup>9</sup>	2.481 pacientes	Presença de tumores de alto grau em 11 de 18 portadores de mutação em <i>BRCA1</i> (61%) e em 17 de 24 portadores de mutação em <i>BRCA2</i> (71%).
Antonarakis <i>et al.</i> , <sup>14</sup>	172 homens com CaP metastático resistente à castração	Presença de mutações <i>BRCA</i> / <i>ATM</i> da linha germinativa em homens mais jovens, além do maior escore da doença.
Segal <i>et al.</i> , <sup>11</sup>	188 homens com idades entre 40 e 70 anos com mutação <i>BRCA</i>	<i>BRCA1</i> 185delAG associada a um risco maior de CaP de baixo grau.

CaP= Carcinoma prostático, PSA= antígeno prostático específico

poder metastático neste tipo de mutação. Consoante a isso, Song *et al.*, trouxe que a mutação encontrada no homem e nas mulheres da família com câncer de mama, tem um fenótipo tumoral mais agressivo e um estágio tumoral mais avançado.<sup>15</sup> Pacientes com CaP, tendo mutação nos genes *BRCA1* e 2 exibem maior pontuação na escala Gleason de estadiamento tumoral (média acima de 8) do que pacientes com CaP e sem mutação em *BRCA1* e 2.<sup>18</sup> Esta escala é muito utilizada por analisar a biópsia da próstata e entregar uma pontuação, a partir dos tipos de células que contém na amostra, possibilitando uma escolha adequada de tratamento e definindo seu prognóstico. Assim, é possível compreender que os tumores de próstata de portadores da mutação *BRCA2* são geralmente mais mal diferenciados, além de que os pacientes costumam ter uma sobrevida global e específica ao câncer mais curta do que os não portadores das mutações, inferindo assim o maior risco de recorrência, poder metastático além de um aumento na mortalidade destes pacientes pela doença em específico. Isso foi reforçado por

Virtanen *et al.*,<sup>19</sup> que relatou frequentes mutações deletérias da linha germinativa em genes de reparo de DNA e descobriram 14 novas mutações de perda de função em 7,3% dos pacientes com câncer de próstata familiar, sendo as mutações da linhagem germinativa as mais frequentemente associadas ao envolvimento nodal, metástase ou estágio do tumor T4 (Indica o tamanho e o comprometimento de órgãos vitais, além de demonstrar metástase.

Os estudos de Eeles e Raghallaigh<sup>17</sup>, também relataram associações entre alterações no *BRCA* e maior risco de recorrência da doença, mortalidade específica por câncer de próstata e doença de alto risco com uma diferença significativa no CSS (*cancer specific survival*) 8,6 vs. 15,7 anos para não portadores. Ibrahim *et al.*,<sup>8</sup> também relatou que a mutação em *BRCA2* está associada com doença nodal e metastática o qual podemos correlacionar com a presença de cânceres múltiplos em pacientes com mutação em *BRCA2*. Além disso, tanto mutações de *BRCA1* como mutações de *BRCA 2* conferem risco aumentado de

câncer de próstata e tumores mais agressivos (escore de Gleason 8), maior risco de envolvimento nodal e metástase à distância, além de também verificar que os portadores de *BRCA1* e *BRCA2* apresentam maior incidência de tumores pouco diferenciados.<sup>12,16</sup>

Em contrapartida com o descrito acima, o estudo de Brancroff *et al.*,<sup>9</sup> não mostrou diferença a partir do uso da classificação de NICE (*International Colorectal Endoscopica*) a qual permite diferenciar endoscopicamente os pólipos hiperplásicos dos adenomas, assim como a eventual presença de neoplasia entre tumores de risco intermediário ou alto terem associação com mutação específica seja ela de *BRCA 1* ou *2*. Contudo, na literatura é possível encontrar que mutações em *BRCA2* foram associadas a um aumento de aproximadamente 3 a 8,6 vezes no risco de câncer de próstata, enquanto o mutações em *BRCA1* aumentam o risco em quase quatro vezes.<sup>20</sup>

Pacientes com mutações *BRCA/ATM* são mais jovens no início do tratamento com NTH (terapia hormonal de próxima geração), em comparado a pacientes sem a mutação, além de terem um melhor status de desempenho. Isto pode estar relacionado ao fato de que as mutações de *BRCA2* são associadas de forma bastante consistente com câncer de próstata de início precoce e mais agressivo, de alto grau com resultados piores, tornando o status de mutação da linha germinativa uma variável cada vez mais importante nas decisões de manejo.<sup>20</sup> Ademais, Eeles e Raghallaigh estabeleceu que uma história familiar de câncer de próstata ou etnia afro-caribenha pode predispor os homens tanto a um início precoce quanto a uma doença agressiva, com potencial para resultados indesejáveis.<sup>17</sup>

Logo, é notável que mutações em genes *BRCA* estejam correlacionadas a uma forma mais agressiva da doença. Contudo, são necessários mais estudos que correlacionem prognóstico, tratamento e mutações em genes germinativos ou não, a fim de compreender melhor as diferentes contribuições de genes no prognóstico dos pacientes com câncer de próstata.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a análise dos artigos foi possível perceber a relação entre mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e sua associação com o câncer de próstata. No entanto, devido à divergência nos

resultados encontrados, a prevalência da mutação ainda deve ser esclarecida a partir de mais estudos na área e com uma população maior. Ademais, não foi possível fazer correlações sobre qual mutação seja *BRCA1* ou *2* é mais frequente em câncer com envolvimento nodal ou metastático. Porém, foi percebido que ser portador de mutação em qualquer um dos genes, sendo eles *BRCA1* ou *2* o paciente tem maior probabilidade de envolvimento nodal ou metastático. A partir do estudo, pode-se inferir que o paciente com câncer de próstata deve ser pesquisado quanto à presença de variantes patogênicas em *BRCA 1 e 2* e então dar seguimento clínico com consultas e exames de imagem frequentes para estratificar o risco de envolvimento nodal e metastático.

## Agradecimentos e conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses no presente estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Caestecker, KW e Van de Walle, GR. The role of *BRCA1* in DNA double-strand repair: Past and present. *Experimental Cell Research* 2013;319(5):575–87. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.11.013>
2. de Sabando AR, Lafuente EU, Garcia-Amigot F, Sánchez AA, Garofalo LM, Moreno S, Ardanaz E, Ramos-Arroyo MA. Correction to: Genetic and clinical characterization of *BRCA*-associated hereditary breast and ovarian cancer in Navarra (Spain). *BMC Cancer* 2019;19(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6277-x>
3. Gallardo-Rincón, D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva, A, Montes-Servín, E, Michel-Tello D, et al. Clinical Evaluation of *BRCA1/2* Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. *Translational Oncology* 2020;13(2):212–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.11.003>
4. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(5):443–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.11.003>
5. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
6. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Battat MH, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in *BRCA2* Mutation Carriers. *European Urology* 2019;76,(6):831–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.019>
7. Humeniuk, MS, Zhan G, T, Armstrong, AJ. Exploiting DNA damage without repair: The activity of platinum chemotherapy in *BRCA*-mutated prostate cancers. *Cancer* 2017; 123(18):3441–44. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30806>

8. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: Clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* 2018;18(1): 1–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4098-y>
9. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the initial screening round of the IMPACT study. *European Urology* 2014;66(3):489–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.003>
10. Leão RRN, Price AJ, Hamilton RJ. Germline BRCA mutation in male carriers - Ripe for precision oncology? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2018, 21(1):48–56 <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0018-5>
11. Segal N, Ber Y, Benjaminov O, Tamir S, Yakimov M, Kedar I, et al. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers—results from the first round of screening. *Annals of Oncology* 2020;31(11):1545–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.025>
12. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(14):1748–57. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
13. Streff H, Profato J, Ye Y, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *The Oncologist* 2016;21(7): 869–874. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0354>
14. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Liang C, Wang H, Chen Y, S, et al. Germline DNA-repair Gene Mutations and Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving First-line Abiraterone and Enzalutamide. *Eur Urol* 2018;74(2):218-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.01.035>
15. Song WH, Kim SH, Joung JY, Park WS, Seo HK, Chung J, et al. Prostate cancer in a patient with a family history of BRCA mutation: A case report and literature review. *Journal of Korean Medical Science* 2017;32(2): 377–381. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.2.377>
16. Castro, E e Eeles, R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 2012;14(3): 409–414. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2011.150>
17. Eeles, R e Raghallaigh, HN. Men with a susceptibility to prostate cancer and the role of genetic based screening. *Translational Andrology and Urology* 2018;7(1):61–9. doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.30>
18. Wu Y, Gao Y, Dou X, Yue JWU, Y, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer with neuroendocrine transformation and BRCA 1 germ-line mutation: A case report and literature review. *OncoTargets and Therapy* 2020;13:8049–54. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S264347>
19. Virtanen V, Paunu K, Ahlskog JK, Varnai R, Sipeky C, Sundvall M PARP inhibitors in prostate cancer—The preclinical rationale and current clinical development. *Genes* 2019; 10(8): 1–19. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10080565>
20. Pilarski, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2019;(39):79–86. doi: [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_238977](https://doi.org/10.1200/EDBK_238977)
21. Mateo J, Boisen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implication. *European Urology*, 2017 (71): 417-425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.037>
22. Frank S, Nelson P, Vasioukhin V. Recent advances in prostate cancer research: large-scale genomic analyses reveal novel driver mutations and DNA repair defects. *F1000Res*. 2018 Aug 2;7:F1000 Faculty Rev-1173. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.14499.1>

Recebido em: 13/06/2021

Aceito em: 13/01/2022