INIBIDORES DE PARP NO CÂNCER DE PRÓSTATA: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA TERAPIA DIRECIONADA

https://doi.org/10.63330/cabapsamed2025-009

Larissa Sebasthyane Fátima Alves Andrade
Docente do curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais.

Maria Luísa Reis Neves
Docente do curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais.

Nayara Izabel Viana Moura
Docente do curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais.

Resumo

Introdução: O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais prevalente entre homens e uma das principais causas de mortalidade oncológica no mundo. Apesar dos avanços no rastreamento e nas terapias hormonais, muitos pacientes evoluem para formas resistentes à castração, com prognóstico desfavorável. Nesse cenário, a compreensão dos mecanismos de reparo do DNA tornou-se crucial, especialmente em tumores com mutações nos genes BRCA1, BRCA2 e ATM. Os inibidores da poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) surgem como uma estratégia terapêutica inovadora ao explorar o conceito de letalidade sintética, induzindo apoptose seletiva em células tumorais com deficiência na recombinação homóloga. Objetivos: Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências clínicas mais recentes sobre a eficácia, segurança e aplicabilidade dos inibidores de PARP no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), destacando seus mecanismos moleculares, benefícios terapêuticos e perspectivas futuras de combinação com outras modalidades de tratamento. Métodos: Foi realizada uma revisão integrativa nas bases PubMed, SciELO e ScienceDirect, utilizando os descritores “PARP inhibitors”, “prostate cancer”, “BRCA mutations” e “targeted therapy”. Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises publicadas entre 2019 e 2025, em inglês e português. Os estudos selecionados abordaram o uso de inibidores de PARP (olaparibe, rucaparibe, niraparibe e talazoparibe) em pacientes com mCRPC com ou sem mutações de reparo do DNA. A análise considerou endpoints como sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), resposta radiográfica e perfil de toxicidade. Discussão: Os resultados demonstram que os inibidores de PARP representam um avanço significativo na medicina personalizada, com melhoras expressivas na sobrevida livre de progressão e controle tumoral em pacientes com mutações em BRCA1/2 e ATM. O olaparibe, aprovado pela FDA e EMA para mCRPC, mostrou redução de 66% no risco de progressão em comparação ao controle, segundo o estudo PROfound. O rucaparibe apresentou resultados semelhantes, reforçando a eficácia da inibição de PARP em contextos

de instabilidade genômica. Além da monoterapia, estudos recentes exploram a combinação dos inibidores de PARP com bloqueadores de andrógeno (abiraterona e enzalutamida), revelando efeitos sinérgicos que ampliam o benefício clínico. Contudo, desafios persistem, como resistência adquirida, efeitos adversos hematológicos (anemia, trombocitopenia) e custo elevado, que limitam o acesso em países em desenvolvimento. O caráter inovador dessa terapia reside em direcionar o tratamento oncológico com base no perfil genético tumoral, representando um passo decisivo rumo à oncologia de precisão no contexto urológico. Conclusão: Os inibidores de PARP consolidam-se como uma abordagem terapêutica revolucionária no manejo do câncer de próstata avançado, ao explorar vulnerabilidades genéticas específicas das células tumorais. O uso racional e combinado dessas drogas pode transformar o paradigma terapêutico, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Investimentos em testes genéticos, acesso equitativo e pesquisas nacionais multicêntricas são essenciais para ampliar o impacto dessa inovação no cenário brasileiro e consolidar a medicina personalizada como realidade clínica.

Palavras-chave: Câncer de Próstata; Inibidores de PARP; Letalidade Sintética; Medicina Personalizada; Terapia Alvo.

REFERÊNCIAS

ABIDA, W. et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: final results from the phase 2 TRITON2 study. **European Urology**, v. 84, n. 3, p. 321–330, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021.

ANTONARAKIS, E. S. et al. Pembrolizumab plus olaparib for patients with previously treated and biomarker-unselected metastatic castration-resistant prostate cancer: the randomized, open-label, phase III KEYLYNK-010 trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 22, p. 3839–3850, 2023. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.00233.

AZAD, A. A. et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study. **European Journal of Cancer**, v. 213, art. 115078, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.115078.

CHI, K. N. et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 18, p. 3339–3351, 2023. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.22.01649.

CLARKE, N. W. et al. Efficacy and safety of olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in the first-line treatment of patients with asymptomatic/mildly symptomatic and symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer: analyses from the phase 3 PROpel trial. **European Urology Oncology**, v. 8, n. 2, p. 394–406, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.09.013.

DIAS, M. P.; MOSER, S. C. et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 18, p. 773–791, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41571-021-00532-x.

FAN, Y.; LIU, Z. et al. Homologous recombination repair gene mutations in prostate cancer: prevalence and clinical value. **Advances in Therapy**, v. 41, n. 6, p. 2196–2216, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s12325-024-02844-7.

FIZAZI, K. et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 8, p. 719–732, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214676.

HUSSAIN, M. et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 24, p. 2345–2357, 2020. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Atlas on-line de mortalidade**. [S. l.]: INCA, [s. d.]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml. Acesso em: 15 out. 2025.

LOMBARD, A. P. et al. Overexpressed ABCB1 induces olaparib-taxane cross-resistance in advanced prostate cancer. **Translational Oncology**, v. 12, n. 7, p. 871–878, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.04.007.

MARKOWSKI, M. C.; STERNBERG, C. N. et al. TRIUMPH: phase II trial of rucaparib monotherapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer harboring germline homologous recombination repair gene mutations. **The Oncologist**, v. 29, n. 9, p. 794–800, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae120.

MARSHALL, C. H.; TEPLY, B. A. et al. Olaparib without androgen deprivation for high-risk biochemically recurrent prostate cancer following prostatectomy: a nonrandomized controlled trial. **JAMA Oncology,** v. 10, n. 10, p. 1400–1408, 2024. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.3074.

MATSUBARA, N. et al. Olaparib efficacy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and BRCA1, BRCA2, or ATM alterations identified by testing circulating tumor DNA. **Clinical Cancer Research**, v. 29, n. 1, p. 92–99, 2023. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3577.

MEHRA, N. et al. Talazoparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, for metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA damage response alterations: TALAPRO-1 safety analyses. **The Oncologist,** v. 27, n. 10, p. e783–e795, 2022. DOI: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac172.

OYA, M.; JOUNG, J. Y. et al. Olaparib plus abiraterone in Asian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PROpel subset analysis. **Cancer Science**, v. 116, n. 6, p. 1638–1647, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.16459.

SAHU, K. K.; LI, H. et al. A phase II study of rucaparib monotherapy in nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer demonstrating "BRCAness" genotype (ROAR). **The Oncologist**, v. 29, n. 5, p. 450–e725, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae030.

SEED, G.; BEIJE, N.; YUAN, W. Elucidating acquired PARP inhibitor resistance in advanced prostate cancer. **Cancer Cell**, v. 42, n. 12, p. 2113–2123.e4, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.10.015.

TAYLOR, A. K.; KOSOFF, D. et al. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer. **Frontiers in Oncology,** v. 13, art. 1159557, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1159557.

ZAMAN, N.; KUSHWAH, A. S. et al. Unravelling the molecular basis of PARP inhibitor resistance in prostate cancer with homologous recombination repair deficiency. **International Review of Cell and Molecular Biology**, v. 389, p. 257–301, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.03.004.