

ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO CÂNCER DE MAMA MASCULINO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA



Carlos Eduardo Santos do Carmo¹, Isadora Silva¹,
Judá Ribeiro¹, Leonardo Quintiliano Alves¹, Marcos
Silva Faria¹, Maria Eduarda Borges Faleiros¹,
Nicoly Vitória de Oliveira Mendes¹, Paula Mercedes Caetano¹,
Vinícius Barbosa Parula Fernandes¹, Sabrina Thalita dos Reis Faria².

1 Discente da Faculdade Atenas Campus Passos

2 Docente da Universidade de São Paulo

FACULDADE ATENAS

E-mails: carloseduardorvm@gmail.com, isadorasilva1@hotmail.com,
judaribeiro12@gmail.com, quintilianomed@gmail.com, marcos.vest.silva@gmail.com,
mariaafaleiros100@gmail.com, nicoly-vitoria10@hotmail.com,
paulamercedescaetano@gmail.com, viniciusbarbosaparula@gmail.com

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

E-mail: sabrinareis@usp.br

O câncer de mama masculino (CMM) é uma doença rara, com incidência em menos de 1% dos casos de câncer de mama em geral^{1,2}, vale ressaltar também uma dificuldade no seu diagnóstico e, por esse motivo, é uma neoplasia encontrada majoritariamente em indivíduos mais velhos e em estágios mais tardios (III e IV), fatores estes que também vão impactar no prognóstico dos pacientes³. O CMM é um câncer caracterizado como hormônio dependente, se relacionando diretamente com o hiperestrogenismo⁵, o qual tem como um de seus fatores potencializadores a síndrome de Klinefelter, que aumenta em até 50 vezes a chance de acometimento do paciente⁶. Além desse fator hormonal, a predisposição genética confere um importante risco para o desenvolvimento da doença, bem

como a obesidade e a idade avançada⁷. Desse modo, a compreensão sobre biomarcadores associados a esta neoplasia poderia auxiliar no diagnóstico mais precoce da doença. O objetivo desta revisão foi compreender quais alterações genéticas estariam mais associadas tanto ao desenvolvimento quanto à progressão do CMM e os genes envolvidos na predisposição desta neoplasia. A busca pelos artigos utilizados foi realizada por todos os autores, na base de dados PubMed, com os descritores “genes”, “mutation” e “male breast neoplasm” e norteada pela seguinte questão: “Quais os genes mais frequentemente mutados no câncer de mama masculino? ”, com a finalidade de reunir pesquisas que salientam informações acerca de mutações genéticas e dos genes relacionados ao CMM. Do total de

2.115 artigos inicialmente encontrados, foram aplicados filtros que limitavam os estudos pelo tipo e pela data de publicação, o que permitiu uma redução para 17 trabalhos originais. Após leitura completa dos artigos pré-selecionados, por todos os autores, 10 fugiram da temática e foram descartados, restando 7 artigos, todos com nível de evidência VI (estudo descritivo ou qualitativo), que tiveram seus dados coletados por meio de um instrumento previamente elaborado, validado e capaz de garantir que todas as informações relevantes fossem extraídas e discutidas neste estudo. Após avaliação dos artigos selecionados encontramos que o CMM apresenta semelhanças com o câncer de mama feminino (CMF), mas existem divergências diagnósticas e patológicas pela dificuldade de rastreamento do CMM, visto sua baixa incidência e restrita notificação¹, ademais os genes BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 e EMSY são os mais frequentemente alterados no CMM^{1,7,9}. Os estudos analisados demonstraram que as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão mais associadas ao desenvolvimento da neoplasia, estes genes estão relacionados com o reparo de lesões a níveis celulares, deixando de promover esse papel ao sofrerem mutações⁵. Dentre todos os genes analisados, as mutações do gene BRCA2 são as mais frequentes, o que é uma divergência patogênica em relação ao CMF que tem maior relação com alterações no BRCA1, e também estão relacionadas com pior prognóstico dos pacientes com CMM em estágios III e IV, além de

aumentarem o risco de desenvolvimento de outros tipos de neoplasias, como câncer de próstata, de pâncreas, de cólon, de estômago, como também melanoma e não melanoma^{2,3,5,6}. Em consonância com o BRCA2, evidenciou-se que os genes EMSY e PALB2 têm relação com o reparo do DNA, sendo que este codifica uma proteína ligante ao BRCA2 e aquele auxilia no processo de ativação ou inativação do mesmo gene, havendo nos estudos selecionados relatos de amplificação do gene EMSY que se relaciona patologias envolvidas com as vias gênicas do CMM⁸. Por fim, outro gene relevante com o desenvolvimento da neoplasia é o CHEK2, que corresponde a uma quinase de checkpoint com função relacionada ao reparo de rotas de DNA, cujos estudos demonstraram que homens que apresentam mutações neste gene têm um risco de 10 vezes mais chance de desenvolvimento do CMM em relação aos homens que não possuem essa mutação^{1,10}. Encontramos que algumas alterações genéticas são frequentemente associadas ao CMM, dentre elas as principais foram BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 e EMSY^{1,7,9}. Estas alterações foram todas associadas ao desenvolvimento desta neoplasia sendo que mutações no gene BRCA2 também foram associadas a um pior prognóstico³. Com relação ao diagnóstico, estudos abordam que a doença é diagnosticada em idades avançadas, na média de 63,5 anos¹¹. Esse diagnóstico tardio se dá pela ausência de triagem e pela baixa informação e divulgação da existência do CMM quando comparado ao CMF,

de modo que a baixa incidência do CMM resulta em menor procura de achados que fossem comprobatórios para sua clínica². Dessa forma, ressaltamos que o CMM é uma neoplasia pouco estudada e reforçamos que mais estudos devem ser realizados para uma melhor compreensão de sua patogênese, o que contribuiria para um diagnóstico mais precoce e, por consequência, mais chances de cura.

Referências

- BLOCK, W. D.; MURADALI, D. Breast cancer in men. **Cmaj**, v. 185, n. 14, p. 1247, 2013.
- Key facts. n. June, 2021.
- TAI, Y. C. et al. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. p. 1811–1814, 2007.
- LY, D. et al. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 8, p. 1918–1926, 2013.
- SILVESTRI, V. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of. **Breast Cancer Research**, p. 1–13, 2016.
- GAO, Y.; HELLER, S. L.; MOY, L. Male breast cancer in the age of genetic testing: An opportunity for early detection, tailored therapy, and surveillance. **Radiographics**, v. 38, n. 5, p. 1289–1311, 2018.
- CHUN, Y. et al. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. p. 771–778, 2011.
- SARA, A. et al. EMSY copy number variation in male breast cancers characterized for BRCA1 and BRCA2 mutations. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2016.
- PISCUOGLIO, S. et al. Male breast cancer: genomic profiling. 2016.
- CHEK, T.; CANCER, B. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 * 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. v. 31, n. may, p. 55–59, 2002.
- PRITZLAFF, M. et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2016.