



Fatores genéticos associados ao câncer de mama maculino: uma revisão de literatura

Genetic factors associated with cancer male breast: a literature review

Nathalia Maria Tomaz Silveira^{1*}, Mariana Bezerra Doudement¹, João Carlos de Alencar Lucena¹, Daniela Moura Parente¹

¹ Centro Universitário Uninovafapi

ABSTRACT

The male breast cancer is a rare neoplastic framework, covers 1% of cases of breast cancer worldwide, 1% of malignant tumors in men and has an annual incidence of 1 per 100,000 men. Information was gathered about the current studies related to genetic character in addressed condition, in which the goal was to analyze aspects of predisposition and association, using 16 original articles indexed in the period between January 2011 to February 2016, written in English and Spanish, with experimental design or observational, using male breast cancer descriptors, breast cancer and genetic factor for breast cancer, as well as their English translations male breast cancer, cancer treatment, breast cancer and genetic factors. It was mainly discussed the genetic influence on the occurrence of male breast cancer, such as changes in suppressors BRCA genes, relationships with CHECK2 checkpoint, family history and links with Klinefelter syndrome, among other factors. Environmental aspects are also suggested by the literature on the clinical neoplastic manifestation, but with less conclusive emphases. Although the literature on the subject still need growth and deepening, we observe scientific reassurances about the importance of genetic influence, especially the BRCA 1, about the Multifactorial etiology of the neoplasia.

KEYWORDS

Male breast cancer, Breast cancer, Cancer treatment, Genetic factors of breast cancer

RESUMO

O câncer de mama masculino é um quadro neoplásico raro, abrange 1% dos casos de câncer de mama no mundo todo, 1% dos tumores malignos em homens e apresenta incidência anual de 1 por 100.000. Reuniram-se informações acerca da atualidade de estudos relacionados ao caráter genético na patologia abordada, cujo objetivo foi analisar aspectos da predisposição e associação, utilizando 15 artigos originais indexados no período entre janeiro de 2011 a fevereiro de 2016, escritos em inglês e espanhol, com delineamento experimental ou observacional, utilizando os descritores câncer de mama masculino, tratamento do câncer, câncer de mama e fator genético do câncer de mama, assim como suas traduções em inglês male breast cancer, cancer treatment, breast cancer e genetic factors. Discutiu-se principalmente a influência genética na ocorrência do câncer de mama masculino, como alterações em genes supressores BRCA, relações com o ponto de checagem CHECK2, histórico familiar e ligações com a síndrome de Klinefelter, entre outros fatores. Aspectos ambientais também são sugeridos por parte da literatura na manifestação clínica da neoplasia, porém com menores ênfases conclusivas. Apesar da literatura sobre o tema ainda necessitar de crescimento e aprofundamento, observaram-se reafirmações científicas sobre a importância da influência genética, sobretudo do BRCA 2, além de confirmações quanto a multifatorialidade da neoplasia.

PALAVRAS - CHAVE

Câncer de mama masculino, Tratamento do câncer, Câncer de mama, Fator genético do câncer de mama

AUTOR CORRESPONDENTE

Nathalia Maria Tomaz Silveira < nathaliariasilveira@hotmail.com >
Centro Universitário Uninovafapi
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 – Planalto Uruguai - CEP: 64073-505
Teresina – PI

INTRODUÇÃO

O câncer de mama masculino configura-se como uma doença rara e pouco abordada quando comparada às neoplasias em sua totalidade, representando 1% dos casos de câncer de mama em todo o mundo e 1% dos tumores malignos em homens (SHIDDHARTHA et al., 2016). A incidência anual é estimada em cerca de 1 por 100.000 homens em todo o mundo, e risco de vida é inferior a 1 em 1000. As taxas de incidência para câncer de mama masculino com a idade média no momento do diagnóstico estar entre 60 e 70 anos (SILVESTRI et al., 2016). Sobre este tema ainda existe muito a ser descoberto, pois possui uma literatura restrita, principalmente quanto a suas causas, que envolvem diversos fatores externos e genéticos (SHIDDHARTHA et al., 2016).

Dentro da realidade genética, foco desta revisão de literatura, são encontrados aspectos que sugerem predisposição ou associações, como mutações no gene BRCA2, popularmente mais relacionadas aos casos de câncer no sexo feminino; desequilíbrios hormonais, incluindo terapias endócrinas como alternativa de tratamento (BI et al., 2016); histórico familiar, envolvendo mutações em células germinativas; alterações no gene CYP17, com desdobramentos na produção de enzima; mutações no gene AR, síndrome de Klinefelter, além do CHECK 2, ponto de checagem no ciclo celular (SHIDDHARTHA et al., 2016); além de fatores externos que exercem forte influência, tornando-se relevantes questões sobre riscos ocupacionais, a exemplo dos malefícios trazidos por meio da exposição a campos magnéticos, segundo estudo realizado com cidadãos canadenses (GRUNDY et al., 2015).

Por meio desta revisão, teve-se como objetivo reunir informações acerca da atualidade nos estudos relacionados à genética aplicada ao câncer de mama masculino, reunindo aspectos de predisposição e associação, com seus possíveis desdobramentos.

DESENVOLVIMENTO

O trabalho desenvolvido tratou-se de uma revisão de literatura que teve como base artigos encontrados nos indexadores: Scielo, PubMed e Lilacs; foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: câncer de mama masculino, tratamento do câncer, câncer de mama e fatores genéticos do câncer de mama, assim como suas traduções em inglês male breast cancer, cancer treatment, genetic factors of breast cancer. Ao final da pesquisa, excluíram-se as referências duplicadas. Foram incluídos todos os artigos originais indexados no período entre primeiro de janeiro de 2011 a 28 de fevereiro de 2016, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou

observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos antes e depois), estes escritos em inglês. A partir da leitura do resumo, como forma de análise para a seleção abordada, dos vinte artigos incluímos doze, abordavam o caráter genético relacionado ao câncer de mama masculino.

Segundo Mesa e colaboradores (2011), a predisposição genética, em homens, para o câncer de mama é proveniente de fatores como uma doença autossômica dominante, com mutações nos genes de grande penetrância BRCA 1 ou BRCA 2, localizadas nos cromossomos 17q21 e 13q12, respectivamente. Os genes citados são denominados supressores de tumores, além de apresentarem função relacionada com a reparação do DNA, a regulação da transcrição, o equilíbrio do ciclo celular e a estabilidade genômica. Mutações no BRCA 1 e BRCA 2 influenciam diretamente no início da proliferação de células tumorais. Apesar de esses genes ocorrerem de forma infrequente na população em geral, representam alto risco para aqueles que o possuem. As variações associadas a esses genes contribuem em <5% para o risco de câncer de mama (SANGUINETTI et al., 2016).

De acordo com, Mesa e colaboradores. (2011); Ferzoco e colaboradores (2015); Silvestri e colaboradores (2016), cerca de 5% a 10% dos homens com mutações BRCA2 irão desenvolver câncer de mama em algum momento de suas vidas, enquanto os que herdam a mutação BRCA1 têm 1,2% de risco acumulativo de apresentar câncer de mama aos 70 anos. O BRCA1 é menos ligado ao câncer de mama masculino, apenas 5% dos homens com câncer de mama carregam a mutação desse gene. A frequência destas mutações difere drasticamente entre diferentes etnias e países, como em algumas populações que carregam *founder mutation* (mutação original). Na Islândia, por exemplo, a mutação BRCA2 999del5 é visto em mais de 40% dos casos câncer de mama masculino.

De acordo com, Silvestri e colaboradores (2016), os portadores do sexo masculino da mutação BRCA2 apresentam mais metástase loco-regional e envolvimento maior dos gânglios linfáticos do que as portadoras do sexo feminino. Isso indica que as mutações BRCA2 podem ser associadas com fenótipos diferentes de câncer de mama em homens e mulheres ao se comparar os graus de diferenciação e proliferação celular neoplásica. Interessantemente, existe uma relação entre a variante BRCA2 N372H e o risco de câncer de mama masculino em adultos jovens. O prognóstico de câncer de mama masculino é indubitavelmente pior que o câncer de mama feminino. Algumas pesquisas justificam isso assumindo uma maior e diferente agressividade biológica. (SANGUINETTI et al., 2016)

Além disso, segundo Ferzoco e colaboradores (2016) as mutações BRCA 1/BRCA2 proporcionam um maior risco de um segundo câncer e destaca ainda, que pode

haver uma ligação especial entre câncer de mama e o de próstata. O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum no sexo masculino, com uma incidência que se eleva com a idade e os pacientes com história familiar significativa de câncer de próstata carregam um risco aumentado de câncer da mama e vice-versa. Somando-se a isso, pode-se destacar o caráter genético dessas mutações nos cânceres de mama masculinos (DEB et al., 2016).

Segundo Deb e colaboradores (2016), o histórico familiar representa um importante fator no estudo dos cânceres em geral, inclusive de mama masculino, possuindo relação com o aumento do risco de câncer de mama em homens. De acordo estudos já realizados, há a sugestão de que casos em parentes de 1º grau sejam responsáveis pelo aumento cerca de elevação em 2 ou 3 vezes no risco de desenvolver câncer de mama, seja ele masculino ou feminino. Esse risco pode ser aumentado em até 5 vezes quando cresce o número de casos de câncer de mama em diferentes graus de parentesco (SANGUINETTI et al., 2016).

Em geral, devido à raridade de situações evidentemente ligadas ao histórico familiar e ao câncer de mama masculino, torna-se difícil a interpretação de estudos que abordem a esta realidade, com conclusões superficiais, como a de que as mutações em BRCA2 estão relacionadas com a maioria dos cânceres herdados em homens (BENJAMIN et al., 2015; DEB et al., 2016).

Uma variação no 14q24.1, próximo ao RAD25B, tem sido associada ao câncer de mama: rs1314913 sendo relacionada ao câncer de mama masculino. Apesar dessas mutações com perda de função serem raras no RAD25B, têm-se observado que existe uma relação com o risco familiar (PELTTARI et al., 2016).

Além disso, existe também a hipótese de que o cromossomo Y humano pode estar envolvido na etiologia dos cânceres de mama masculino atuando como supressor tumoral específico já que o gene TMSB4Y funciona através de uma interação direta com a beta-actina, que regula a morfologia e a proliferação celular (WONG et al., 2016).

A síndrome de Klinefelter é um transtorno autossômico dominante e está presente em 3 a 7,5% dos casos de câncer de mama (MESA et al., 2011) de acordo, Deb e colaboradores (2016), alguns aspectos relevantes acerca da ligação dessa síndrome ao câncer de mama masculino, possuem forte influência hormonal, a exemplo do aumento da secreção do hormônio folículo-estimulante, elevação de gonadotrofinas, baixos índices de androsterona, além de níveis de normais a baixos de estrogênio. Esta produção anormal de hormônios eleva, cerca de vinte vezes, a proliferação do epitélio ductal mamário, além dos casos em que é utilizada a testosterona exógena, podendo ser

convertida em estrógenos no tecido adiposo periférico, contribuindo para a possível formação de neoplasias.

De acordo com Mesa e colaboradores (2011), outras mutações como a CHEK2, CYP17 e no gene supressor tumoral PTEN foram relatadas como resultantes do câncer de mama masculino, mas com menor risco, enquanto que mutações no receptor de andrógeno e pacientes portadores da síndrome de Li-Fraumeni foram descartadas como contribuintes do desenvolvimento do câncer de mama, e informações relacionadas à mutação do gene AR são controversas na literatura.

Em se tratando do gene CYP17, que codifica a enzima citocromo P450c17a, relacionada à síntese de estrógenos e andrógenos, a região 5' não traduzida contém um polimorfismo T-to-C, que cria um tipo adicional Sp1 (CCACC), hipoteticamente levando ao aumento da atividade de transcrição e da produção de hormônios esteroides. Em geral, são necessárias mais comprovações na literatura, tratando-se, na atualidade, de hipóteses. (DEB et al., 2016)

CONCLUSÃO

A literatura sugere que os fatores genéticos possuam influência no desenvolvimento do câncer de mama masculino e a sua grande maioria foi relatada como proveniente de mutações em genes supressores de tumor como o BRCA1 e 2, sendo o BRCA tipo 2 o mais comum em homens e característico de tumores mais agressivos. Além dele, uma nova visão sobre o potencial do gene supressor de tumor TMSB4Y foi relatado ao se estudar o cromossomo Y e sua influência na etiologia desse tipo de câncer. A síndrome de Klinefelter foi relatada como um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de mama masculino, quando influenciada por hormônios. Outras mutações como a CHEK2, CYP17 e no gene supressor tumoral PTEN possuem menor risco para o câncer de mama em homens.

REFERÊNCIAS

- BENJAMIN, M. A.; RIKER, A. I. A case of male breast cancer with a BRCA Gene Mutation. **The Ochsner Journal**, v. 15, n. 4, p. 448-451, 2015.
- BI, L. et al. Male accessory breast cancer successfully treated with endocrine therapy: a case report. **Oncology letters**, v. 10, n. 4, p. 2495-2498, 2015.
- DEB, S. et al. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. **Histopathology**, v. 68, n. 1, p. 110-118, 2016.
- FERZOCO, R. M.; RUDDY, K. J. Optimal delivery of male breast cancer follow-up care: improving outcomes. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 7, p. 371, 2015.

GRUNDY, A. et al. Occupational exposure to magnetic fields and breast cancer among canadian men. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 3, p.586-596, 2015.

IBÁÑEZ, G. et al. Cáncer de mama en hombres: situación actual a nivel mundial y nacional. **Revista Chilena de Cirugía**, v. 63, n. 1, p. 95-101, 2011.

LOURENÇO, J. J. et al. BRCA1 mutations in brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, v. 27, n. 4, p. 500-504, 2004.

MESA, G. et al. Cáncer mamario en hombres. **Revista Colombiana de Cirugía**, v. 26, n.4, p. 293-307, 2011.

PELTTARI, L. M. et al. *RAD51B* in Familial Breast Cancer. **Plos One**, v.11, n. 5, e0153788, 2016

SANGUINETTI, A. et al. Male breast cancer, clinical presentation, diagnosis and treatment: twenty years of experience in our breast unit. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 20, p. 8-11, 2016.

SILVESTRI, V. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 1, p. 1, 2016.

WONG, H. Y. et al. TMSB4Y is a candidate tumor suppressor on the Y chromosome and is deleted in male breast cancer. **Oncotarget**, v. 6, n. 49, p. 44927-44940, 2015.