



**CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

**HEREDITARY BREAST CANCER:
SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

Gabriela Pires Santomé de FARIA
Universidade de Gurupi, Campus Paraíso (UnirG)
E-mail: gabriela.p.s.faria@unirg.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-9032-9409>

Thaís Emanuele Lopes PAZ
Universidade de Gurupi, Campus Paraíso (UnirG)
E-mail: thais.paz2022@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-4849-5669>

Thallyta Katarina Santos PIMENTA
Universidade de Gurupi, Campus Paraíso (UnirG)
E-mail: Thallyta.Santos@discente.ufma.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3588-008X>

Marcus Vinicius Moreira BARBOSA (ORIENTADOR)
Universidade de Gurupi, Campus Paraíso (UnirG)
E-mail: marcus.v.m.barbosa@unirg.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5015-2254>

RESUMO

Este artigo buscou analisar e sintetizar os últimos estudos sobre o câncer de mama hereditário. Foram usadas as bases de dados BVS, Medline e Lilacs. A pesquisa foi feita a partir dos descritores “Câncer de mama hereditário e tratamento”, “câncer de mama hereditário e diagnóstico” e “câncer de mama hereditário e fisiopatologia”. Empregou-se o operador booleano “AND”. Desse modo, foram encontrados 179 estudos. Após aplicação de métodos de inclusão e exclusão, separou-se 8 artigos para composição final desta pesquisa. Os resultados encontrados acerca do carcinoma foram separados e discutidos em 3 eixos temáticos: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Infere-se, que o câncer de mama hereditário é caracterizado por uma alteração em dois genes principais: BCRA1 e BCRA2, entretanto, os estímulos são multifatoriais. Assim, é válido compreender o processo de oncogênese para que seja possível intervenções eficazes nesta patologia.

Gabriela Pires Santomé de FARIA; Thaís Emanuele Lopes PAZ; Thallyta Katarina Santos PIMENTA; Marcus Vinicius Moreira BARBOSA. CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA. JNT - Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. 2023. FLUXO CONTÍNUO - MÊS DE NOVEMBRO. Ed. 47. VOL. 02. Págs. 130-150. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdadefacit.edu.br.

Palavras-chave: Câncer de mama hereditário. Fisiopatologia. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

This article sought to analyze and summarize the latest studies on hereditary breast cancer. The BVS, Medline and Lilacs databases were used. The research was carried out based on the descriptors “Hereditary breast cancer and treatment”, “Hereditary breast cancer and diagnosis” and Hereditary breast cancer and pathophysiology”. The Boolean operator “AND” was used. Thus, 179 studies were found. After applying inclusion and exclusion methods, 8 articles were separated for the final composition of this research. The results found regarding carcinoma were separated and discussed in 3 thematic axes: pathophysiology, diagnosis and treatment. It is inferred that hereditary breast cancer is characterized by an alteration in two main genes: BCRA1 and BCRA2, however, the stimuli are multifactorial. Thus, it is valid to understand the process of oncogenesis so that effective interventions in this pathology are possible.

Keywords: Hereditary breast cancer. Pathophysiology. Diagnosis. Treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Por exemplo, em 2020, a taxa de mortalidade para o câncer de mama foi de 11,84 óbitos para cada 100.000 mulheres (INCA, 2022). Além disso, estudos indicam que as variáveis ginecológicas, antropométricas, histórico de amamentação, ingestão de bebida alcoólica e atividade física são os principais motivadores de neoplasia mamária. Esta patologia ocorre quando há uma multiplicação desordenada das células da mama, provavelmente devido mutações cromossômicas, desencadeando um tumor que pode afetar múltiplos órgãos (INUMARU et al., 2011). Nesse sentido, os cromossomos são definidos como portadores dos fatores de herança através dos genes – conceituados como uma sequência de DNA que codifica para um RNA ou um polipeptídeo. Assim, as mutações cromossômicas representam modificações na sequência de pares de bases do DNA. Tais alterações podem ocorrer com poucos

nucleotídeos (mutações gênicas), com a estrutura de cromossomos (mutações cromossômicas) ou com a alteração na quantidade de cromossomos de uma célula (mutações cromossômicas numéricas; MENCK E SLUYS, 2017).

Desta forma, as mutações gênicas associadas ao câncer de mama, ocorrem principalmente nos genes BRCA1 e BRCA2 (CAI et al., 2021). Os quais possuem localização cromossômica 17q21 e 13q12, respectivamente. Assim, os genes BRCA compartilham uma via comum no reparo do DNA e são bem conhecidos por aumentar a incidência de câncer de mama e ovário (LEE et al., 2021). Portanto, evidencia-se que um pequeno, porém significativo, número de casos, cerca de 5 a 10%, de todos os diagnósticos de câncer decorre da existência de alterações genéticas herdadas que conferem maior predisposição ao desenvolvimento de um ou mais tumores (MENCK E SLUYS, 2017).

Somado a isso, embora o câncer de mama seja muitas vezes associado restritivamente ao sexo feminino, homens que possuem casos envolvendo parentes consanguíneos também podem ter predisposição genética e aumentar as chances de desenvolvimento da doença (BURANELLO et al., 2021). Contudo, quanto ao se referir a diagnóstico, o ideal é que os indivíduos e os profissionais em saúde estejam educados para reconhecimento dos sinais e sintomas (INCA, 2017). Desse modo, a detecção precoce para o câncer de mama é feita a partir de algumas sintomatologias de nódulos que independem de tamanho, alteração no formato dos mamilos, descarga mamilar sanguinolenta unilateral, lesão eczematosa e presença de linfadenopatia axilar (WHO, 2007).

Além disso, no que tange ao câncer de mama há inúmeras formas de tratamento a depender dos resultados dos exames de imagens e laboratoriais encontrados, esses que diagnosticam o estágio na qual o carcinoma está. Os quais podem ser: tratamento cirúrgico (VERENHITACH et al., 2014), hormonioterapia (GUEDES et al., 2017), a quimioterapia tanto neoadjuvante quanto adjuvante (PIMENTEL et al., 2023). Nesse sentido, torna-se, uma problemática de saúde que urge um diagnóstico e tratamento precoce, a fim de levar qualidade à saúde da população, exigindo o desenvolvimento de programas, ações de promoção e prevenção da saúde para controle de sua patogenicidade. Por isso, o objetivo desta pesquisa consistiu em sintetizar os estudos publicados na literatura científica com o intuito de compreender a fisiopatologia do

câncer de mama e como os dados epidemiológicos afetam o diagnóstico e tratamento do carcinoma.

METODOLOGIA

Esta pesquisa que aborda o tema câncer de mama hereditário, constitui-se essencialmente em uma revisão de literatura de natureza sistemática, a qual apresenta de forma explícita as bases de dados bibliográficos que foram consultadas, as estratégias de busca empregadas em cada base, o processo de seleção dos artigos científicos, os critérios de inclusão e exclusão dos artigos e o processo de análise de cada pesquisa. Evidencia ainda as limitações de cada artigo analisado, bem como as limitações do próprio estudo. Nesse contexto, a busca na literatura foi realizada a partir das seguintes questões de pesquisa: Quais os últimos estudos produzidos sobre o câncer de mama hereditário em âmbito conceitual, epidemiológico, fisiopatológico, clínico, diagnóstico e tratamento referentes a este carcinoma? Quais foram os resultados obtidos em escala mundial e nacional, publicados nos respectivos estudos selecionados?

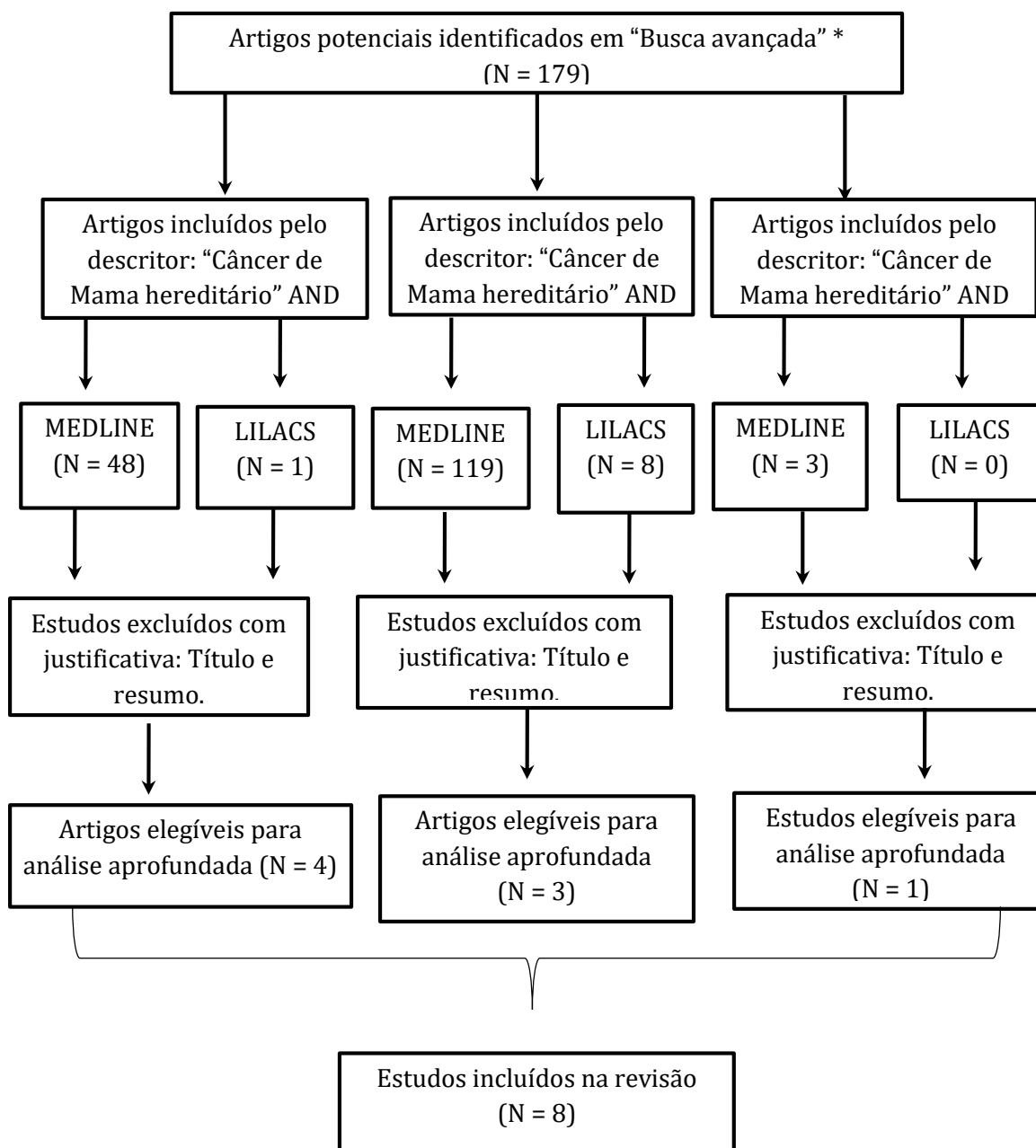
Por conseguinte, a análise de escolha dos estudos foi feita no ano de 2023. Utilizaram-se artigos, dissertações e revistas por meio de pesquisa eletrônica nas plataformas BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), nas bases de dados Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A inclusão ou exclusão se efetivou a partir da análise de títulos, resumos, resultados. Ainda mais, durante a busca em todas as fontes de dados, foram empregados os filtros: texto disponível completo, estudos publicados nos últimos cinco (05) anos (2018 – 2023). Foram incluídos nesta revisão estudos em português e inglês.

A primeira busca foi feita no modo avançado na plataforma BVS e empregado os descritores “Câncer de Mama hereditário” e “tratamento”, utilizando-se o operador booleano “AND”. Nessa busca foi encontrado 49 estudos, sendo 48 na MEDLINE e 1 na LILCAS. Esse sistema de busca foi repetido utilizando os descritores “Câncer de mama hereditário” e “Diagnóstico, encontrando 127 estudos, sendo 119 na MEDLINE e 8 na LILACS. E por fim, uma nova busca foi feita com os descritores “Câncer de Mama hereditário” e “Fisiopatologia”, onde foram encontrados 3 artigos, sendo 3 no MEDLINE

e 0 na LILACS. Como critérios de exclusão foram retirados estudos repetidos e aqueles não relevantes a temática abordada na revisão. E para critério de inclusão foram lidos títulos de títulos, resumos e resultado, o que subsidiou a escolha de 8 artigos para elaboração desta revisão (Figura 1).

Desse modo, após seleção dos artigos incluídos na revisão, os dados foram agrupados em quadros, contendo itens referentes às características dos estudos (autores, título do artigo, periódico, ano da publicação, país, período da realização do estudo, idioma, tipo de estudo, participantes, intervenções de combate e controle do mosquito, resultados e conclusões).

Figura 1. Fluxogramda de seleção dos artigos para a revisão sistemática



***Busca avançada:** durante a busca em todas as fontes de dados, foram empregados os filtros: texto disponível completo, estudos publicados nos últimos cinco (05) anos (2018 - 2023). Foram incluídos nesta revisão estudos em português e inglês.

RESULTADOS

Esta pesquisa fez uma análise mais específica com base em 3 eixos temáticos. A primeira em “fisiopatologia do câncer de mama hereditário”, exibido no Quadro 1. Encontrou-se, assim, que os genes BRCA1 e BRCA2 satisfazem critério para o

carcinoma, uma vez que existe um padrão de herança autossômico dominante com mutações. Nesse mesmo estudo, utilizaram o teste BRCA e comparou-se em um espaço longo de tempo os resultados dos testes com o intuito de analisar a saúde psicológica e a qualidade de vida dos participantes (MANCHANDA et al., 2019).

O segundo eixo, “diagnóstico”, está apresentado no Quadro 2. Nestes artigos foram identificados a relevância do aconselhamento genético como forma de identificar pacientes com maiores chances a desenvolver o câncer de mama hereditário. A caracterização destes pacientes é válida para ampliar as formas de vigilância, tratamento e acompanhamento personalizado ao indivíduo oncogênico (INFANTE et al., 2022). Foram elaborados também testes *in vitro* com camundongos, uma vez que esses animais são de tamanho reduzido, fácil manipulação genética e alta taxa de natalidade, quando comparados com outros mamíferos. Foram encontradas mutações associadas ao desencadeamento de síndromes de cânceres hereditários em tumores humanos.

Essa manipulação gênica é importante na identificação de mecanismos moleculares e celulares subjacentes à carcinogênese hereditária para entender as vias de sinalização envolvidas nessa síndrome (BISWAS et al., 2023). Por conseguinte, Samadder et al (2019) concluiu que ao se tratar de diagnóstico e manejo em pacientes de alto risco para câncer de mama hereditário e de ovário, o profissional precisa ter um bom entendimento sobre genética, manejo e acompanhamento intensivo de outras patologias, uma vez que, estas podem ser fatores de predisposição ao câncer de mama e ovário.

E o terceiro eixo temático agora sobre o “tratamento” está especificado no Quadro 3. Desse modo, na busca mais ampla sobre tratamento Mendonza et al (2019) abordou a eficácia de um vídeo culturalmente direcionado no aprimoramento dos resultados psicossociais em mulheres latinas com o risco de síndrome hereditária do câncer de mama (HBOC). O estudo reconhece a importância da cultura na abordagem da saúde e no enfrentamento do câncer em comunidades específicas. Por outro lado, algumas pesquisas testaram alternativas de tratamento específicas para o câncer de mama hereditário, destaca-se a avaliação e o impacto do veliparib, do regime de dosagem de paclitaxel e do status do gene BRCA germinativo em medidas de eficácia e segurança (AGHAJANIAN et al., 2021).

Por fim, alguns estudos envolvem uma abordagem abrangente e integrativa, combinando técnicas de genômica, transcriptômica e análise de bioinformática avançada como forma de diagnóstico e execução de tratamentos mais inovadores, utilizando, assim, conhecimentos avançados em mapeamento e testagem genética (KOTHARJ et al., 2019; SFAIR et al., 2018). Assim, mediante a leitura destas pesquisas, observa-se que o câncer de mama hereditário é uma patologia com características genéticas que precisa de um conhecimento amplo sobre patologia, formas de diagnóstico e atualizações de tratamentos, para que seja possível adequações clínicas a cada paciente oncogênico.

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na Categoria 1 “Câncer de Mama hereditário” AND “Fisiopatologia”.

Autores / Ano de Publicação / Título	Idioma	Intervenções dos respectivos estudos	Resultados obtidos
<p>Manchanda et al. 2019 “Ensaio randomizado de teste de BRCA baseado na população em judeus Ashkenazi: resultados a longo prazo”</p>	<p>inglês</p>	<p>Este estudo utilizou o teste de BRCA baseado na população não selecionado oferece a oportunidade de aplicar a genômica em escala populacional para maximizar a prevenção primária do câncer de mama hereditário e ovário. Este estudo comparou resultados de longo prazo de testes de BRCA baseados na população e na história familiar (FH)/critérios clínicos sobre saúde psicológica e qualidade de vida. Essa pesquisa também concluiu que existe uma prevalência em pacientes com o gene BCRA1/2 associado ao câncer de mama hereditário e ao câncer de ovário.</p>	<p>O teste AJ BRCA baseado na população não afeta adversamente o bem-estar psicológico ou a qualidade de vida a longo prazo, diminui a ansiedade e pode identificar até 150% de portadores adicionais de BRCA.</p>

Fonte: Os autores.

Quadro 2. Síntese dos estudos incluídos na Categoria 2 “Câncer de Mama hereditário” AND “Diagnóstico”.

Autores / Ano de Publicação / Título	Idioma	Intervenções dos respectivos estudos	Resultados obtidos
<p>Infante et al. 2022</p> <p>“Aumento da ocorrência de variantes patogênicas em câncer hereditário de mama e ovário e síndromes de Lynch: uma consequência do teste genético de painel multigênico?”</p>	Inglês	<p>No estudo identificou-se que duas mulheres com câncer de mama que são duplamente heterozigotas (DH) para BRCA1/BRCA2, um caso de câncer de ovário DH para BRCA1/RAD51C e outra com câncer de mama e colorretal que é DH para BRCA2/PMS2 foram identificadas em nossa coorte. As idades no momento do diagnóstico e a gravidade da doença em BRCA1/BRCA2 DH assemelharam-se às características de um único portador de BRCA1. Da mesma forma, a coexistência das mutações BRCA2 e PMS2 levou ao desenvolvimento de câncer de mama e colorretal no mesmo paciente. O primeiro BRCA1/BRCA2 DH foi identificado por sequenciamento baseado em HA e Sanger. No entanto, essa proporção aumentou para 2,9% desde o uso de um painel sob demanda personalizado de 35 genes de câncer. O tipo de câncer desenvolvido em cada paciente com DH foi consistente com a condição herdada independentemente, e o resultado clínico não foi pior do que em pacientes com mutações BRCA1 únicas</p>	<p>O impacto clínico, principalmente em pacientes com duas síndromes hereditárias, está no aconselhamento genético feito sob medida para cada família com base nas diretrizes clínicas de cada síndrome. Espera-se que o número de DH aumente no futuro como resultado das rotinas de sequenciamento de próxima geração. Além disso, a caracterização dos indivíduos com DH é necessária para oferecer os tratamentos e opções de vigilância mais adequados e personalizados para cada paciente com câncer em breve</p>
<p>Biswas et.al 2023</p> <p>“Modelos de camundongos geneticamente modificados para</p>	Inglês	<p>Nesta revisão, descreveu-se os modelos de síndrome de Lynch e síndrome hereditária de câncer de mama e ovário, as duas síndromes hereditárias de predisposição ao câncer mais comuns. Nós nos concentramos nos modelos da síndrome de Lynch como</p>	<p>Modelos de camundongos fornecem recursos valiosos para análises moleculares de lesões pré-cancerosas e</p>

<p>síndromes de câncer hereditário”</p>		<p>ilustrativos do potencial de uso de modelos de camundongos para desenvolver abordagens aprimoradas para a prevenção do câncer em uma população de alto risco. Os modelos GEM são uma ferramenta inestimável para modelos de câncer hereditário. Aqui, revisamos os modelos GEM para alguns cânceres hereditários e seu uso potencial em estudos de prevenção do câncer</p>	<p>cancerígenas em um fundo genético definido, o que muitas vezes é difícil de realizar estudando a população humana. A capacidade de capturar a evolução de novo do câncer devido a certas mutações em que as células imunes estão intactas torna os GEMMs atraentes para estudos de prevenção imunológica que podem fornecer informações úteis sobre a resposta e resistência à terapia. A homogeneidade genética em modelos de camundongos permite a definição precisa dos fatores envolvidos no desenvolvimento da doença em um contexto genético bem definido. Avanços no diagnóstico molecular levaram a um melhor diagnóstico e compreensão molecular dos cânceres hereditários na clínica</p>
---	--	---	---

<p>Samadder et al. 2019 “Síndromes de Câncer Hereditário - Uma Cartilha sobre Diagnóstico e Tratamento: Parte 1: Síndromes de Câncer de Mama e Ovário”</p>	<p>Inglês</p>	<p>As síndromes de predisposição hereditária de alto risco foram associadas a um risco substancialmente aumentado ao longo da vida para o desenvolvimento de câncer colorretal e câncer de mama e ovário, dependendo da síndrome genética, e muitas pessoas também apresentam um risco aumentado de vários outros cânceres em comparação com a população em geral. O objetivo desta revisão foi fornecer literatura abrangente sobre as síndromes de predisposição hereditária mais comumente encontradas, incluindo síndrome de Lynch, polipose adenomatosa familiar, polipose associada a MUTYH, polipose hamartomatosa e condições de câncer de mama e ovário. Isso será apresentado como uma série de 2 partes: a primeira parte abordará as síndromes de câncer de mama e ovário e a segunda se concentrará no câncer colorretal hereditário e nas condições de polipose</p>	<p>O diagnóstico e o manejo de pacientes com câncer de mama e ovário de alto risco são complexos, exigindo detecção precoce e vigilância intensiva. Fornecemos ao clínico ocupado uma visão geral da genética, vigilância e manejo das síndromes de HBOC comuns. Também fornecemos ao leitor uma visão geral do trabalho com conselheiros genéticos, VUS e grupos de apoio a pacientes. A segunda parte desta série enfocará as síndromes de câncer gastrointestinal hereditário e fornecerá uma visão geral de sua genética, vigilância e opções de manejo</p>
--	---------------	---	---

Fonte: Os autores.

Quadro 3. Síntese dos estudos incluídos na Categoria 3 “Câncer de Mama hereditário” AND “Tratamento”.

Autores / Ano de Publicação / Título	Idioma	Intervenções dos respectivos estudos	Resultados obtidos
<p>Hurtado-de-Mendoza et al.</p> <p>2019</p> <p>“Vídeo culturalmente direcionado melhora resultados psicossociais em mulheres latinas em risco de câncer hereditário de mama e ovário”</p>	<p>Inglês</p>	<p>Este estudo piloto avaliou o impacto de um vídeo narrativo culturalmente direcionado desenvolvido por nossa equipe. O estudo incluiu 40 imigrantes latinas vivendo nos Estados Unidos que corriam risco de HBOC, incluindo mulheres afetadas e não afetadas. Avaliamos as diferenças pré-pós nos resultados psicossociais. Os participantes tinham idade média de 47,35 anos (DP = 9,48). A maioria (70%) não era afetada pelo câncer, tinha uma renda anual de \$ 40.000 ou menos (65%), uma educação de ensino médio ou menos (62,5%) e não tinha seguro (77,5%). O vídeo aumentou significativamente o conhecimento ($p < 0,001$), atitudes positivas ($p < 0,05$), emoções positivas antecipatórias ($p < 0,05$) e intenções de participar do aconselhamento ($p < 0,001$). Já que, mulheres latinas com risco de câncer hereditário de mama e ovário (HBOC) têm menor consciência, conhecimento e uso de serviços de aconselhamento e teste genético (GCT) do que brancas não latinas. Poucas intervenções foram desenvolvidas para reduzir essas disparidades entre as latinas em risco</p>	<p>É importante ressaltar que o vídeo também reduziu significativamente as atitudes negativas ($p < 0,05$) e a ambivalência atitudinal ($p < 0,001$). O vídeo direcionado culturalmente mostra evidências preliminares na melhoria dos resultados psicossociais relacionados à captação de GCT em latinas em risco de HBOC. Esta intervenção é uma estratégia promissora e facilmente disseminável para abordar disparidades na utilização de GCT</p>

<p>Aghajanian et al. 2021 "Impacto do regime de dosagem de veliparib, paclitaxel e status BRCA germinativo no tratamento primário de câncer de ovário seroso - uma análise de dados auxiliares do estudo VELIA"</p>	<p>Inglês</p>	<p>No estudo foi avaliado o efeito de intervenções específicas no tratamento primário do câncer ovariano seroso. Para alcançar esse objetivo, os pesquisadores realizaram uma análise de dados adicionais obtidos a partir do VELIA trial, um ensaio clínico de fase III que investigou a eficácia e a segurança do veliparib em combinação com quimioterapia à base de paclitaxel em pacientes com câncer ovariano avançado. O estudo incluiu pacientes com diagnóstico de câncer ovariano seroso avançado e randomizou-as em três grupos de tratamento: um grupo recebeu veliparib em combinação com paclitaxel semanal, outro grupo recebeu veliparib em combinação com paclitaxel de dose padrão a cada três semanas, e um terceiro grupo recebeu placebo mais paclitaxel. Além disso, o status do gene BRCA germinativo das pacientes também foi avaliado para investigar se havia alguma associação entre a presença de mutações nesse gene e a resposta ao tratamento</p>	<p>Os desfechos primários do estudo foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta objetiva (TRO), enquanto os desfechos secundários incluíram a sobrevida global (SG) e a taxa de eventos adversos. Os dados foram coletados e analisados para comparar os diferentes grupos de tratamento e avaliar o impacto do veliparib, do regime de dosagem de paclitaxel e do status do gene BRCA germinativo nessas medidas de eficácia e segurança. Por meio dessa análise de dados adicionais, os pesquisadores buscaram fornecer insights sobre o potencial benéfico clínico da adição de veliparib ao tratamento padrão de câncer ovariano seroso, bem como entender a influência do status do gene BRCA germinativo nesse contexto. Essas informações são cruciais para orientar decisões terapêuticas personalizadas e aprimorar a abordagem no tratamento dessa doença complexa</p>
---	---------------	--	---

<p>Sfair et al. 2018</p> <p>“Indicação de testagem genética para câncer de mama e ovário hereditários no Hospital São Lucas da PUCRS / The indication of genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer syndrome at Hospital São Lucas da PUCRS”</p>	<p>Português</p>	<p>Esse é um estudo observacional, transversal, de prevalência. Foi realizada uma revisão pelo banco de dados do “Projeto Amazona III” em todas as pacientes incluídas do Hospital São Lucas de Porto Alegre. O objetivo do atual estudo foi avaliar as pacientes com critérios de indicação de testagem genética para HBOC através de 2 critérios. Para discussão, foram pesquisados artigos científicos dos últimos 12 anos.</p>	<p>Dentre os 112 participantes do estudo, 23% preenchiam critérios para testagem genética da Síndrome HBOC. Assim, esse estudo revelou que um expressivo número (23%) de pacientes incluídas no Projeto Amazona III no Hospital São Lucas da PUCRS apresenta critérios para testagem da síndrome HBOC, considerando apenas 2 critérios indicadores de testagem. Além disso, 27% das pacientes apresentavam história familiar de até terceiro grau de câncer de mama/ ou ovário, necessitando de aconselhamento genético. A não identificação dessas pacientes significa em diagnósticos de câncer evitáveis</p>
<p>Kothari et al. 2020</p> <p>“Assinaturas genéticas do desenvolvimento do câncer de mama e o potencial para novos tratamentos direcionados”</p>	<p>Inglês</p>	<p>Nesse estudo investigou-se as assinaturas genéticas envolvidas no desenvolvimento do câncer de mama e explorou o potencial de tratamentos direcionados inovadores. O câncer de mama é uma das neoplasias mais comuns em mulheres em todo o mundo, e compreender os mecanismos moleculares subjacentes ao seu desenvolvimento é essencial para avançar no diagnóstico precoce, prognóstico e opções terapêuticas eficazes. A metodologia adotada neste estudo envolve uma abordagem abrangente e</p>	<p>Ao longo do caminho de encontrar assinaturas genéticas para o desenvolvimento ou progressão do BC, existem vários marcos. O caminho se divide em diferentes direções devido à heterogeneidade da doença e aos diferentes conjuntos de dados. Portanto,</p>

	<p>integrativa, combinando técnicas de genômica, transcriptômica e análise bioinformática avançada. Primeiramente, serão coletadas amostras de tecido mamário de um grande grupo de pacientes com câncer de mama, representando diferentes estágios da doença. Essas amostras serão submetidas a análises genômicas, como sequenciamento de nova geração, para identificar mutações, variações genéticas e alterações estruturais em genes específicos associados ao câncer de mama. Em seguida, será realizada uma análise de expressão gênica em larga escala, utilizando técnicas como microarranjos de DNA ou sequenciamento de RNA, para identificar os perfis de expressão gênica característicos de diferentes estágios do câncer de mama. Essas assinaturas genéticas fornecerão informações sobre os processos biológicos disfuncionais envolvidos no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, como também sobre os potenciais alvos terapêuticos. Isso pode incluir o uso de drogas direcionadas, como inibidores de tirosina quinase ou agentes de imunoterapia, que possam atuar seletivamente nas células cancerígenas e minimizar os efeitos colaterais nos tecidos saudáveis</p>	<p>torna-se crucial definir melhor as questões a serem abordadas e em qual população ou amostras de mama, antes de extrapolar os alvos genéticos para o câncer de mama em geral</p>
--	--	---

Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO

O gene BRCA1 está localizado em 17q21 e tem um comprimento total de cerca de 100kb.5. Esse gene consiste em 24 éxons, e a região de codificação começa no meio do éxon 2. Quando se fala sobre suas funções, o estudo mostrou que o BCRA1 repara danos na estrutura do DNA e trabalha na regulação da expressão gênica. Este gene contribui para estabilidade cromossômica. Por outro lado, o BRCA2, está localizado em 13q12.3 e tem um comprimento total de 70kb. O BRCA2 consiste em 27 éxons, e o

domínio de codificação começa no éxon 2. Sobre sua funcionalidade, o BRCA2 liga-se nas regiões de repetição BRC, participa da realização da transcrição e contribui para a estabilidade do cromossomo. Nesse contexto, os mecanismos de carcinogênese por defeitos da função BCRA mostram em ensaios funcionais com camundongos que a perda de um alelo no gene BCRA1/2 acelera o aparecimento do câncer de mama, resultando em instabilidade genômica e anormalidades cromossômicas. Assim, ocorre a inibição do crescimento celular e apoptose da célula, levando a um retardo do desenvolvimento dos ductos mamários. Evidências mostram que o BRCA1/2 também está envolvido em casos de câncer de mama esporádico (ARAI et al., 2006).

Somado a isso, sobre os diagnósticos existem mutações associadas ao desencadeamento de síndromes de cânceres hereditários em tumores humanos utilizando testes em camundongos. Alguns estudos *in vitro* com esses diferenciam estratégias de cruzamentos entre modelos de camundongos aplicadas para estudar as interações gênicas observadas em tumores humanos. Tais modelos de camundongos geneticamente modificados (GEMMs) são gerados inserindo as construções de DNA contendo o gene de interesse. Assim, essa manipulação gênica é importante na identificação de mecanismos moleculares e celulares subjacentes à carcinogênese hereditária para entender as vias de sinalização envolvidas nessa síndrome, identificar novos alvos terapêuticos e investigar estratégias de prevenção e tratamento (BISWAS et al., 2022).

Ainda sobre diagnóstico Samadder et al. (2019) concluíram que o modelo BRCAPRO, a partir do método bayesiano que estima a probabilidade de se encontrar BRCA1 e BRCA2, gera uma previsão de risco do algoritmo de análise de incidência de doenças e estima portadores de mama e ovário. Somado a isso, o modelo, identifica possíveis alterações do gene BRCA e avalia qual a idade que o indivíduo possa desenvolver câncer de mama. Além disso, alguns estudos relatam 1800 variáveis distintas para BRCA 1 e BRCA 2. Os testes para análise das chances de se obter câncer de mama hereditário obtiveram evolução consideravelmente desde 1995, uma vez que os testes de mutação BRCA disponíveis clinicamente detectaram 85% das mutações do gene em questão, assim como alterações como pequenas inserções e deleções nos genes BRCA1 e BRCA 2 (SAMADDER et al., 2019). Nesse sentido, o painel multigênico é

uma forma de sequenciar genes hereditários para maior identificação de pacientes com dois ou mais alelos mutagênicos (ARAI et al., 2006).

Estudos analisam pessoas com diagnóstico de câncer de mama com idade igual ou inferior a 45 anos e diagnóstico de câncer de mama triplo negativo em idade igual ou inferior a 60 anos. Foram feitas amostras majoritariamente por indivíduos brancos (82%) e do sistema público de saúde (90%). Notou-se que o diagnóstico feito em indivíduos de 31 a 86 anos apresentou uma média de adesão ao câncer de 55,5 anos. Desse total 30,49% dos indivíduos foram diagnosticados com idade inferior a 45 anos. Foram identificadas também 9 pacientes no quesito de tumores triplos negativos, sendo apenas 1 indivíduo apresentava idade entre 46 e 60 anos (as outras 8 pacientes ou tinham mais de 60 anos, ou já estavam incluídas no critério idade abaixo de 45 anos). Quanto à história familiar de câncer na família, 31 pacientes referiam história de câncer de mama e/ou ovário em familiares de até terceiro grau e 31 pacientes referiam história familiar de outros tipos de câncer nos familiares. Finalmente, 9 pacientes já haviam sido diagnosticadas com câncer previamente, sendo que em 3 dessas pacientes esse câncer havia sido de mama (PARKES et al., 2017).

Sobre as vias de tratamento para este carcinoma, apresentam múltiplas abordagens que guiam o acompanhamento e a testagem genética. A terapia hormonal de acordo com Parkes et al. (2017) verificou que a quimioterapia desempenha um papel importante no tratamento do carcinoma de mama hereditário. Os pacientes com mutações genéticas associadas a síndromes de câncer hereditários podem ter tumores mais agressivos e apresentar maior probabilidade dele se espalhar por diversos órgãos do corpo, caracterizando-se uma metástase.

Nesses casos, a quimioterapia é ideal para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, conhecida como terapia neoadjuvante. Os esquemas de quimioterapia utilizados variam de acordo com as características individuais do tumor e podem incluir agentes como: (i) antraciclinas (incluem doxorubicina e epirrubicina) - atuam interferindo no processo de replicação do DNA nas células cancerosas, levando à inibição do crescimento e à morte celular; (ii) taxanos (incluem paclitaxel e docetaxel) - interferem na divisão celular, inibindo a formação dos microtúbulos que são essenciais para a separação dos cromossomos durante a divisão celular. Isso resulta na interrupção do ciclo celular e na morte das células cancerosas. Existem ainda, terapias

direcionadas, como inibidores de PARP (poli (ADP-ribose) polimerase), que têm se mostrado eficazes em pacientes com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Os inibidores de PARP têm a capacidade de bloquear uma das vias de reparação do DNA nas células tumorais, levando à sua morte seletiva (PARKES et al., 2017).

Na busca mais ampla sobre tratamento, Mendonça et al. (2019) concluíram que a eficácia de um vídeo culturalmente direcionado no aprimoramento dos resultados psicossociais em mulheres latinas com o risco de síndrome hereditária do câncer de mama e ovário (HBOC). Reconhece-se a importância da cultura na abordagem da saúde e no enfrentamento do câncer em comunidades específicas. Tais comunidades elegíveis eram mulheres afetadas ou não afetadas que se identificassem como latinas/hispânicas, falassem espanhol fluentemente, tivessem 18 anos ou mais, nunca tivessem recebido aconselhamento genético nem testes.

O vídeo foi desenvolvido levando em consideração as crenças, os valores e os desafios enfrentados pelas mulheres latinas em relação ao câncer hereditário com o intuito de fornecer informações e de fornecer estratégias eficazes de enfrentamento ao mesmo. Enfim, tem-se que o uso desse vídeo levou a uma melhoria significativa nos resultados psicossociais das participantes, os quais foram avaliados antes e depois do vídeo. As mulheres relataram uma maior compreensão da hereditariedade do câncer de mama e ovário, maior conhecimento sobre opções de rastreamento e prevenção, e uma maior possibilidade de controle do processo saúde-doença.

Além disso, houve uma redução nos níveis de ansiedade e de estresse relacionados ao risco de câncer. A utilização de vídeos com esse direcionamento pode ser uma estratégia eficaz para melhorar o engajamento, a compreensão e o bem-estar psicossocial, principalmente, das mulheres, que são um público com maior risco de HBOC, a fim de permiti-lhes tomar decisões informadas e buscar opções de rastreamento e prevenção. Tais abordagens são importantes especialmente quando se trata de comunidades minoritárias em risco de doenças hereditárias.

Por conseguinte, o tratamento do câncer de mama e ovário hereditário associado a mutações inativadoras no gene BRCA1 tem sido um desafio significativo. No entanto, os estudos preliminares sobre o uso de aminoglicosídeos, como a gentamicina, como agentes de restauração dessas mutações têm despertado interesse na comunidade científica e médica. Os aminoglicosídeos, conhecidos por sua

capacidade de suprimir a leitura prematura de códons de parada nos processos de tradução do RNA mensageiro, têm mostrado potencial para superar as mutações prejudiciais no gene BRCA1.

Ao suprimir esses códons de parada prematuros, os aminoglicosídeos podem permitir a síntese de uma proteína BRCA1 completa e funcional. Em estudos iniciais realizados em modelos celulares e em animais, a gentamicina demonstrou eficácia na restauração da função do gene BRCA1. Essa restauração da função do gene BRCA1 não apenas pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de cânceres de mama e ovário hereditários, mas também tem o potencial de aumentar a sensibilidade das células cancerosas a tratamentos convencionais, como as drogas à base de platina.

A combinação de aminoglicosídeos com terapias existentes, como a quimioterapia, pode ter um efeito sinérgico, melhorando a resposta ao tratamento e potencialmente aumentando as taxas de sobrevivência dos pacientes afetados por mutações inativadoras no gene BRCA1. Somado a isso, pesquisadores têm verificado a importância de destacar que essa abordagem ainda está em estágios iniciais de pesquisa e desenvolvimento. Ensaio clínico em larga escala são necessários para avaliar a eficácia e segurança dos aminoglicosídeos como agentes de restauração do gene BRCA1 em pacientes humanos. Além disso, é fundamental desenvolver formulações e estratégias de administração adequadas aos pacientes (ABREU et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo buscou sintetizar os estudos mais atuais a respeito do câncer de mama hereditário no que concerne a análises fisiopatológicas, diagnóstico e tratamento. Assim, confirmou-se que o câncer possui uma origem genética e a presença dos genes BRCA1 e BRCA2 estão como os principais causadores do câncer de mama hereditário. Dessa forma, os genes BRCA1 e o gene BRCA2 perdem em funcionalidade no mecanismo de correção do DNA. Entretanto, os estímulos carcinogênicos danosos podem ter origem em fatores epidemiológicos relacionados aos hábitos de vida do indivíduo.

A maior parte dos estudos analisados elucidam o conhecimento sobre mapeamento e aconselhamento genético como forma de os profissionais

especializados entenderem o histórico familiar e as evidências que indicam critérios para o câncer de mama hereditário. Nesse contexto, entende-se que o diagnóstico precoce e o acompanhamento intensivo aumentam as chances de evolução no tratamento. Por conseguinte, a síntese dos tratamentos coloca a quimioterapia como primeira opção para tratamento do câncer de mama hereditário.

Nos casos de BRCA1 e BRCA2 indica-se a retirada não apenas das mamas, mas também dos ovários e das trompas, uma vez que existe correlação e risco aumentado do desenvolvimento do câncer de ovário. Entende-se ainda, que o câncer de mama hereditário possui maior facilidade e estudos especializados para o diagnóstico, o que facilita o tratamento quando comparado a outros carcinomas. Por fim, este estudo concluiu que o câncer de mama hereditário está entre os mais comuns entre as mulheres e por isso, quanto mais estudos feitos, maiores as chances de diminuição de agravos e mortalidade.

REFERÊNCIAS

Arai, M., Utsunomiya, J., & Miki, Y. (2004). Câncer familiar de mama e ovário. *Jornal Internacional de Oncologia Clínica*, 9 (4), 270–282. doi:10.1007/s10147-004-0423-3.

Buranello, MC, Walsh, IAP de, Pereira, G. de A., & Castro, SS de. (2021). Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. *Saúde em Debate*, 45 (130), 681–690. doi:10.1590/0103-1104202113009.

Cai, Y., Li, J., Gao, Y., Yang, K., He, J., Li, N., & Tian, J. (2021). Uma revisão sistemática das recomendações sobre estratégias de rastreamento para câncer de mama devido à predisposição hereditária: quem, quando e como? *Cancer Medicine*, 10 (10), 3437–3448. doi:10.1002/cam4.3898.

Câncer de mama. ([s.d.]). Recuperado 11 de agosto de 2023, de Instituto Nacional de Câncer - INCA website: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>.

Gómez-Trillos, S., Graves, K. D., Fiallos, K., Schwartz, M. D., Peshkin, B. N., Hamilton, H., ... Hurtado-de-Mendoza, A. (2023). Cultural adaptations to a telephone genetic counseling protocol and booklet for Latina breast cancer survivors at risk for hereditary breast and ovarian cancer. *Translational Behavioral Medicine*, 13(5), 297–308. doi:10.1093/tbm/ibac106.

Guedes, J. B. R., Guerra, M. R., Alvim, M. M., & Leite, I. C. G. (2017). Fatores associados à adesão e à persistência na hormonioterapia em mulheres com câncer de mama. *Revista*

brasileira de epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology], 20(4), 636–649. doi:10.1590/1980-5497201700040007.

Infante, M., Arranz-Ledo, M., Lastra, E., Abella, L. E., Ferreira, R., Orozco, M., ... Durán, M. (2022). Increased co-occurrence of pathogenic variants in hereditary breast and ovarian cancer and lynch syndromes: A consequence of multigene panel genetic testing? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11499. doi:10.3390/ijms231911499.

Inumaru, L. E., Silveira, É. A. da, & Naves, M. M. V. (2011). Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cadernos de saude publica*, 27(7), 1259–1270. doi:10.1590/s0102-311x2011000700002.

Lee, Y.-C., Lee, Y.-L., & Li, C.-Y. (2021). BRCA genes and related cancers: A meta-analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(9), 905. doi:10.3390/medicina57090905.

Parkes, A., Arun, B. K., & Litton, J. K. (2017). Systemic treatment strategies for patients with hereditary breast cancer syndromes. *The Oncologist*, 22(6), 655–666. doi:10.1634/theoncologist.2016-0430.

Samadder, N. J., Giridhar, K. V., Baffy, N., Riegert-Johnson, D., & Couch, F. J. (2019). Hereditary cancer syndromes-A primer on diagnosis and management: Part 1: Breast-ovarian cancer syndromes. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 94(6), 1084–1098. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.017.

VitalSource Bookshelf online. ([s.d.]). Recuperado 11 de agosto de 2023, de Com.br website: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732208/>.