

Relação entre as mutações genéticas e a incidência do câncer de mama: revisão bibliográfica

Relationship between genetic mutations and the incidence of breast cancer: bibliographical review

Relación entre las mutaciones genéticas y la incidencia del cáncer de mama: revisión bibliográfica

Recebido: 13/12/2022 | Revisado: 26/12/2022 | Aceitado: 27/12/2022 | Publicado: 01/01/2023

Ana Flávia Queiroz Miquelanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3063-121X>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: ana.flavia.123321@gmail.com

Bethânia Cristhine de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1496-0390>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: bethania@unipam.edu.br

Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-8619>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: nataliafaga@unipam.edu.br

Resumo

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comuns na população feminina e o seu aparecimento está relacionado a diversos fatores, sendo os fatores genéticos, relacionados às mutações nos genes, os mais estudados e com maior evidência na carcinogênese. A descoberta de mutações nos genes que podem levar à uma maior incidência deste tipo de câncer foi de extrema importância para o rastreamento e o diagnóstico precoce deste tipo de tumor. Assim, este artigo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica da literatura atual, dos últimos 5 anos, com a finalidade para responder à pergunta “Qual a influência dos fatores genéticos para o desenvolvimento do câncer de mama?”. Para isso, utilizou-se as bases de dados (BVS, SciELO, PubMed, EbscoHost e Google Acadêmico). Feita a pesquisa, 22 artigos atenderam aos requisitos de inclusão. Verificou-se a existência de mutações em genes específicos como o BRCA1 e BRCA2 aos quais estão atribuídas maiores chances de desenvolver este tipo de neoplasia. Entretanto mutações genéticas em outros tipos de genes, como o TP53 e PALB2, também vão ter relação com uma maior incidência de câncer de mama nas pessoas que forem portadoras destes tipos de mutações. Foi analisada que a existência destas mutações, em genes específicos, em mulheres e em homens, aumenta a incidência de câncer de próstata e de câncer de mama, tanto feminino quanto masculino. Constatou-se que é necessário um maior investimento em estudos genômicos para universalizar o acesso a tecnologias mais específicas para diagnóstico e tratamento do câncer.

Palavras-chave: Câncer de mama; Mutações genéticas; Revisão de literatura; Incidência.

Abstract

Breast cancer is one of the most common types of cancer in the female population and its appearance is related to several factors, with genetic factors, related to mutations in genes, the most studied and with the greatest evidence in carcinogenesis. The discovery of mutations in genes that can lead to a higher incidence of this type of cancer was extremely important for the screening and early diagnosis of this type of tumor. Thus, this article aimed to carry out a bibliographical review of the current literature, from the last 5 years, with the purpose of answering the question “What is the influence of genetic factors on the development of breast cancer?”. For this, databases (BVS, SciELO, PubMed, EbscoHost and Google Scholar) were used. After the search, 22 articles met the inclusion requirements. The existence of mutations in specific genes such as BRCA1 and BRCA2, which are attributed to greater chances of developing this type of neoplasm, was verified. However, genetic mutations in other types of genes, such as TP53 and PALB2, will also be related to a higher incidence of breast cancer in people who carry these types of mutations. It was analyzed that the existence of these mutations, in specific genes, in women and in men, increases the incidence of prostate cancer and breast cancer, both female and male. It was found that greater investment in genomic studies is needed to universalize access to more specific technologies for cancer diagnosis and treatment.

Keywords: Breast cancer; Genetic mutations; Literature review; Incidence.

Resumen

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más comunes en la población femenina y su aparición está relacionada con varios factores, siendo los factores genéticos, relacionados con mutaciones en genes, los más estudiados y con mayor evidencia en carcinogênese. El descubrimiento de mutaciones en genes que pueden conducir a una mayor

incidencia de este tipo de cáncer fue de suma importancia para el cribado y diagnóstico precoz de este tipo de tumor. Así, este artículo tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica de la literatura actual, de los últimos 5 años, con el propósito de responder a la pregunta “¿Cuál es la influencia de los factores genéticos en el desarrollo del cáncer de mama?”. Para ello se utilizaron bases de datos (BVS, SciELO, PubMed, EbscoHost y Google Scholar). Después de la búsqueda, 22 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión. Se verificó la existencia de mutaciones en genes específicos como BRCA1 y BRCA2, que se atribuyen a mayores posibilidades de desarrollar este tipo de neoplasia. Sin embargo, las mutaciones genéticas en otro tipo de genes, como TP53 y PALB2, también estarán relacionadas con una mayor incidencia de cáncer de mama en personas portadoras de este tipo de mutaciones. Se analizó que la existencia de estas mutaciones, en genes específicos, en mujeres y en hombres, aumenta la incidencia de cáncer de próstata y cáncer de mama, tanto femenino como masculino. Se encontró que se necesita una mayor inversión en estudios genómicos para universalizar el acceso a tecnologías más específicas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Palabras clave: Cáncer de mama; Mutaciones genéticas; Revisión de literatura; Incidencia.

1. Introdução

Neoplasias, tumores malignos e câncer são termos utilizados no meio acadêmico, para caracterizar um vasto conjunto de doenças, que tem a capacidade de atingir partes distintas no corpo humano. O aparecimento do câncer nos indivíduos tem a relação com a grande capacidade do corpo de criar células que são anormais em uma rápida velocidade. Estas células têm uma capacidade única de crescer de maneira desordenada, de invadir locais próximos e de se espalhar para órgãos distantes, sendo essa última característica denominada metástase (OMS, 2018).

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres em todo o Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, tendo uma incidência menor em homens, estando escalado entre a primeira causa de morte por câncer na população feminina (INCA, 2019). Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2022, deverão ocorrer 66.280 casos novos de câncer de mama, configurando que a incidência passa para 43,74 casos por 100.000 mulheres. A sua localização é mais comum na região superior da mama, por conta de ser o local onde as mulheres têm a maior quantidade de glândulas mamárias (Matos; et al., 2021).

O câncer de mama tem uma etiologia multifatorial, ou seja, para o surgimento desta patologia, existem diversos fatores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolvê-lo (Germano, 2020). Os fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento da doença são: biológicos, endócrinos, etário, comportamentais, ambientais e vida reprodutiva (Matos; et al., 2021).

A informação de histórico familiar de câncer é pouco explorada nas consultas, ficando mais restrita a consultas especializadas na área, sendo assim a coleta de informações fica falha, podendo deixar de perceber que a causa que traz a pessoa para a consulta e relacionada a alguma doença que é recorrente na família do indivíduo. A quantidade de mulheres com câncer de mama causado, provavelmente, por alguma alteração genética familiar, está relacionada à modificação nos genes BRCA1 E BRCA2, e isso aumenta a chance destas mulheres desenvolverem algum tipo de câncer de mama, comparando a alguma pessoa que não tem tal alteração (Oliveira et al., 2020).

Algumas pessoas apesar de serem expostas aos mesmos agentes externos cancerígenos, podem ou não desenvolver o câncer e isso podendo ser explicado, devido aos fatores biológicos de indivíduos que se tornam mais susceptíveis a desenvolverem algum tipo de tumor maligno mamário (Germano, 2020).

Por causa do grande número de casos de câncer de mama, que são estimados anualmente no Brasil, é de extrema importância que os fatores que predisõem as pessoas a ter tal doença sejam analisados, como o histórico de câncer na família, para diagnosticar a doença o mais cedo possível, em um estágio inicial, quando o câncer ainda tem uma maior chance de cura (INCA, 2022).

Portanto, o principal objetivo do estudo é destacar através de uma revisão integrativa da literatura a relação entre os fatores de risco genéticos associados ao câncer de mama, indicando os genes que estão agregados ao aparecimento dessa doença.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de materiais de estudo e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação e interpretação dos estudos incluídos na revisão integrativa e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa, utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*) (Santos; et al., 2007). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Qual a influência dos fatores genéticos para o desenvolvimento do câncer de mama?”. Nela, observa-se o P: pessoas com câncer de mama; I: a influência dos fatores genéticos; C: as pessoas com a alteração genética nos genes que podem levar ao desenvolvimento da doença, comparando as pessoas que não tem essas alterações; O: desenvolvimento de câncer de mama.

Para responder a esta pergunta, foi realizada uma busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido, utilizando as terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: “fatores de risco”, “câncer de mama”, “epidemiologia”, “fatores genéticos”, “genes”, “genetic”, “breast”. Para o cruzamento das palavras chaves, utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientif Eletronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine (PubMed)*, *EbscoHost*, *Google Acadêmico*.

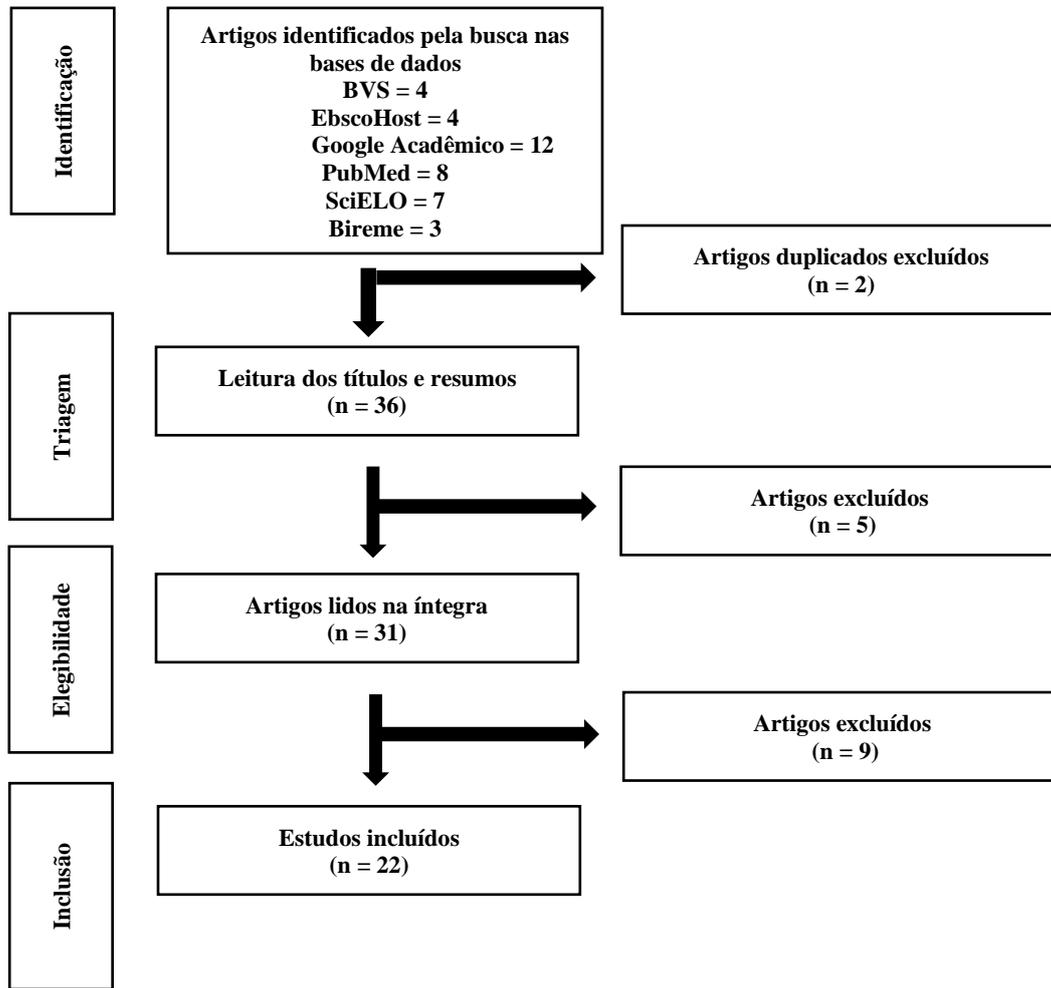
A busca foi realizada no mês de agosto, setembro e outubro de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em português, inglês e espanhol publicados nos últimos 5 anos (2017 a 2022), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em formato integral. Foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão, com base na análise crítica do tema, do conteúdo e do discurso de cada um.

Após a etapa de levantamento das publicações, realizou-se uma triagem para excluir artigos que não se enquadravam na temática principal e que estavam duplicados, a fim de filtrar a grande quantidade de obras encontradas entre as que realmente seriam úteis e as que não apresentavam tanta relevância. Logo, encontrou-se 36 artigos, dos quais foram realizados a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, realizou a leitura na íntegra de 31 publicações selecionadas, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 9 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 22 artigos para análise final e construção da revisão.

Posteriormente à seleção dos artigos, realizou um fichamento das obras incluídas a fim de proceder a coleta e análise dos dados. Os dados coletados foram disponibilizados em um quadro, possibilitando ao leitor, a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a atingir o objetivo desse método.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados na metodologia. O fluxograma leva em consideração os critérios elencados pela estratégia PRISMA

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al, 2021).



Fonte: Adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA). Page et al, (2021).

3. Resultados

O Quadro 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e os achados principais.

Quadro 1 – Achados principais nos estudos analisados.

Autorese ano	Título	Achados Principais
1.Coelho et al., 2018.	Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura.	A mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 conduzem ao câncer de mama e de ovário em mulheres com essa mutação hereditária.
2.Engel et al.,2018.	First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis.	Foi relacionado o histórico de câncer de próstata em homem que vem de famílias com histórico de câncer de mama, tendo indícios que haveria algumas alterações genéticas semelhantes em ambos os tipos.
3. Hauke et al., 2018.	Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer.	A análise de testes genéticos de pacientes sem a mutação no gene BRCA 1 e BRCA2, foi descoberta outras mutações genéticas nos genes ATM, CDH1, CHEK2, PALB2 e TP53.

4. Manchanda et al., 2018.	Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women.	A testagem genética para mutações nos genes BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 baseado na população é mais econômico que qualquer teste clínico baseado nos critérios de histórico familiar.
5. Palmero et al., 2018.	The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil.	Foi analisado diversas mutações genéticas no Brasil nos genes BRCA 1 e BRCA 2, sendo descoberta que algumas são mais prevalentes que as outras.
6. Sporikova et al., 2018.	Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer.	O câncer de mama triplo negativo a mutação genética que pode ajudar no seu desenvolvimento está presente no gene BRCA.
7. Bisgin et al., 2019.	BRCA mutation characteristics in a series of index cases of breast cancer selected independent of family history.	Mutações nos genes BRCA1 e BRCA 2 levam a um aumento da predisposição ao câncer de mama.
8. Naeem et al., 2019.	Risk factors, genetic mutations and prevention of breast cancer.	A descoberta de genes como o BRCA 1, alterou a forma de como o manejo do câncer de mama e feito.
9. Pereira et al., 2019.	Mutação nos genes BRCA 1 e 2 e os riscos para câncer de mama.	As mutações hereditárias de BRCA 1 e BRCA 2 propiciam um risco elevado ao aparecimento do câncer de mama de maneira precoce ao comparar com população sem a mutação.
10. REN et al., 2019	First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis.	Foi relacionado o histórico de câncer de próstata em homem que vem de famílias com histórico de câncer de mama, tendo indícios que haveria alguma alteração genética semelhantes em ambos os tipos.
11. Went, C.; Margolin, S., 2019.	Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer.	Foi demonstrado a existência de mutações genéticas que aumentam consideravelmente a chance de desenvolver algum tipo de câncer de mama.
12. Beesley et al., 2020.	eQTL Colocalization Analyses Identify NTN4 as a Candidate Breast Cancer Risk Gene.	Foi utilizado o mapeamento de eQTL para vincular variantes de risco de câncer para alguma mutação no gene NTN4.
13. Liaw et al., 2020.	A retrospective study on breast cancer presentation, risk factors, and protective factors in patients with a positive family history of breast cancer.	Foi relacionado que o risco de desenvolver tumores de mama cancerígenos de um tamanho maior e em ambas as mamas, e maior em mulheres com um histórico familiar do que em mulheres que nunca apresentaram casos deste tipo de câncer na família.
14. Palmer et al., 2020.	Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Breast Cancer Risk in African American Women.	Algumas mutações genéticas foram mais encontradas em mulheres afro-americanas que em outras populações, sendo por isso necessário a testagem de diferentes mutações genéticas nessa população.
15. BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM, 2021.	Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women.	Foi demonstrado diferentes tipos de mutações genéticas na população estudada, algumas com maior risco que outras para levar ao desenvolvimento do câncer de mama.
16. Buranello et al., 2021.	Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7.	As mutações genéticas que podem levar a uma maior chance de desenvolver câncer de mama, podem ser passadas de pai e mãe para o filho, de uma maneira hereditária.
17. Calip et al., 2021.	Family history of breast cancer in men with non-BRCA male breast cancer: implications for cancer risk counseling.	Foi descoberto que as mutações genéticas que levam a uma maior chance de câncer de mama feminino são as mesmas para o câncer de mama masculino.
18. Caputo et al., 2021.	Classification of 101 BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance by cosegregation study: A powerful approach.	Foi se analisada mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2, sendo descoberto que algumas mutações têm uma capacidade maior cancerígena.

19. Hu et al., 2021.	A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer.	Os resultados da pesquisa de base populacional feita com a análise CARRIERS mostrou que variantes nos genes de predisposição ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 e PALB2 foram associados a riscos aumentados de câncer de mama.
20. Aganezov et al., 2022.	Comprehensive analysis of structural variants in breast cancer genomes using single-molecule sequencing.	Foi demonstrado que um sequenciamento se feito de um metodo correto, como o de uma leitura longa, este sequenciamento será mais preciso para a detecção de mutações nos genes.
21. Ho et al., 2022.	Overlap of high-risk individuals predicted by family history, and genetic and non-genetic breast cancer risk prediction models: implications for risk stratification.	E mostrado que o histórico familiar e as ferramentas de estratificação de risco genético, tem um grande potencial para identificar de maneira mais eficiente mutações genéticas em determinados genes.
22. Vargas et al., 2022.	Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Patients of African Descent with Early-Onset and Familial Colombian Breast Cancer.	As mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 exclusivas nas populações afro-colombianas, que levam a uma maior incidência a este grupo de pessoas.

Fonte: Autoria Própria (2022).

4. Discussão

Estudos recentes, demonstraram a relação de mutações em genes específicos com o prognóstico de câncer de mama, este tipo de câncer também tem outros diversos fatores que podem influenciá-lo, como o ambiente que uma pessoa vive ou até mesmo o seu trabalho (Naeem et al., 2019). Em relação ao histórico familiar o estudo de Liaw e colaboradores (2020) com 1101 mulheres com câncer de mama, algumas com o histórico de câncer de mama na família outras não, foi constatado que aquelas que tem um histórico positivo possuem tumores mais frequentes bilateralmente e com um tamanho maior que 5 centímetros, quando comparadas ao grupo de mulheres sem nenhum histórico familiar.

A possível causa de o câncer de mama ser hereditário, foi demonstrada no estudo de Buranello e colaboradores (2021), com 1520 mulheres utilizando o Family History Screen-7 - um modelo de perguntas para estratificar o risco que esta pessoa tem para desenvolver a doença. Este meio de pesquisa, bastante completo, é validado para investigar algum tipo de histórico familiar de alteração oncogênica. Sendo assim é possível indicar algum sinal da alta probabilidade daquela pessoa ter tal tipo de câncer, para que então, possa ser recomendado algum tipo de mapeamento do genoma visualizando a mutação genética.

A mutação genética nos genes BRCA1 e BRCA2 está extremamente relacionada ao aparecimento de câncer de mama, mas é necessário cautela nesta análise, já que nem todas as mutações nestes determinados genes podem ser referidas como patológicas. Ainda assim, cerca de 80% das mutações já foram mencionadas como correlacionadas ao câncer e com isso, são consideradas fatores de alerta para uma maior chance de se desenvolver alguma tumoração na região das mamas. Felizmente apenas uma pequena taxa destes genes tem uma capacidade de transmissão hereditária (Bisgin et al., 2019; Caputo et al., 2021; Coelho et al., 2018; Pereira et al., 2019).

Ao fazer uma análise de uma população em especial, é possível encontrar novas mutações em genes, como foi demonstrado no estudo de Palmero e colaboradores (2018), que fizeram uma análise de 649 amostras patogênicas de câncer de mama de todo o Brasil, quando foram identificadas 123 mutações no gene BRCA1 e 103 mutações no gene BRCA 2, algumas destas mutações presentes em amostras de todo o país. Também foram encontradas mutações genéticas, nestes mesmos genes, apenas nas amostras das pessoas de uma região em específico.

Foi também demonstrado em outro estudo feito por Vargas e colaboradores (2022), que na população colombiana, com câncer de mama, descendentes de africanos possuem algumas mutações nos genes BRCA1 e BRACA2, também vistas em amostras de pessoas brancas e mestiças, mas, foi descoberto que algumas mutações eram exclusivas daquele grupo de pessoas.

Em outro estudo de sequenciamento genômico, feito por Palmer e colaboradores (2020), em busca de mutações em mulheres afro-americanas, foi descoberta a necessidade de que a pesquisa de rastreio para a descoberta de mutações genéticas seja diferenciada em mulheres americanas com descendência européia, pois, algumas alterações patogênicas são mais comuns em cada grupo.

Ao ser feito um estudo para descobrir quais mutações genéticas estão presentes em cada população, o BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM (2021) realizou análise genômica de 113 mil mulheres sendo que, aproximadamente metade delas, eram diagnosticadas com câncer de mama e foram comparadas à outra metade, uma população controle, sem a presença da doença. Foi possível perceber a incidência maior de algumas alterações genéticas em genes como ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 e PALB diretamente relacionados ao aparecimento de câncer de mama.

Pesquisa semelhante foi feita por Hu e colaboradores (2021) em uma pesquisa de sequenciamento genético, de 65 mil mulheres dos Estados Unidos da América, cerca de metade com câncer de mama e a outra metade sem câncer de mama, mas com um alto risco de desenvolvê-lo. Foram encontradas variantes patogênicas nos genes BARD1, RAD51C e RAD51D que foram associadas a um maior risco de câncer de mama, com receptor de estrogênio negativo e câncer de mama triplo negativo. Outras variantes patogênicas como a ATM, CDH1, e CHEK2 foram associadas a um maior risco de desenvolver outro tipo de câncer de mama, como os tumores cancerígenos do subtipo Her-2 positivo.

Pesquisas indicam que a realização de um sequenciamento genético do câncer de mama pode ajudar para o diagnóstico precoce, para a eficiente tomada de decisões e para a prevenção familiar. Ainda colaboram com as pesquisas já mencionadas, o fato de o câncer de mama triplo negativo estar diretamente relacionado às mutações nos genes BRCA 1 e BRCA2, e apesar deste tipo de câncer de mama ter outros tipos de genes envolvidos, como TP53, PTEN, e BCL2, os anteriormente mencionados vinculam-se a uma maior chance de desenvolver câncer de mama, daí a necessidade de uma investigação genética individualizada (Engel et al., 2018; Sporikova et al., 2018; Aganezov et al., 2020).

Há estudos que defendem que mesmo a análise de genes de menor carcinogenicidade de mama ainda tem suma importância, pois, apesar de haver pouca chance de desenvolver um câncer de mama ainda existe alguma chance. A testagem de pessoas com mais de 30 anos para mutações genéticas nestes genes, pode ser bastante interessante para uma maior prevenção populacional (Hauke et al., 2018; Went; Margolin, 2019; Manchanda et al., 2018).

Existem mutações em genes que ainda estão sendo estudadas para descobrir o grau de patogenicidade delas, como o que foi feito no estudo de Beesley e colaboradores (2020) que utilizou o mapeamento de eQTL em busca de locus gênicos, onde encontram-se genes com efeitos dominantes e epistáticos, portando foi utilizado esse meio de mapeamento para demonstrar que algumas mutações no gene NTN4, tem uma relativa patogenicidade e podem colaborar com o aparecimento de câncer de mama.

Ao falarmos de câncer mama, pensamos muitas vezes apenas em mulheres, apesar de também haver em menor frequência em homens. Mutações nos genes como o BRCA 1 e BRCA2 podem estar relacionados também ao aparecimento de câncer de mama masculino, apesar de poder haver, como é demonstrado nos estudos de Calip e colaboradores (2021) e Ren e colaboradores (2019), que homens sem nenhuma mutação nos genes BRCA podem manifestar câncer de mama, devido a alterações nos alelos, que podem ser passados de maneira hereditária.

Portanto, a histórico familiar, o risco relacionado a fatores genéticos e a estratificação de riscos, também de pessoas que não tem nenhum histórico familiar, são de extrema importância devido ao fato de o câncer de mama não ter apenas esses fatores genéticos que contribuem para o seu aparecimento (Ho et al., 2022). Logo, quanto mais mutações genéticas associadas ao câncer de mama forem descobertas, melhor será para a prevenção deste tipo câncer, portanto, ainda são necessários mais estudos para a investigação de novas mutações genéticas associadas ao câncer.

5. Conclusão

Diante das informações levantadas, verifica-se que o aparecimento o câncer de mama está diretamente relacionado com as mutações genéticas, não sendo o fator genético, o único envolvido no surgimento deste tipo de câncer. Tal artigo será de suma importância para os profissionais e estudantes da área da saúde que buscam o conhecimento sobre como as mutações em genes estão relacionadas a incidência de câncer de mama, que irão obter o conhecimento de forma sintetizada e atualizada.

Assim, é perceptível a necessidade de investimento, para que os estudos genéticos ocorram com maior frequência, tornando as técnicas genômicas mais universalizadas, oferecendo às pessoas o acesso a tecnologias que visem trazer novas descobertas sobre o tema.

Para futuros trabalhos acerca do tema, é recomendado a realização de estudos, relacionando que certas mutações de genes específicos tem uma relação com uma maior incidência de câncer de mama especialmente na população feminina, para desta forma elucidar como que tais mutações podem favorecer o aparecimento deste tipo de câncer.

Referências

- Aganezov, S., Goodwin, S., Sherman, R. M., Sedlazeck, F. J., Arun, G., Bhatia, S., & Schatz, M. C. (2020). Comprehensive analysis of structural variants in breast cancer genomes using single-molecule sequencing. *Genome research*, 30(9), 1258-1273.
- Beesley, J., Sivakumaran, H., Marjaneh, M. M., Shi, W., Hillman, K. M., Kaufmann, S., & French, J. D. (2020). eQTL colocalization analyses identify NTN4 as a candidate breast cancer risk gene. *The American Journal of Human Genetics*, 107(4), 778-787.
- Bisgin, A., Boga, I., Yalav, O., Sonmezler, O., & Tug Bozdogan, S. (2019). BRCA mutation characteristics in a series of index cases of breast cancer selected independent of family history. *The Breast Journal*, 25(5), 1029-1033.
- Breast Cancer Association Consortium. (2021). Breast cancer risk genes—association analysis in more than 113,000 women. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 428-439.
- Buranello, M. C., Walsh, I. A. P. D., Pereira, G. D. A., & Castro, S. S. D. (2021). Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. *Saúde em Debate*, 45, 681-690.
- Calip, G. S., Kidd, J., Bernhisel, R., Cox, H. C., Saam, J., Rauscher, G. H., & Hoskins, K. F. (2021). Family history of breast cancer in men with non-BRCA male breast cancer: implications for cancer risk counseling. *Breast cancer research and treatment*, 185(1), 195-204.
- Caputo, S. M., Golmard, L., Léone, M., Damiola, F., Guillaud-Bataille, M., Revillion, F., & Viellard, N. (2021). Classification of 101 BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance by cosegregation study: A powerful approach. *The American Journal of Human Genetics*, 108(10), 1907-1923.
- Coelho, A. S., Santos, M. A. D. S., Caetano, R. I., Piovesan, C. F., Fiuza, L. A., Machado, R. L. D., & Furini, A. A. D. C. (2018). Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *Rbac*, 50(1), 17-21.
- Engel, C., Rhiem, K., Hahnen, E., Loibl, S., Weber, K. E., Seiler, S., & Schmutzler, R. K. (2018). Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *Bmc Cancer*, 18(1), 1-6.
- Germano, A. B. D. S. B. (2020). Aspectos genéticos relacionados ao câncer de mama. Dissertação de Graduação em Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Brasília.
- Hauke, J., Horvath, J., Groß, E., Gehrig, A., Honisch, E., Hackmann, K., & Hahnen, E. (2018). Gene panel testing of 5589 BRCA 1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer medicine*, 7(4), 1349-1358.
- Ho, P. J., Ho, W. K., Khng, A. J., Yeoh, Y. S., Tan, B. K. T., Tan, E. Y., & Hartman, M. (2022). Overlap of high-risk individuals predicted by family history, and genetic and non-genetic breast cancer risk prediction models: implications for risk stratification. *BMC medicine*, 20(1), 1-11.
- Hu, C., Hart, S. N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K. Y., Na, J., & Couch, F. J. (2021). A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 440-451.
- INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//>
- INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Dados e números sobre câncer de mama. Relatório anual 2022. INCA, 2022. https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//dados_e_numeros_site_cancer_mama_setembro2022.pdf.
- Liaw, Y. Y., Loong, F. S., Tan, S., On, S. Y., Khaw, E., Chiew, Y., & Gandhi, A. (2020). A retrospective study on breast cancer presentation, risk factors, and protective factors in patients with a positive family history of breast cancer. *The breast journal*, 26(3), 469-473.

- Manchanda, R., Patel, S., Gordeev, V. S., Antoniou, A. C., Smith, S., Lee, A., & Legood, R. (2018). Cost-effectiveness of population-based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 mutation testing in unselected general population women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(7), 714-725.
- Matos, S. E. M., Rabelo, M. R. G., & Peixoto, M. C. (2021). Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020/Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], 4(3), 13320-13330.
- Naeem, M., Hayat, M., Qamar, S. A., Mehmood, T., Munir, A., Ahmad, G., & Hussain, A. (2019). Risk factors, genetic mutations and prevention of breast cancer. *Int. J. Biosci*, 14(4), 492-496.
- Oliveira, A. L. R., Michelini, F. S., Spada, F. C., Pires, K. G., Costa, L. O., Figueiredo, S. B. C., & Lemos, A. P. (2020). Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. *Revista Cadernos de Medicina*. 2(3), 135-145.
- OMS (Organização Mundial da Saúde). Câncer. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *bmj*, 372.
- Palmer, J. R., Polley, E. C., Hu, C., John, E. M., Haiman, C., Hart, S. N., & Couch, F. J. (2020). Contribution of germline predisposition gene mutations to breast cancer risk in African American women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112(12), 1213-1221.
- Palmero, E. I., Carraro, D. M., Alemar, B., Moreira, M. A. M., Ribeiro-dos-Santos, Â., Abe-Sandes, K., & Ashton-Prolla, P. (2018). The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Scientific reports*, 8(1), 1-10.
- Pereira, T. L., Lima, E. V., Cardoso, P. B., Destro, L. R. S., Mattos, G. Z., & Esteves, A. P. V. S. (2019). Mutação nos genes BRCA 1 e 2 e os riscos para câncer de mama. *Revista Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2(2).
- Ren, Z. J., Cao, D. H., Zhang, Q., Ren, P. W., Liu, L. R., Wei, Q., & Dong, Q. (2019). First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 19(1), 1-13.
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511.
- Sporikova, Z., Koudelakova, V., Trojanec, R., & Hajduch, M. (2018). Genetic markers in triple-negative breast cancer. *Clinical breast cancer*, 18(5), e841-e850.
- Vargas, E., de Deugd, R., Villegas, V. E., Gil, F., Mora, L., Viaña, L. F., & Torres, D. (2022). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Patients of African Descent with Early-Onset and Familial Colombian Breast Cancer. *The oncologist*, 27(2), e151-e157.
- Wendt, C., & Margolin, S. (2019). Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncologica*, 58(2), 135-146.