

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GÊNICAS ASSOCIADAS AO CÂNCER DE MAMA

MAIN GENETIC CHANGES ASSOCIATED WITH BREAST CANCER

Lívia Bastos Rodrigues¹

Jakeline Soares Fortes²

Daniella da Silva Porto Cavalcanti³

Francislene Lavôr Batista⁴

Ana Cláudia Alves de Oliveira Santos⁵

Yara Bandeira Azevedo de Alencar⁶

RESUMO: O carcinoma de mama é uma neoplasia caracterizada por proliferação celular descontrolada, frequentemente associada a mutações genéticas. Inicialmente, surge como carcinoma in situ, mas pode progredir para estágios metastáticos, invadindo tecidos adjacentes e órgãos distantes. O desenvolvimento e a progressão do câncer de mama são influenciados por uma variedade de fatores genéticos e ambientais. O diagnóstico precoce aumenta significativamente as chances de tratamento bem-sucedido, enquanto o diagnóstico em estágios avançados está associado a prognósticos menos favoráveis. Uma compreensão detalhada sobre os genes mutados é fundamental para a compreensão da fisiopatologia e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Portanto, este trabalho tem como objetivo informar sobre os aspectos iniciais da patogênese do carcinoma de mama, incluindo sua etiologia, sinais e sintomas, diagnóstico e opções terapêuticas, além dos genes mutados envolvidos na carcinogênese. O estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica do tipo exploratória. Os dados foram obtidos a partir de livros, artigos, publicações de revistas científicas e dissertações na base de dados virtuais em saúde, tais como: SCIELO, PubMed e INCA. Por fim, destaca-se a relevância do profissional de saúde em estar familiarizado com o perfil genético específico de cada paciente, a fim de desenvolver um plano de tratamento personalizado que leve em consideração as mutações genéticas presentes. Essa abordagem individualizada permite uma resposta terapêutica mais eficaz e uma progressão clínica mais favorável.

Palavras-chave: Câncer; *BRCA1*; *BRCA2*; *TP53*; *CHEK2*.

ABSTRACT: Breast carcinoma is a neoplasia characterized by uncontrolled cell proliferation, often associated with genetic mutations. Initially, it presents as in situ carcinoma but can progress to metastatic stages, invading adjacent tissues and distant organs. The

¹ Graduanda do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser.

² Graduada em Ciências Biológicas modalidade Licenciatura. Mestre em Genética e Professora no Centro Universitário Alfredo Nasser

³ Professora Orientadora da Faculdade Alfredo Nasser. Mestre em Ecologia e Produção Sustentável; Especialista em Ciências Naturais e Docência Universitária; Bacharel e licenciada em Biologia;

⁴ Professora Orientadora da Faculdade Alfredo Nasser. Mestre em Ciências Farmacêuticas; Especialista em Farmácia Magistral e Docência Universitária; Bacharel em Farmácia.

⁵ Professora e orientadora no Centro Universitário Alfredo Nasser. Mestre em Microbiologia; Especialista em Capelania e Bacharel em Biomedicina

⁶ Professora Faculdade Inpós. Mestre em Medicina Tropical. Especialista em Ozonioterapia e Bacharel em Farmácia Bioquímica

development and progression of breast cancer are influenced by a variety of genetic and environmental factors. Early diagnosis significantly increases the chances of successful treatment, while late-stage diagnosis is associated with less favorable prognoses. A detailed understanding of mutated genes is essential for comprehending the pathophysiology and developing more effective therapeutic strategies. Therefore, this study aims to inform about the initial aspects of breast carcinoma pathogenesis, including its etiology, signs and symptoms, diagnosis, therapeutic options, and the mutated genes involved in carcinogenesis. The study was conducted through an exploratory literature review, gathering data from books, articles, scientific journal publications, and dissertations in health databases such as SCIELO, PubMed, and INCA. Finally, it emphasizes the relevance of healthcare professionals being familiar with each patient's specific genetic profile to develop a personalized treatment plan that considers the present genetic mutations. This individualized approach allows for a more effective therapeutic response and favorable clinical progression.

Keywords: Câncer; *BRCA1*; *BRCA2*; *TP53*; *CHEK2*.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama é caracterizado por uma replicação celular descontrolada a qual leva o surgimento de um tumor afetando, neste caso, as células que fazem parte do revestimento mamário. Dados recentes demonstram que é o tipo de câncer que tem a maior taxa de mortalidade entre mulheres brasileiras e ocupa o 1º lugar neste ranking dentre todas as regiões do Brasil, exceto região Norte (INCA, 2022). Esta neoplasia mamária está diretamente relacionada com fatores extrínsecos, por exemplo, estilo de vida, sedentarismo, obesidade, idade, no entanto, cerca de 5 a 10% está relacionada aos fatores genéticos, em que genes mutados são repassados aos descendentes (VIEIRA *et al.*, 2012).

Os principais genes relacionados ao desenvolvimento da neoplasia mamária hereditária são: *BRCA1* e *BRCA2*. Ambos produzem uma proteína, que em condições normais, são capazes de retardar uma replicação celular normal. Já quando ocorre uma mutação nesses genes, suas funcionalidades são afetadas e tornam-se incapazes de reparar danos do DNA, consequentemente, a replicação celular exacerbada leva a formação de um tumor maligno que pode permanecer *in situ* (localizado) ou infiltrar em outros órgãos, anteriormente saudáveis (metástase) (National Cancer Institute, 2020). Outros genes como: *TP53* (associado a maior agressividade tumoral) e *CHEK2* (associado a chances intermediárias de desenvolvimento cancerígeno) também estão relacionados ao

desenvolvimento do câncer de mama, sendo estas as possíveis justificativas do desenvolvimento da neoplasia na idade jovem-adulto (CHURPEK *et al.*, 2014).

De acordo com INCA (2008), as principais manifestações clínicas são: alteração do formato do seio, surgimento de nódulos que durante palpação podem ser observados, lesões localizadas, na maioria das vezes no quadrante superior externo, secreções que não fazem parte da fisiologia comum ao órgão em questão. Em estágios avançados da doença, pode-se perceber a redução dos mamilos com presença de feridas/hematomas dispersos pelo seio, bem como ondulações da pele que são causadas pelo processo inflamatório. Os gânglios linfáticos, geralmente, encontram-se demasiadamente aumentados na região axilar.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO, 2022), o diagnóstico requer acompanhamento médico com averiguação de exames de imagem obtidos através da mamografia, radiografia, ressonância e ultrassom. Ademais, exames laboratoriais são de suma importância para obter clareza nos resultados, a punção e biópsia são, frequentemente, solicitados em complementaridade aos exames de imagem. Além da parte clínica, inclui-se o autoexame onde se torna possível perceber nódulos ou tumores pela palpação e assim buscar ajuda médica para um diagnóstico preciso.

Em seguida, um plano de tratamento deve ser traçado através da avaliação médica e estado clínico do paciente, sendo que este dependerá do estágio de desenvolvimento do tumor e da classificação dele (INCA, 2022). Conforme Brunner e Suddarth (2006), deve-se avaliar o estágio do tumor e definir o melhor manejo clínico para dar sequência ao tratamento, seja fazendo a mastectomia, ou utilizando tratamentos farmacológicos, radioterápicos e hormonais. Inclusive, dependendo da necessidade, pode ser feita associação de tratamento com intuito de potencializar o efeito e acelerar a obtenção de resultados.

No contexto dos tumores malignos, incluindo o câncer de mama, há possibilidade de complicações associadas. De acordo com um estudo conduzido por Lufiego (2022), diversas abordagens destacam o tratamento do câncer de mama como um fator predisponente para a depressão e a perda do reconhecimento da feminilidade, resultante da mastectomia em muitos casos. Além disso, os tratamentos podem impactar negativamente na qualidade de vida das pacientes submetidas a quimioterapia, levando a perda do paladar, fraqueza muscular e dependência física de terceiros. Esses fatores influenciam diretamente no estado emocional e psicológico das pacientes, aumentando a possibilidade de ocorrência de doenças secundárias durante ou após o término do tratamento.

É imprescindível a abordagem dos principais genes relacionados ao câncer de mama, visto a influência genética do câncer. Logo, sabendo dos genes que estão envolvidos pode-se contribuir com as ciências médicas tanto no prognóstico quanto no aconselhamento genético. A identificação desses genes mutados podem favorecer a decisão clínica quanto às medidas profiláticas que irão prevenir a eclosão da doença. Por fim, é de suma importância levar o conhecimento ao público com intuito de aumentar as taxas de adesão aos exames de rotina, para detectar tumores malignos no estágio inicial e assim, ter maiores chances de cura (INCA, 2022).

Assim sendo, este trabalho tem como objetivo informar o público em geral sobre os aspectos iniciais da patogênese do carcinoma de mama, incluindo sua etiologia, sinais e sintomas, métodos diagnósticos e opções terapêuticas. Para o público acadêmico, este trabalho pretende apresentar os achados de uma pesquisa que investiga as principais alterações genéticas associadas ao desenvolvimento do câncer de mama. A pesquisa se concentra na identificação e caracterização dos genes mutados e sua relação com os processos fisiopatológicos da neoplasia mamária.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão literária do tipo exploratória, que se baseia na leitura e interpretação de livros, artigos e teses acadêmicas (GIL, 2008). Para obtenção de dados, pesquisou-se trabalhos e artigos relacionados à origem do câncer de mama, bem como a fisiologia do desenvolvimento metastático, sinais, sintomas, prevenção e diagnóstico com ênfase nos genes mutados.

A partir de artigos selecionados nos indexadores: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *National Library of Medicine* (PubMed) e no Instituto Nacional de Câncer (INCA), publicados no período de 2004 á 2023 em língua portuguesa e inglesa. Incluiu-se nesta revisão, pesquisa de campo, relatos de casos clínicos, revisões bibliográficas, teses e informativos da base de dados governamental e institucional. Exclui-se do repertório desta pesquisa acadêmica, trabalhos com incompatibilidade do estudo de câncer de mama ou que não estivessem relacionados aos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK 2*. Após a seleção, 29 artigos foram utilizados para efetivar esta pesquisa.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Fisiologia do câncer de mama

A mama é uma glândula que sofre alterações celulares por influência hormonal durante os diferentes ciclos da vida, logo as células que constituem essa glândula estão sempre se renovando sob um processo de homeostasia do organismo. No entanto, alguns fatores podem provocar um mau funcionamento celular fazendo com que haja uma proliferação descontrolada que levará a formação do tumor (HAMMER; MCPHEE, 2015). Esse crescimento celular anormal ocorre de maneira rápida e agressiva, consequentemente, se não for detectado e tratado na fase inicial ele pode invadir novos órgãos e tecidos, seja próximo ao local de origem ou não, causando o que chamamos de metástase (COOK, 2011).

Tratando-se do tumor, ele pode ser classificado como: Benigno ou maligno. O tumor benigno geralmente se situa em um único local, tem progressão celular lenta e organizada, bordas definidas e podem apresentar acúmulo de líquido em seu interior. Já o tumor maligno, apresenta todas essas características citadas, mas de forma contrária o que garante a eles resistência aos tratamentos. Sendo assim, são capazes de invadir novos órgãos causando mau funcionamento deles e evoluindo de maneira rápida (INCA, 2011). O câncer de mama trata-se de um tumor maligno que apresenta causa hereditária ou esporádica (SILVA; ROCHA, 2015).

Segundo Kumar *et al.*, (2016), cerca de 12% dos casos da neoplasia mamária são de origem genética devido a herança de genes supressores tumorais mutados. As chances de desenvolver a doença por causa genética aumenta ainda mais quando se tem parentes próximos afetados por este ou outros tipos de câncer, visto que o câncer pode apresentar um traço autossômico dominante. Neste caso, basta uma única mutação para que ocorra perda de função do gene supressor tumoral e, consequentemente, a doença entre em curso. Já em casos que não há histórico familiar, trata-se do câncer de origem esporádica que ocorre em cerca de 90% dos casos de neoplasia mamária que abrange todo o mundo. Deste modo fatores tais como, alterações endócrinas, administração exógena de estrógeno, maus hábitos de vida e tabagismo podem contribuir para o curso da doença (TIEZZI, 2009).

3.2 Sinais e sintomas do câncer de mama

Primeiramente os sinais costumam se manifestar de maneira física em que o próprio paciente percebe, como por exemplo: alteração do formato ou tamanho, saída de líquido de

origem desconhecida, inversão do mamilo, alterações da aréola, linfonodos axilares edemaciados e pele com aspecto enrugado, eruptivo e endurecido que pode ser comparado a uma “casca de laranja”. Ademais, durante o exame clínico é notório observar, na palpação, a presença de uma massa irregular, geralmente, indolor (VIEIRA *et al.*, 2012).

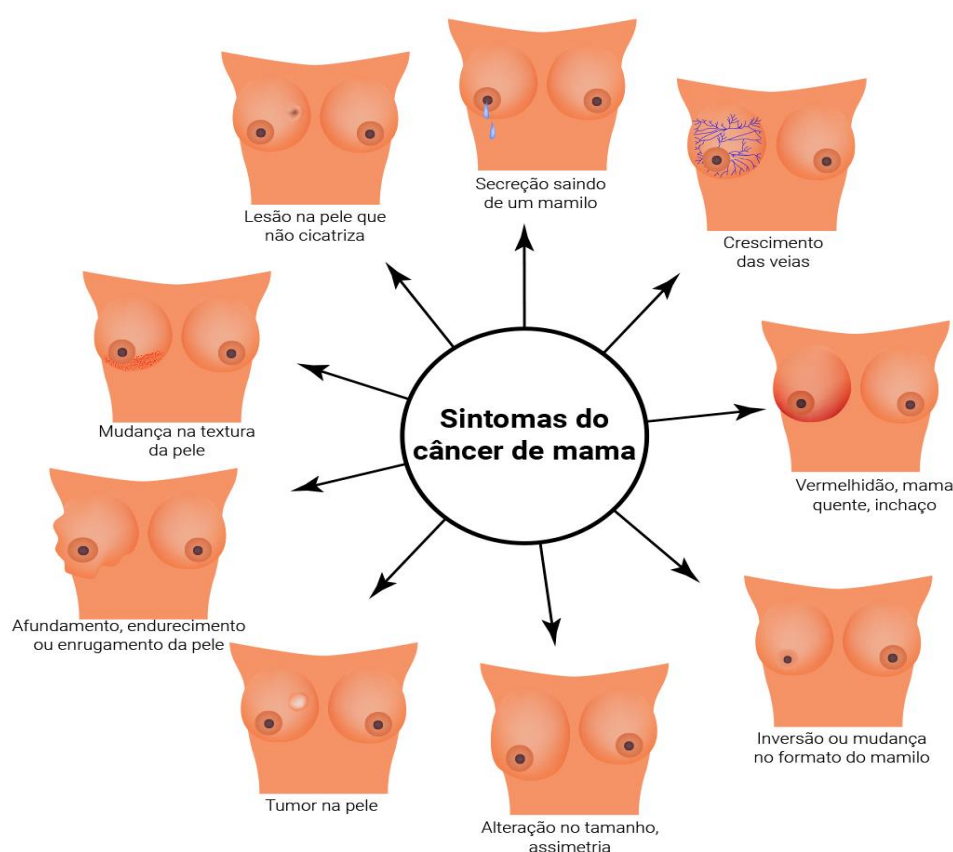


Figura 1: Alterações físicas provocadas pelo câncer de mama.

Fonte: (DISNER; CLINIFEMINA, 2022).

3.3 Métodos diagnósticos

Além de realizar a autoavaliação a fim de pontuar alterações físicas do mamilo, deve-se aplicar o rastreamento através de exames para descartar casos assintomáticos em fase inicial, sendo assim tem-se alguns exames de imagem e moleculares sugeridos para

diagnosticar a neoplasia mamária. São eles: Autoexame de Mama (AEM), Exame Clínico de Mama (ECM), Mamografia e Diagnóstico molecular.

3.3.1 Autoexame de mama

O Autoexame de Mamas (AEM) consiste na autoavaliação em que a própria paciente averiguará a mama através da palpação a fim de localizar possíveis alterações sugestivas de câncer. No entanto, deixou de ser um método indicado pelo Ministério da Saúde, visto que pequenos nódulos que podem se tornar malignos no decorrer dos anos podem não ser localizados e até mesmo por já haver um tumor não palpável instalado que durante o AEM não são detectados o que pode influenciar a paciente a não procurar ajuda médica (MIGOWSKI *et al.*, 2018). Segundo o Ministério da Saúde (2008) o AEM é responsável pela descoberta de mais de 80% dos casos de carcinoma mamário, no entanto ele não pode ser unicamente utilizado como método diagnóstico visto que é um exame de triagem e deve ser associado aos exames clínicos e de imagem para obtenção de um diagnóstico concreto e seguro.

3.3.2 Exame clínico de mama

O Exame Clínico de Mamas (ECM) é um procedimento realizado por profissionais da saúde que possuem treinamento específico e autorização para executá-lo. Normalmente é feito como exame complementar em avaliações ginecológicas, que deve ser realizado em todas as mulheres independentemente da faixa etária, e constitui uma etapa fundamental para rastreamento e indicação de exames complementares (VIEIRA *et al.*, 2012). Em um levantamento feito por Migowski *et al.*, (2018), demonstrou certas inconsistências no ECM, sendo assim não é possível assegurar que o rastreamento feito por ele terá eficácia, visto que em muitos casos pode apresentar resultados de tumores falso-negativo ou falso-positivo gerando inconsistência nos métodos prognósticos a serem preconizados diante de cada resultado.

3.3.3 Mamografia

A mamografia é um dos métodos de diagnóstico por imagem mais utilizado atualmente, sendo considerado “padrão ouro”, pois além de ter baixo custo ele apresenta alta eficiência. Inclusive tem-se a abordagem de vários estudos que comprovam sua eficiência na detecção precoce de tumores pequenos e impalpáveis (*screening*) os quais não podem ser detectados no AEM ou ECM (VIEIRA *et al.*, 2012).

Outros exames por imagem como a ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética não demonstram tantos benefícios para o *screening* de mama assim como a mamografia, mas eles são indicados como exame complementar para permitir a visualização de estruturas ou tecidos adjacentes não observados por esse método. Através de ensaios clínicos é possível demonstrar a efetividade do rastreamento por mamografia, o qual reduziu em 25% os casos de câncer de mama, em virtude disso obtêm-se significativas taxas de redução da mortalidade provocada pela doença (BARCELOS *et al.*, 2020).

Embora a mamografia seja um método com bons índices de sensibilidade (81 a 94%) para diagnóstico da neoplasia mamária, essa métrica é reduzida significativamente (54 a 58%) para mulheres na faixa etária inferior a 40 anos de idade. Visto que nesta jovem-adulta tem-se limitações devido à alta densidade do tecido mamário, alta possibilidade de gestação ou amamentação em curso, próteses ou cirurgias. Por mais que essas limitações não descartem o exame, elas podem exigir um cuidado a mais do mastologista na hora da solicitação médica (VIEIRA *et al.*, 2012).

3.3.4 Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular é feito por meio do sequenciamento do DNA com finalidade de localizar genes mutados que, neste caso, estão relacionados ao desenvolvimento da neoplasia mamária. Através dessa identificação gênica é possível prever a possibilidade de ocorrência da doença ou até mesmo de contribuir na escolha do tratamento mais indicado para o caso. Logo, o diagnóstico molecular possibilita a diferenciação da heterogeneidade do câncer de mama que por mais que aparenta ter características anatomopatológicas semelhantes, apresentam perfis moleculares distintos (DUTRA *et al.*, 2009).

Os resultados obtidos pelo exame molecular quando associado ao histórico familiar e a predisposição genética abordam o verdadeiro risco de desenvolvimento do câncer. Por isso ele é importante para traçar estratégias direcionadas ao caso a fim de reduzir riscos e investigar casos sugestivos de câncer. Alterações em *BRCA1* e *BRCA2*, principais genes relacionados ao

câncer de mama, são identificadas precocemente pelas técnicas moleculares e por isso contribui para a escolha da conduta a ser seguida (LAJUS, 2010).

O órgão norte-americano *Food and Drugs Administration* (FDA) é responsável pela fiscalização e liberação dos testes genômicos, sendo os dois disponíveis para rotina clínica: 1) *Oncotype DX* que avalia 21 genes por reação em cadeia da polimerase em transcrição reversa em tempo real. O resultado da expressão é classificado em baixo risco, intermediário e avançado. 2) *MammaPrint* que avalia a expressão de um total de 70 genes e fornece os resultados sob classificação de alto risco (grande probabilidade de metástase) e baixo risco (baixa probabilidade de metástase) (DELMONICO *et al.*, 2015).

A interpretação dos painéis mutagênicos é classificada como de alta complexibilidade, visto que as variantes podem estar vinculadas a mais de uma doença e, conseqüentemente, ter resultados de significados incertos. Ademais, eles podem ser falsos-positivos, falso-negativo ou indeterminados, por isso devem ser realizados em centros especializados para que haja orientação correta após obtenção do resultado (ABRAHÃO, 2015). Ainda não são testes rotineiros devido ao alto custo e dificuldade de interpretação, mas eles contribuem de maneira significativa para a individualização dos tratamentos, já que facilita a compreensão da função gênica que está prejudicada em decorrência dessa mutação, e para compreensão das recidivas tumorais (DELMONICO *et al.*, 2015).

3.4 Tratamentos

As características biológicas do carcinoma influenciam diretamente na escolha da conduta prognóstica a ser seguida, pois deve-se considerar o tipo molecular, a extensão ou estágio do tumor a fim de tornar os tratamentos mais individualizados e direcionados de acordo com a biologia do tumor (KUMAR *et al.*, 2016). Também é levado em consideração o “status” linfonodal que averiguará as condições do linfonodo sentinela (receptor de células neoplásicas regional). Uma vez que demonstre negatividade no resultado, todos os linfonodos, da mesma cadeia a qual pertencem, estarão negativados. Caso estejam positivados a linfadenectomia costuma ser indicada (VIEIRA *et al.*, 2012).

Existem várias opções prognósticas, como: cirurgia da mama, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, considerada um tipo de quimioterapia. Em muitos casos é realizada uma associação de tratamentos, seja como terapia neoadjuvante feita antes da terapia principal, seja como terapia adjuvante feita após a terapia principal. Inclusive pode-se utilizar

dessas opções terapêuticas tanto de forma isolada como associada para fins curativos ou paliativos (Ministério da Saúde, 2014).

A cirurgia de mama é um dos tratamentos mais utilizados e sua abordagem clínica varia de acordo com o estágio de desenvolvimento do carcinoma. Podem ser classificadas em: conservadoras (retira o tumor e todo tecido afetado preservando o tecido adjacente que esteja saudável) e não conservadoras (que retira todo tecido mamário, pode retirar músculos do peito e fazer o esvaziamento axilar) como é o caso da mastectomia radical modificada, uma das técnicas de mastectomia mais realizada na qual é feita a retirada total da mama acometida junto ao esvaziamento axilar de linfonodos (Ministério da Saúde, 2014).

Segundo Camargo (2015) a radioterapia é muito utilizada no tratamento do câncer de mama, pois utiliza raios de alta energia que são capazes de atingir as células cancerígenas e destruí-las, bloqueando assim a replicação celular e disseminação. É indicada como tratamento adjuvante pós cirurgia conservadora ou pós mastectomia. Já a quimioterapia consiste no uso de medicamentos via intramuscular, endovenosa ou oral que tem ação antineoplásicas. São utilizadas com um intervalo estabelecido pelo médico oncologista e possuem as seguintes finalidades: neoadjuvante, adjuvante, curativa, de controle temporário ou paliativa. Inclusive a hormonioterapia é um tipo de tratamento que utiliza inibidores hormonais artificiais para tratar os tumores hormônio-dependentes (INCA, 2011).

3.5 Principais genes relacionados ao carcinoma mamário

3.5.1 Genes *BRCA1* e *BRCA2*

BRCA1 e *BRCA2* (*Breast cancer* 1 e 2) são genes supressores tumorais que codificam proteínas com função de reparo do DNA. Estes genes estão diretamente relacionados à herança genética do carcinoma mamário, logo indivíduos com mutação em um ou nos dois genes possuem maior susceptibilidade de desenvolver o câncer de mama no decorrer da vida, independentemente da idade. Isso ocorre pelo fato de já terem adquirido mutações germinativas que acarretará uma maior susceptibilidade e, conseqüentemente, necessitarem de poucas alterações somáticas para transformar uma célula saudável em neoplásica (LAJUS, 2010).

De acordo com um levantamento de dados feito por Pereira (2020), pacientes com mutações em *BRCA1/2* possuem um risco de 41 a 90% de desenvolver a neoplasia mamária

conforme características moleculares dos genes alterados. Ambos os genes estão relacionados ao desenvolvimento de carcinoma ovariano sendo que *BRCA1* apresenta risco mais elevado (20 a 40%) e *BRCA2* com um risco menor (10 a 20%). Vale ressaltar que há probabilidade de carcinoma mamário em homens, mas com uma menor incidência que varia em torno de 1% quando comparado aos casos femininos (KUMAR *et al.*, 2016).

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* encontram-se nos cromossomos 17q21 e 13q12.3, respectivamente, e são responsáveis por 80 a 90% dos casos de câncer de mama hereditário (Figura 2) (BORGES-OSÓRIO; ROBINSONS, 2013). Mutações nesses genes possuem características de origem germinativa e padrão de transmissão autossômico dominante, conforme classificação mendeliana, por isso indivíduos com histórico familiar da doença têm maiores chances de desenvolvê-la. Em decorrência dessas mutações, esses genes afunacionais não acionam o sistema de reparo, não conseguem controlar o ciclo celular, não induzem apoptose das células, logo gera um efeito carcinogênico (COELHO *et al.*, 2018).

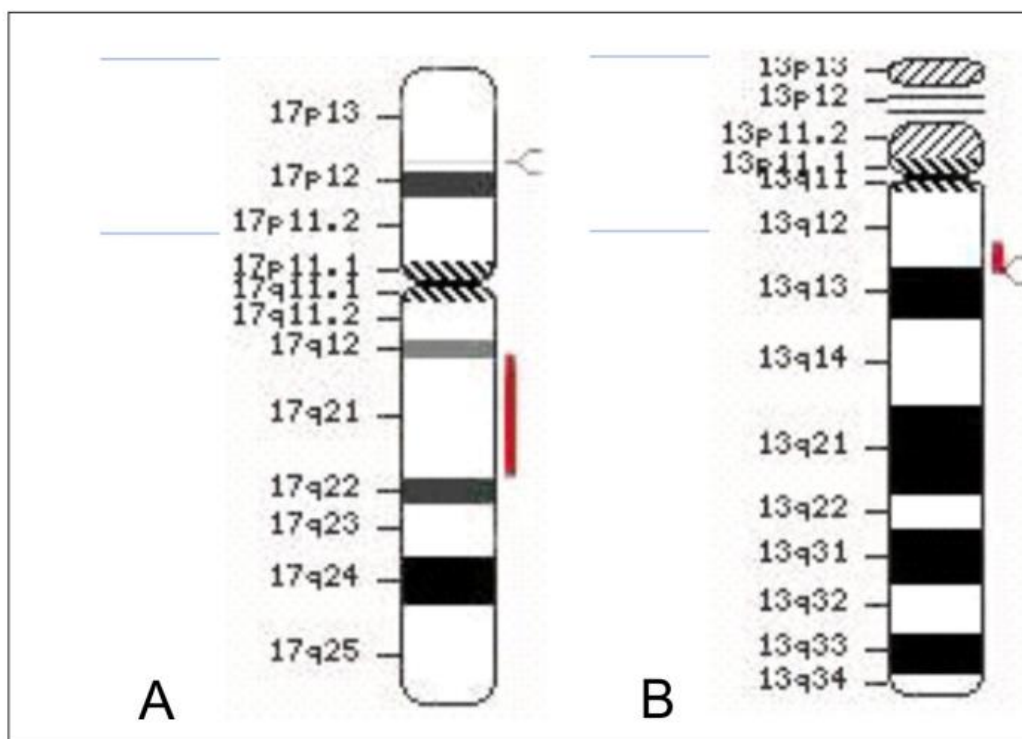


Figura 2: (A) Localização do gene *BRCA1* e (B) Localização do gene *BRCA2*

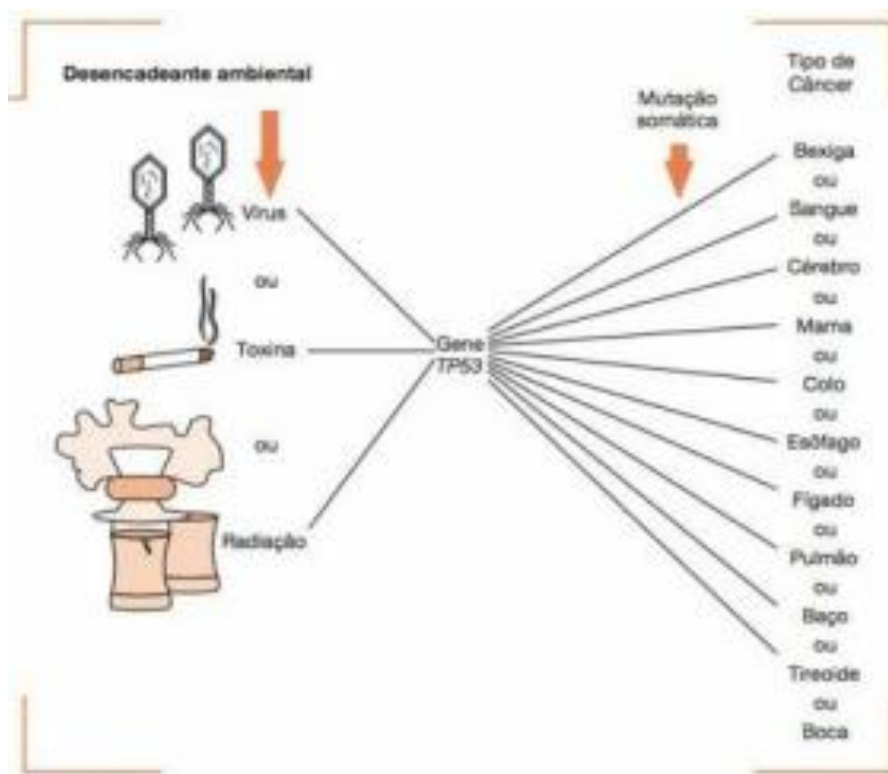
Fonte: (RIBEIRO *et al.*, 2015)

3.5.2 Gene *TP53*

TP53 é um gene supressor tumoral que codifica a proteína p53, é um gene classificado como de alta penetrância e é reconhecido como “guardião do genoma” devido sua importância para manter a integridade dele. Caso ocorra um erro e esse reparo não seja feito o gene induz a apoptose celular a fim de conter tal dano. Se de alguma forma a função de *TP53* estiver prejudicada, há grandes chances das células mutadas passarem pela transcrição despercebidas e, assim, continuar a propagação destas células alteradas. (BORGES-OSÓRIO; ROBINSONS, 2013).

As mutações gênicas que ocorrem em *TP53* alteram os nucleotídeos fazendo com que ocorra uma expressão diferente dos aminoácidos que, em condições normais, seriam esperados (DINIZ, 2013). Conforme uma abordagem relatada por Pezzini *et al.*, (2023), à diferentes tipos de mutações encontradas no gene *TP53*, sendo elas do tipo: mutações de ponto, variações no número de cópias e inserção/deleção. Dentre 822 casos de mutações patogênicas encontradas em *TP53*, 298 casos são do tipo deleção onde uma ou mais bases de nucleotídeos são “deletados” do DNA, comprometendo então a ordem de leitura da proteína durante a transcrição e replicação (Figura 3) (MURAD, 2020).

Figura 3: tipos de câncer interligados ao gene *TP53*.



Fonte: (BORGES-OSÓRIO; ROBINSONS, 2013)

Quando mutado, o gene *TP53* pode ser transmitido aos descendentes e pode causar uma variedade de tumores, sendo que o câncer de mama é um dos mais prevalentes. A mutação germinativa de *TP53* pode implicar no desenvolvimento neoplásico em pessoas jovens apresentando múltiplos tumores em um ou mais órgãos (BORGES-OSÓRIO; ROBINSONS, 2013). Conforme uma abordagem realizada por Pereira (2020), foi encontrado mutação em *TP53* em 6% das mulheres com neoplasia mamária antes dos 31 anos. Sendo assim, casos não relacionados a *BRCA1/2* devem ser testados para *TP53* visto que os impactos neste gene podem aumentar a incidência de carcinoma mamário em pessoas jovens, associando-as a um prognóstico ruim.

3.5.3 Gene *CHEK2*

O *CHEK2* é um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 22q12.1 que, diferente dos demais genes citados anteriormente, é classificado como de penetrância moderada, ou seja, portadores de mutação em *CHEK2* possuem chance moderada de desenvolver neoplasia mamária ao longo da vida (FELIX, 2014). Mutações em *CHEK2* interferem diretamente no reparo do DNA, consequentemente, mutações deste gene podem

ser passadas de geração em geração. Os descendentes que adquirirem o gene *CHEK2* mutado podem ter 20% de chances de desenvolver o carcinoma mamário (PEREIRA, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As primeiras manifestações clínicas da doença costumam ser percebidas pelo indivíduo durante a autoavaliação, ou pelo profissional de saúde durante o exame clínico. No entanto, o diagnóstico não deve ser pautado somente nestes dois métodos, visto que são exames utilizados como triagem e não estabelecem diagnósticos concretos. Para isso, faz-se necessário a utilização do padrão ouro de diagnóstico que é a mamografia.

Por outro lado, o exame molecular é fundamental para identificar as variações genéticas existentes em cada paciente. Por mais que o carcinoma mamário apresenta características anatomopatológicas semelhantes, os perfis gênicos mostram variações nos genes afetados. Refletindo assim, características genéticas individuais que quando localizadas, podem garantir um tratamento mais direcionado e eficaz pelo fato de haver uma melhor compreensão da função gênica que está comprometida e pelo fato de haver uma melhor orientação ao paciente quanto a agressividade tumoral ou chances de recidiva pós-tratamento.

Embora os exames genéticos apresentem grande eficácia para avaliação de susceptibilidade clínica, prevenção, diagnóstico e tratamento não só do câncer de mama como de qualquer outra doença de origem genética, ainda se tem pouco conhecimento por parte da população quanto à sua existência e benefícios. Isso ocorre pelo fato de que, geralmente, não são solicitados pelos profissionais da saúde devido ao alto custo e pela dificuldade dos profissionais de saúde em interpretar os resultados dos perfis multigênicos.

Durante a pesquisa, observou-se uma maior correlação do câncer de mama com mutações em *BRCA1* e *BRCA2*. Quando mutadas e transmitidas hereditariamente, apresentam maior chance de desenvolvimento do carcinoma mamário ao longo da vida. Por outro lado, mutações no *TP53* estão associadas a uma maior agressividade tumoral e metastática e a incidência precoce da doença, geralmente na fase juvenil. Por essa mutação ser percebida em tumores diversificados, quando afetado ele propicia prognósticos ruins. Por fim, mutações em *CHEK2* por mais que esteja presente em alguns casos da doença, ela possui uma classificação diferente dos demais genes citados anteriormente. Sendo assim, *CHEK2* não apresenta gravidade tão significativa quanto os outros, visto que os portadores dessa mutação terão baixos índices de desenvolver a doença ao longo da vida. Para isso seria necessário maiores

estímulos ambientais, para aumentar a susceptibilidade clínica em ativar o gene mutado, quando comparada aos demais.

De modo geral, o carcinoma mamário representa um problema de saúde pública cada vez mais comum na população brasileira, que muitas vezes é descoberto já em um nível avançado da doença. Consequentemente, reflete no prognóstico e na resposta do paciente ao tratamento. Por isso, faz-se necessário que pacientes com histórico de câncer de mama hereditário tenham orientação quanto aos seus padrões de predisposição genética, a fim de tomarem consciência sobre a susceptibilidade clínica da doença e adotarem medidas preventivas cabíveis conforme os resultados. No caso de pacientes com doença em curso, o conhecimento do perfil gênico é fundamental para traçar tratamentos individualizados e transmitir orientações clínicas concretas.

REFERÊNCIAS

ABRAHÃO, K. S. fatores prognósticos em mulheres jovens com câncer de mama. 2015. 89 p. Dissertação - **Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva**, Rio de Janeiro, 2015.

BARCELOS, M. R. B. Diretrizes de rastreamento do câncer de mama com práticas personalizadas e baseadas em risco: estamos preparados? **Revista Feminina**, v. 48, n. 11, 2020.

BORGES-OSÓRIO, M. R L.; ROBINSON, W. M. Genética humana. **Grupo A**, 2013. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788565852906/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

CAMARGO, R. Radioterapia e Medicina Nuclear - Conceitos, Instrumentação, Protocolos, Tipos De Exames e Tratamentos. **Editora Saraiva**, 2015. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536521336/>. Acesso em: 11 nov. 2023.

CHURPEK, J. E. et al. Inherited predisposition to breast cancer among African American women. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 149, n. 1, p. 31–39, 27 jan. 2015.

COELHO, A. S. et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 1, 2018.

COOK, L. M.; HURST, D. R.; WELCH, D. R. Metastasis suppressors and the tumor microenvironment. **Seminars in Cancer Biology**, v. 21, n. 2, p. 113–122, abr. 2011.

DINIZ, Telma Augusta. Mecanismos neoplásicos –entendendo o câncer. 2013. 21 p. In: PARANÁ. Secretaria de Estado da Educação. Os desafios da Escola Pública Paranaense na

perspectiva do professor PDE. **Produções Didático-pedagógicas. Cadernos PDE. Maringá:** Universidade Estadual de Maringá, 2013. Vol. 2. p. 1-21.

DISNER, E.; CLINIFEMINA. **Tudo que você precisa saber sobre câncer de mama.** Disponível em: <<https://clinifemina.com.br/tudo-que-voce-precisa-saber-sobre-cancer-de-mama/>>.

DELMONICO, L.; ALVES, G.; DO AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 0, 31 ago. 2015.

DUTRA, M. C. et al. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 2, fev. 2009.

FELIX, G. E. S. Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário. Dissertação (Mestrado) – **Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz**, Salvador, 2014.

GIL, A. C. (2008). **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6ª ed. Editora Atlas SA.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. Rio de Janeiro: **Ministério da saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA)**, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 1 nov. 2023.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de mama. Rio de Janeiro: **Ministério da saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>. Acesso em: 1 nov. 2023.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. Fisiopatologia da doença. Porto Alegre: **AMGH editora Ltda: Grupo A**, 2015.

KUMAR, V. *et al.* **Robbins e Cotran - Patologia - bases patológicas das doenças**. 9.ed. 1440p. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LAJUS, T. B. P. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 3, p. 252, 1 jan. 2010.

LUFIEGO, C. avaliação psicológica pré e pós-cirúrgica em pacientes mastectomizadas submetidas a procedimento reconstrutivo de mama. Dissertação. **Pontifícia Universidade Católica (PUC)**. Rio Grande do Sul. 2022.

MIGOWSKI, A. et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 6, 21 jun. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ações de enfermagem para o controle do câncer. 3ª ed. Rio de

Janeiro: **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**.; 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília DF: **Ministério da Saúde**, 2014. 356 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 29 out. 2023.

MURAD, A. **Onconews - Como classificamos as mutações gênicas?** Disponível em: <https://www.onconews.com.br/site/atualizacao-cientifica/drops-de-genomica/como-classificamos-as-mutacoes-genicas-2.html>. Acesso em: 25 jun. 2024.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet. **United States government**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-are-brca1-and-brca2>. Acesso em: 5 ago. 2023.

PEREIRA D. P. Avaliação de painel multigenes em mulheres brasileiras com câncer de mama. São Paulo; **Fundação Antônio Prudente**; 2020.

PEZZINI MARTINS, A.; KIESLING CASALI, A.; APARECIDA SILVA MARTINS, A. Mutações no gene TP53 e suas implicações em processos de tumorigênese. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 6304–6321, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n5p6304-6321. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1100>. Acesso em: 25 jun. 2024.

RIBEIRO, B. *et al.* Genes BRCA nas neoplasias mamárias BRCA in breast neoplasms. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, v. 12, n. 3, p. 2317–4404, 2015.

SILVA, André Vallejo da; CASALI-DA-ROCHA, Jose Claudio. **Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?** Revista Brasileira de Mastologia, v. 24, n. 3, p. 82-87, 2015. DOI: 10.5327/Z201400030005RBM.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G.; BRUNNER E SUDDARTH Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 10ª ed. Vol 3. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA (SBCO). Como é o diagnóstico do câncer de mama? **SBCO**. Disponível em: <https://sbco.org.br/como-e-o-diagnostico-do-cancer-de-mama/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

TIEZZI, D. G. Epidemiologia do câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 5, p. 213–215, maio 2009.

VIEIRA, C.S., et al. Oncologia Básica. Teresina, PI: **Fundação Quixote**, 2012.