Pesquisa e Ações em Saúde Pública

Edição XXVIII

Capítulo 03

MUTAÇÕES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO CÂNCER DE MAMA MASCULINO

GRAZIELLY ARAÚJO BARBOSA[1]
ANNA CLARA DOS SANTOS ARAÚJO[1]
RITA DE KASSIA DOS SANTOS NASCIMENTO[1]
TACYANA PIRES DE CARVALHO COSTA[2]

[1]Discente – Acadêmica de Biomedicina do Centro Universitário Uninovafapi.

[2]Docente – Curso de Biomedicina do Centro Universitário Uninovafapi.

Palavras-chave: *Mutações Genéticas; Câncer de Mama Masculino; Diagnóstico Tardio.*

DOI 10.59290/ 0215021611

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer de mama caracteriza-se pelo crescimento desordenado e progressivo das células do tecido mamário, resultando na formação de tumores com potencial invasivo e metastático. Embora seja amplamente reconhecida como uma neoplasia que acomete, em sua maioria, mulheres, aproximadamente 1% dos casos ocorrem em homens, configurando uma condição rara, porém de grande relevância clínica e científica (SALOMON *et al.*, 2015). A baixa incidência contribui para a invisibilidade da doença na população masculina, o que impacta diretamente o diagnóstico precoce e o manejo adequado.

Clinicamente, o câncer de mama masculino manifesta-se, na maioria das vezes, como uma massa subareolar central, firme e indolor, geralmente identificada pelo próprio paciente. Em parte dos casos, podem estar associados sinais como retração ou inversão do mamilo, espessamento cutâneo, formação de crostas, ulceração e secreção mamilar, que pode apresentar aspecto seroso ou sanguinolento. Do ponto de vista histopatológico, a neoplasia é predominantemente classificada como carcinoma de origem epitelial, sendo o carcinoma ductal infiltrante (ou invasivo) o subtipo mais frequente, podendo ou não estar associado a outras alterações etiológicas (SILVA; FIGUEIROA; MENEZES, 2022).

Apesar de sua raridade, o câncer de mama masculino impõe desafios específicos relacionados ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico, exigindo uma abordagem individualizada para melhores desfechos. Entretanto, observa-se uma escassez significativa de estudos direcionados exclusivamente a essa população. Como consequência, grande parte do conhecimento disponível é baseada na extrapolação de dados provenientes de pesquisas sobre o câncer de mama feminino, o que limita a compreensão das particularidades biológicas, genéticas e clínicas da doença em homens e pode resultar em interpretações imprecisas (WHITE *et al.*, 2011).

Evidências epidemiológicas indicam que, entre o final do século XX e o início do século XXI, houve um aumento gradual na incidência do câncer de mama masculino. Dados do programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) demonstram que a taxa de incidência passou de 0,85 casos por 100.000 homens em 1975 para 1,43 casos por 100.000 homens em 2011. Embora os números absolutos permaneçam baixos, o crescimento observado é significativo e reforça a necessidade de maior atenção à doença e à identificação de fatores associados ao seu desenvolvimento (GIORDANO, 2018).

Entre os principais fatores de risco para o câncer de mama em homens destacam-se a idade avançada, síndrome de Klinefelter o histórico familiar da doença, a presença de mutações genéticas — especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2 — e a exposição prolongada a níveis elevados de estrogênios. Nesse contexto, as alterações genéticas assumem papel central na compreensão da fisiopatologia do câncer de mama masculino, influenciando tanto a suscetibilidade ao desenvolvimento tumoral quanto o comportamento biológico da neoplasia.

No cenário brasileiro, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que, no ano de 2020, foram registrados mais de 200 óbitos por câncer de mama masculino. A mortalidade está diretamente relacionada a fatores como idade do paciente, tamanho tumoral, expressão dos receptores hormonais e, sobretudo, ao estágio da doença no momento do diagnóstico. Uma característica marcante dessa neoplasia em homens é o diagnóstico tardio, frequentemente realizado em estágios mais avançados quando comparado ao câncer de

mama feminino. Esse atraso decorre, em grande parte, da baixa conscientização sobre a possibilidade de ocorrência da doença em indivíduos do sexo masculino e da demora na busca por atendimento médico diante dos sinais iniciais, o que dificulta o diagnóstico precoce e favorece a progressão tumoral.

Nesse sentido, as ações de controle do câncer de mama devem ser continuamente monitoradas e avaliadas, com o objetivo de identificar avanços, desafios e limitações na organização da linha de cuidado. Os sistemas de informação do Sistema Único de Saúde (SUS), aliados a pesquisas epidemiológicas de abrangência nacional, constituem ferramentas essenciais para a produção de dados que subsidiem estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento dessa neoplasia.

Diante desse contexto, o presente capítulo tem como objetivo analisar as principais mutações genéticas associadas ao câncer de mama masculino, com ênfase nos genes BRCA1 e BRCA2, bem como em outros genes envolvidos na predisposição hereditária à doença. Além disso, busca-se discutir a relevância clínica dessas alterações genéticas, suas implicações no diagnóstico, no manejo terapêutico e na formulação de estratégias de rastreamento e prevenção voltadas à população masculina.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com triagem sistematizada ,realizada no período de outubro de 2025 até janeiro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico, com o objetivo de reunir evidências científicas relacionadas às mutações genéticas associadas ao câncer de mama masculino e suas implicações clínicas.

Foram utilizados os descritores “câncer de mama em homens”, “neoplasia mamária em homens”, “mutações BRCA1 e BRCA2” e outros relacionados a câncer de mama no sexo masculino. Desta busca foram encontrados 19 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Em seguida, realizou-se a triagem por meio da leitura de títulos e resumos, aplicando-se critérios de elegibilidade previamente definidos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, espanhol e inglês; publicados no período de 2008 a 2025 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos sem acesso completo e publicações sem relação direta com a temática proposta.

A avaliação metodológica foi realizada por meio de leitura crítica orientada pelos checklists do Joanna Briggs Institute (JBI), considerando clareza dos objetivos, coerência metodológica, apresentação dos resultados e consistência das conclusões.

Após os critérios de seleção, restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura integral para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando diagnóstico, tratamento, mortalidade e implicações clínicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estimativa da incidência e mortalidade do câncer de mama masculino (CAMM) apresenta limitações importantes, uma vez que os dados epidemiológicos oficiais, especialmente aqueles disponibilizados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), concentram-se majoritariamente no risco e na ocorrência da doença em mulheres. Essa lacuna dificulta a quantificação precisa dos casos masculinos e compromete análises mais aprofundadas sobre sua distribuição e impacto no território nacional.

Ainda assim, os dados analisados nesta pesquisa indicam que, embora os óbitos por câncer de mama em homens ocorram em número absoluto inferior quando comparados ao sexo feminino, há uma distribuição regional assimétrica no Brasil. Observa-se maior concentração da mortalidade na Região Sudeste, responsável por aproximadamente 47,4% dos óbitos registrados, o que pode refletir tanto a maior densidade populacional quanto desigualdades no acesso ao diagnóstico e aos serviços especializados de saúde. Esse padrão regional reforça a necessidade de estratégias de vigilância epidemiológica mais sensíveis à população masculina (SANTOS *et al.*, 2022).

No que se refere à etiologia do câncer de mama masculino, os estudos analisados convergem ao demonstrar o papel central das mutações genéticas no desenvolvimento da doença. Dentre elas, a mutação no gene BRCA2 destaca-se como a mais frequentemente associada ao CAMM, conferindo um aumento significativo do risco quando comparada à mutação no gene BRCA1, cuja prevalência é consideravelmente menor nessa população. Estima-se que entre 4% e 16% dos homens diagnosticados com câncer de mama sejam portadores de mutações no BRCA2, enquanto apenas 0% a 4% apresentam alterações no BRCA1. Ambos os genes atuam como supressores tumorais, desempenhando papel fundamental no reparo do DNA por recombinação homóloga, e sua inativação contribui para a instabilidade genômica e a carcinogênese (FERZOCO; RUDDY, 2016).

Além das mutações em BRCA, a literatura aponta a influência de outros fatores genéticos e hereditários no risco de desenvolvimento do CAMM. Estudos indicam que homens negros apresentam maior probabilidade de desenvolver câncer de mama quando comparados a homens brancos não hispânicos, sugerindo a interação entre fatores genéticos, hormonais e socioambientais. Ademais, alterações em outros genes envolvidos na resposta ao dano ao DNA, como CHEK2, ATM, TP53 e PALB2, têm sido identificadas em painéis multigênicos como contribuintes relevantes para o aumento do risco da doença (SILVA; SOUZA, 2022).

Portadores dessas mutações apresentam maior probabilidade de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos, bem como maior predisposição a neoplasias associadas, incluindo câncer de próstata, pâncreas e tumores hematológicos. Os fatores hormonais também se destacam de forma consistente nos achados da literatura. Desequilíbrios nos níveis de estrogênio, testosterona e prolactina estão diretamente associados ao aumento do risco de câncer de mama em homens. O uso de estrogênio exógeno, como em terapias hormonais para o tratamento do câncer de próstata ou em pessoas transgênero, tem sido relacionado a maior incidência da doença, inclusive com relatos de tumores bilaterais (SALOMON *et al.*, 2015).

A obesidade configura-se como um fator de risco relevante, sobretudo por promover o hiperestrogenismo masculino. Esse processo ocorre devido à conversão periférica de andrógenos em estrogênios no tecido adiposo, mecanismo que contribui para o estímulo proliferativo das células mamárias. No perfil molecular dos tumores, observa-se elevada positividade para receptores hormonais de estrogênio e progesterona, enquanto cerca de 10% a 15% dos casos apresentam superexpressão do receptor HER2. Essas características influenciam diretamente a escolha terapêutica e o prognóstico dos pacientes (AZEVEDO, 2018).

Outro fator de destaque é a Síndrome de Klinefelter, condição genética caracterizada por disgenesia testicular, ginecomastia, baixos níveis de testosterona e aumento relativo da estimulação estrogênica. Homens portadores dessa síndrome apresentam risco de 20 a 50

vezes maior de desenvolver câncer de mama quando comparados à população masculina geral, evidenciando a forte relação entre alterações hormonais e carcinogênese mamária (SALOMON *et al.*, 2015).

A história familiar também exerce impacto significativo no risco da doença. Estima-se que cerca de 15% a 20% dos homens com câncer de mama relatem casos de câncer de mama ou ovário em familiares de primeiro grau, o que pode elevar o risco individual em até três vezes. Estudos demonstram que a presença de um irmão ou de um dos pais afetado, independentemente do sexo, aumenta o risco de câncer de mama tanto em homens quanto em mulheres da mesma família (BEVIER *et al.*, 2012; SILVA; SOUZA, 2022).

Diagnóstico

O câncer de mama masculino manifesta-se, predominantemente, como uma massa firme e indolor na região mamária. Sinais como retração ou inversão do mamilo, espessamento cutâneo, formação de crostas e ulceração estão presentes em aproximadamente um terço dos pacientes. A secreção mamilar ocorre em cerca de 14% dos casos, podendo apresentar aspecto seroso ou sanguinolento. Na maioria das situações, o nódulo mamário constitui o primeiro sinal clínico, identificado pelo próprio paciente e responsável pela busca por atendimento médico.

Os métodos diagnósticos utilizados são semelhantes aos empregados no câncer de mama feminino. A mamografia permanece como exame inicial, apresentando sensibilidade e especificidade aproximadas de 92% e 90%, respectivamente (SALOMON *et al.*, 2015). Em casos de achados inconclusivos ou quando as lesões não são adequadamente visualizadas, recomenda-se a complementação com ultrassonografia mamária. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de biópsia, sendo a biópsia com agulha grossa (*core biopsy*) preferida na maioria dos casos, por permitir avaliação histológica mais precisa e caracterização da invasão tumoral (BRASIL, 2012; SILVA *et al.*, 2008).

Tratamento

As estratégias terapêuticas para o câncer de mama masculino seguem princípios semelhantes aos adotados no tratamento do câncer de mama feminino, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal, de acordo com o estágio da doença e suas características biológicas. A cirurgia constitui a base do tratamento, sendo a mastectomia o procedimento mais frequentemente realizado, muitas vezes associada à dissecção dos linfonodos axilares.

Em casos com axila clinicamente negativa, pode-se optar pela pesquisa do linfonodo sentinela; já na presença de comprometimento linfonodal, recomenda-se o esvaziamento axilar. A mastectomia radical modificada é amplamente empregada, sobretudo em função do diagnóstico tardio, comum nessa população. O tratamento adjuvante, incluindo radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, é utilizado com o objetivo de reduzir a recorrência e melhorar a sobrevida (AZEVEDO, 2018).

A radioterapia é indicada principalmente em tumores maiores que 5 cm, presença de comprometimento linfonodal, margens cirúrgicas positivas ou invasão de pele, mamilo ou músculo. A quimioterapia, por sua vez, pode ser administrada de forma neoadjuvante ou adjuvante, utilizando esquemas semelhantes aos empregados no câncer de mama feminino, embora esteja associada a efeitos adversos significativos.

A terapia hormonal assume papel central no manejo do CAMM, uma vez que aproximada-

mente 90% dos tumores apresentam receptores hormonais positivos. Inibidores da aromatase, como letrozol, anastrozol e exemestano, são amplamente utilizados, atuando na redução da conversão periférica de andrógenos em estrogênios. Apesar dos efeitos colaterais, como fogachos, alterações na libido e ganho de peso, essa abordagem tende a apresentar melhor tolerabilidade quando comparada à quimioterapia (AZEVEDO, 2018).

Mortalidade e Implicações Clínicas

A mortalidade associada ao câncer de mama masculino está fortemente relacionada ao estágio da doença no momento do diagnóstico, além de fatores como idade, tamanho tumoral e expressão dos receptores hormonais. O diagnóstico tardio permanece uma característica marcante dessa neoplasia, decorrente da baixa conscientização da população masculina e da ausência de programas de rastreamento específicos.

Os resultados reforçam que a falta de reconhecimento precoce dos sinais clínicos e a limitada investigação genética em indivíduos de risco contribuem para piores desfechos clínicos e redução da sobrevida. Nesse contexto, a ampliação das pesquisas voltadas ao câncer de mama masculino é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado, contribuindo para a redução da mortalidade e para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

CONCLUSÃO

O estudo do câncer de mama masculino revela uma patologia que, embora estatisticamente rara, carrega uma densidade biológica e psicossocial que não permite mais a negligência. Os dados reforçam que a origem da doença está profundamente ancorada em um perfil genético específico, no qual as mutações no gene BRCA2 deixam de ser meros achados laboratoriais para se tornarem os principais biomarcadores de risco hereditário. Somada a essa herança, a complexa dinâmica hormonal, marcada pelo hiperestrogenismo e por condições como a Síndrome de Klinefelter, confirma que o terreno endócrino masculino possui particularidades que moldam a carcinogênese de forma distinta da feminina.

O intervalo de tempo entre os primeiros sinais e o diagnóstico definitivo surge como o ponto mais crítico e preocupante desta análise. É evidente que a descoberta da doença em estágios avançados não é apenas uma fatalidade biológica, mas o reflexo de um silêncio cultural e da falta de protocolos que acolham o homem na mastologia. Enquanto a medicina ainda precisar "emprestar" condutas do tratamento feminino por falta de ensaios clínicos voltados aos homens, estaremos lidando com uma lacuna de conhecimento que ignora as especificidades farmacogenômicas e a própria dignidade do cuidado personalizado.

Dessa forma, mudar o desfecho dessa neoplasia exige mais do que tecnologia; requer uma quebra de paradigma que leve a vigilância genética para dentro do consultório comum. O encaminhamento precoce de pacientes com histórico familiar para aconselhamento e testes moleculares deve se tornar uma regra, e não uma exceção tardia. Somente através da desconstrução do estigma, aliada à capacitação rigorosa das equipes de saúde, será possível retirar o câncer de mama masculino da invisibilidade. O desafio final é garantir que o diagnóstico deixe de ser um veredito tardio e passe a ser uma janela de oportunidade real para a cura e para a preservação da vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, L. C. Câncer de mama masculino: uma revisão de literatura. 2018. Monografia (Graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos, Brasília, 2018.

BEVIER, M.; SUNDQUIST, K.; HEMMINKI, K. Risk of breast cancer in families of multiple affected women and men. Breast Cancer Research and Treatment, v. 132, n. 2, p. 723–728, 2012. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-011-1915-2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle do câncer de mama. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

FERZOCO, R. M.; RUDDY, K. J. The epidemiology of male breast cancer. Current Oncology Reports, v. 18, n. 1, p. 1, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-015-0487-4

GIORDANO, S. H. Breast cancer in men. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 24, p. 2311–2320, 2018. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1707939.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Dados e números sobre câncer de mama masculino. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

SALOMON, M. F. B.; *et al.* Câncer de mama no homem. Revista Brasileira de Mastologia, v. 25, n. 4, p. 141–145, 2015. DOI: https://doi.org/10.5327/Z201500040005RBM.

SANTOS, J. G. S.; *et al*. Epidemiologia do câncer de mama em indivíduo masculino no Brasil. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 10, e11025, 2022. DOI: https://doi.org/10.25248/reas.e11025.2022.

SILVA, B. B.; FIGUEIROA, M. N.; MENEZES, M. L. N. Câncer de mama masculino: um estudo de caso. Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde, v. 7, p. 1, 2022.

SILVA, P. H.; SOUZA, R. T. Fatores genéticos e ambientais no câncer de mama masculino. Jornal Brasileiro de Genética, v. 14, p. 45, 2022.

SILVA, R. P.; *et al.* Diagnóstico histopatológico de lesões mamárias masculinas. Revista de Patologia Clínica, v. 44, p. 112, 2008.

WHITE, J.; *et al*. Male breast carcinoma: increased awareness needed. Breast Cancer Research, v. 13, n. 2, p. 219, 2011. DOI: https://doi.org/10.1186/bcr2930.