



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO BIOMEDICINA**

**RAÍSSA RIBEIRO LEMOS**

**RELAÇÃO DE FATORES GENÉTICOS NO  
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA  
MASCULINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR – BA**

**2021**

**RAÍSSA RIBEIRO LEMOS**

**RELAÇÃO DE FATORES GENÉTICOS NO  
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA  
MASCULINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como  
parte dos requisitos para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dra. Luciane Amorim Santos.

**SALVADOR – BA**

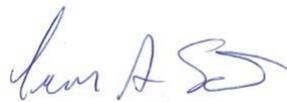
**2021**

**RAÍSSA RIBEIRO LEMOS**

**RELAÇÃO DE FATORES GENÉTICOS NO DESENVOLVIMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA MASCULINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, 25 de novembro 2021.



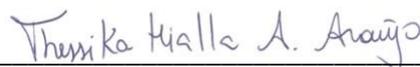
---

Prof. Dra. Luciane Amorim Santos  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)



---

Prof. Dra. Cinthia Vila Nova Santana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)



---

Prof. Dra. Thessika Hialla Almeida Araújo  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

*Dedico esse trabalho aos meus pais Cristiane Vilas-Boas Ribeiro  
Fonseca, Humberto Carlos Souza Fonseca e João Luiz Lemos  
Rosa, e para toda a minha família.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, por ter me dado coragem, força, determinação e saúde para conseguir chegar até aqui e realizar esse sonho.

Aos meus pais Cristiane, Beto e Lemos por todo amor e apoio, por acreditarem em mim e por tudo o que fizeram para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje. A todos os familiares que estiveram comigo nessa longa trajetória, sem vocês não seria possível nada do que estou vivendo.

Agradeço à professora Dra. Luciane Amorim, por aceitar ser minha orientadora e por todo ensinamento, dedicação, paciência e atenção, com certeza a senhora foi imprescindível.

A todos os professores que passaram por mim e deixaram um ensinamento, que tornaram mais leve essa caminhada e que contribuíram para a realização da tão sonhada graduação.

Ao professor Sidney Santana e à família PET Biomedicina, principalmente a todos os amigos que construí ao longo desses anos, vocês me ensinaram e ajudaram no meu desenvolvimento acadêmico e pessoal e, com toda certeza, se me sinto pronta hoje para a vida profissional, devo a vocês também.

Aos meus amigos, que entenderam e aceitaram quando eu precisei me ausentar por conta da graduação, principalmente aos que, nessa reta final, me deram força e encorajaram a continuar.

Um agradecimento especial aos amigos Lucas Hymer e Bruna Tanajura gratidão pela paciência e por me darem força, aos meus eternos “SÓ TRABALHO” e “MARKETING

LAIGE”, à minha estrelinha Juliana Celina, que fez parte desse sonho e eu só consigo ser grata por tudo o que vivemos.

## SUMÁRIO

- 1. Artigo Científico.....08**
- 2. Proposta de Submissão.....28**

## 1. Artigo Científico

### **Relação De Fatores Genéticos No Desenvolvimento Do Câncer De Mama Masculino: Uma Revisão Sistemática**

### **Relationship Of Genetic Factors In The Development Of Male Breast Cancer: A Systematic Review**

### **Relación De Factores Genéticos En El Desarrollo Del Cáncer De Mama Masculino: Una Revisión Sistemática**

Raíssa Ribeiro Lemos<sup>1</sup>, Luciane Amorim Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador (BA), Brasil

<sup>1</sup>raissalemos18.1@bahiana.edu.br

<sup>2</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador (BA), Brasil

<sup>2</sup>lucianeamorim@bahiana.edu.br

Orcid iD:

Raíssa Ribeiro Lemos: <https://orcid.org/0000-0002-8062-2293>

Luciane Amorim Santos: <https://orcid.org/0000-0003-0261-3495>

Autor correspondente – Raíssa Ribeiro Lemos

E-mail: raissalemos18.1@bahiana.edu.br

Endereço: Rua Silveira Martins, nº 3386, Cabula (CEP: 41150-000). Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Contribuições: Ambas as autoras contribuíram na elaboração e no planejamento do artigo, na coleta, interpretação e análises dos dados, como também na confecção do manuscrito.

Conflito de interesse: Nada a declarar.

Fonte de financiamento: Não houve financiamento para o estudo.

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama consiste na multiplicação desorganizada de células da mama, gerando células desarmônicas que formam tumor. O prognóstico da doença em homens é pior em relação às mulheres, devido a alguns fatores, como: menos tecido mamário, tumor mais próximo da pele e localização do tumor, acarretando assim, maior taxa de mortalidade nos homens em relação às mulheres. A ligação genética com a neoplasia masculina ainda não é bem elucidada pela literatura. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura sobre os fatores genéticos ligados ao desenvolvimento do câncer de mama masculino. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática formulada conforme as recomendações do PRISMA. Foram realizadas buscas em três bancos de dados: PubMed, Lilacs e SciELO. Utilizou-se critérios de inclusão e exclusão, foi elaborado um banco de dados usando a ferramenta *Microsoft Office Excel*. Os artigos selecionados foram submetidos a uma análise de qualidade seguindo os questionários do *Joanna Briggs Institute*. **Resultados:** Mutações em diversos genes estão sendo associadas ao desenvolvimento de câncer de mama em homens. Os genes mais associados são *BRCA2* (Câncer de Mama 2) em 80% dos estudos, *BRCA1* (Câncer de Mama 1) em 70%, *CHEK2* (Checkpoint Cinase 2), *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutada), em 50% dos estudos cada e *PALB2* (Parceiro e localizador de *BRCA2*) em 40%. Os demais genes foram encontrados em apenas um ou dois estudos. **Conclusão:** Os genes *BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2*, *ATM* e *PALB2* podem ser associados ao risco do desenvolvimento do câncer de mama masculino, porém há uma grande necessidade da realização de mais estudos, para que os homens busquem aconselhamento genético e a terapia seja feita precocemente, evitando danos maiores.

**Palavras-chave:** Mutação; Câncer de mama masculino; Fatores genéticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the disorganized multiplication of breast cells, generating inharmonic cells that form tumors. The prognosis of the disease in men is worse than in women, due to some factors, such as: less breast tissue, tumor closer to the skin and tumor location, thus causing a higher mortality rate in men than in women. The genetic link with male neoplasia is still not well elucidated in the literature. **Objective:** To systematically review the literature on genetic factors linked to the development of male breast cancer. **Methodology:** This is a systematic review formulated in accordance with PRISMA recommendations. Searches were performed in three databases: PubMed, Lilacs and SciELO. Inclusion and exclusion criteria were used, a database was created using the Microsoft Office Excel tool. The selected articles were submitted to a quality analysis following the Joanna Briggs Institute questionnaires. **Results:** Mutations in several genes are being associated with the development of breast cancer in men. The most associated genes are BRCA2 (Breast Cancer 2) in 80% of the studies, BRCA1 (Breast Cancer 1) in 70%, CHEK2 (Checkpoint Kinase 2), ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), in 50% of the studies each, and PALB2 (Partner and Locator of BRCA2) by 40%. The remaining genes were found in only one or two studies. **Conclusion:** The BRCA2, BCRA1, CHEK2, ATM and PALB2 genes may be associated with the risk of developing male breast cancer, but there is a great need for further studies, so that men seek genetic counseling and therapy is done early, preventing further damage.

**Keywords:** Mutation; Male breast câncer; Genetic factors.

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es la multiplicación desorganizada de las células mamarias, generando células inarmónicas que forman tumores. El pronóstico de la enfermedad en los hombres es peor que en las mujeres, debido a algunos factores, como: menor tejido mamario, tumor más cercano a la piel y ubicación del tumor, provocando así una mayor tasa de mortalidad en hombres que en mujeres. El vínculo genético con la neoplasia masculina aún no está bien aclarado en la literatura. **Objetivo:** Revisar sistemáticamente la literatura sobre factores genéticos vinculados al desarrollo del cáncer de mama masculino. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática formulada de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA. Las búsquedas se realizaron en tres bases de datos: PubMed, Lilacs y SciELO. Se utilizaron criterios de inclusión y exclusión, se creó una base de datos utilizando la herramienta Microsoft Office Excel. Los artículos seleccionados fueron sometidos a un análisis de calidad siguiendo las preguntas del Instituto Joanna Briggs. **Resultados:** Las mutaciones en varios genes se asocian con el desarrollo del cáncer de mama en los hombres. Los genes más asociados son BRCA2 (Breast Cancer 2) en el 80% de los estudios, BRCA1 (Breast Cancer 1) en el 70%, CHEK2 (Checkpoint Kinase 2), ATM (Ataxia Telangiectasia Mutada), en el 50% de los estudios cada uno, y PALB2 (Socio y Localizador de BRCA2) en un 40%. Los genes restantes se encontraron en solo uno o dos estudios. **Conclusión:** Los genes BRCA2, BCRA1, CHEK2, ATM y PALB2 pueden estar asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de mama masculino, pero existe una gran necesidad de realizar más estudios, para que los hombres busquen asesoramiento genético y la terapia se realice de forma temprana, previniendo más daño.

**Palabras clave:** Mutación; Cáncer de mama masculino; Factores genéticos.

## **Introdução**

O câncer (CA) de mama consiste na multiplicação desorganizada de células da mama, gerando células desarmônicas que formam tumor. Possui incidência de menos de 1% de todos os cânceres em homens e aproximadamente 1% de todos cânceres de mama <sup>(1,2)</sup>. Apesar de haver um aumento considerável do número de casos nos últimos 25 anos, as informações fornecidas ainda são escassas fazendo com que o tratamento dessa doença aconteça de maneira semelhante à neoplasia feminina <sup>(3,4)</sup>.

No Brasil, no período entre 2013 e 2021, houve 4.660 casos para a neoplasia maligna da mama masculina, em um universo de 319.274 casos totais <sup>(5)</sup>. O ano de 2020 teve 18.295 mortes por câncer de mama, onde desses, 227 foram homens <sup>(6)</sup>. A média de idade em que ocorrem os diagnósticos de câncer de mama masculino é de 67 anos sendo, portanto, mais tardio que o câncer de mama em mulheres (aproximadamente 61 anos) <sup>(7)</sup>. O desenvolvimento do CA de mama em homens tem como principais fatores de risco: antecedente familiar, desequilíbrio hormonal, exposição ocupacional e ambiental e síndrome de Klinefelter <sup>(8,9)</sup>.

O prognóstico do CA de mama em homens é pior em relação às mulheres, devido a alguns fatores, como: menos tecido mamário, tumor mais próximo da pele e localização do tumor, acarretando assim, maior taxa de mortalidade nos homens em relação às mulheres <sup>(10)</sup>. O tratamento que se recomenda para o CA de mama em homens consiste primeiramente no tratamento cirúrgico (mastectomia radical modificada), podendo seguir ou não de radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, conforme as indicações tradicionais predefinidas na literatura <sup>(3)</sup>.

Segundo estudos, 15% a 20% dos homens com câncer de mama possuem história familiar do mesmo, onde homens com histórico familiar de primeiro grau positivo tendem a apresentar risco duas vezes maior <sup>(11)</sup>. No entanto, esse risco aumenta em dez vezes, uma vez que o número de familiares de primeiro grau se iguale a dois ou seja maior <sup>(12)</sup>. Ademais, investigou-se a ocorrência, em familiares, de câncer em outros locais e foi revelado um histórico de 7,2% de CA de próstata, 2,9% de CA de pâncreas, 7,2% de CA de pulmão, 5,8% de CA de estômago, 1,5% de CA de ovário e 2,9% de CA de cólon, mostrando a relação de fatores genéticos no desenvolvimento do câncer de mama em homens <sup>(13)</sup>.

Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são alguns dos fatores genéticos associados ao desenvolvimento do CA de mama masculino <sup>(2,14)</sup>. Porém, existem ainda variações em outros genes identificadas em indivíduos com a neoplasia, são eles: *PTEN* (Fosfatase homóloga a Tensina) <sup>(15)</sup>; *CHEK2* (Checkpoint Cinase 2) <sup>(16)</sup>; *PI3K* (Fosfatidilinositol-3-cinase) <sup>(17)</sup>; *P53* (Proteína de Tumor) <sup>(18)</sup>; *GATA3* (GATA binding protein 3) <sup>(19)</sup>; *MAP3K1* (família das MAPK quinases) <sup>(20)</sup>; *KMT2C* (lisina N-metiltransferase 2C) <sup>(21)</sup>; e *CDH1* (E-caderina 1) <sup>(22)</sup>.

A ligação genética com a neoplasia masculina ainda não é bem elucidada pela literatura, deste modo, identificar os principais genes associados ao CA masculino irá contribuir para que um aconselhamento genético, acompanhamento e tratamento mais específicos sejam elaborados. Em função disso, o objetivo desse estudo é revisar sistematicamente a literatura sobre os fatores genéticos ligados ao desenvolvimento do câncer de mama masculino.

## **Materiais e Métodos**

Este estudo é uma revisão sistemática que foi formulada conforme as recomendações sugeridas pelo *Preferred Report Items for Systematics Reviews and Meta Analyses* (PRISMA) <sup>(23)</sup>.

### *Pergunta do estudo e estratégia de busca da literatura*

A pergunta investigativa do presente estudo, formulada baseando-se na estratégia PICOS, que é abreviatura de P: População; I: Intervenção; C: Comparação; O: Desfecho e S: *Study*, foi: Quais os fatores genéticos associados ao desenvolvimento do câncer de mama masculino?

Os artigos selecionados na construção deste estudo foram pesquisados nas bases de dados PubMed (*U.S National Library of Medicine and the National Institutes Health*), Lilacs (*Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*). As palavras-chaves foram determinadas após buscas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). O DeCS é uma tradução estendida do *Medical Subject Headings* (MeSH), o vocabulário controlado do PubMed. A combinação de operadores booleanos “AND” ou “OR” foi utilizada junto com os descritores para formar a seguinte estratégia de busca: *(("Breast Neoplasms" OR "Breast Cancer") AND ("Male") AND ("Genetics" OR "Human Genetics" OR "Gene"))*, realizada no dia 26 de agosto de 2021, sendo utilizada para pesquisas no título e resumo. As buscas no PubMed, Lilacs e SciELO foram feitas em inglês, português e espanhol.

### *CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO*

Como critérios de inclusão foram usados: (i) artigos que abordaram os fatores genéticos predominantes no desenvolvimento do câncer de mama masculino; (ii) estudos realizados em humanos; (iii) artigos nos idiomas inglês, português ou espanhol; (iv) artigos publicados entre os anos de 2011 e agosto de 2021.

Como critérios de exclusão foram utilizadas as seguintes características: (i) relato de caso, artigos de revisão e meta-análise; (iii) artigos que não responderam à pergunta investigativa.

### *Coleta e análise de dados*

Foi elaborado um banco de dados com os elementos selecionados dos artigos fazendo uso da ferramenta *Microsoft Office Excel*. As variáveis coletadas de cada artigo consistiram em: autor; ano de publicação; país de estudo; modelo de estudo; número estudado de homens; idade média; metodologia utilizada; genes estudados; genes e mutações associados ao CA de mama masculino.

Os artigos selecionados foram submetidos ainda a análise de qualidade seguindo os questionários do *Joanna Briggs Institute (JBI)*. Este mecanismo qualifica os artigos científicos, conforme o seu desenho e objetiva verificar o nível de evidência, considerando viabilidade, praticidade, adequação, ajuste de intervenção e significado do estudo. Desta forma, o questionário do *JBI* avalia a qualidade e risco de viés do artigo seguindo perguntas pré-estabelecidas para cada tipo de estudo. Os artigos que respondem “sim” para 70% ou mais das respostas do *checklist* são classificados com “baixo risco de viés”, os artigos que respondem afirmativamente entre 50 e 69% das perguntas, são classificados como “médio risco de viés” e as publicações que tenham resposta positiva para o questionário menor que 50% são classificadas como “alto risco de viés”.

## Resultados

Foi encontrado um total de 572 artigos nas três bases de dados (PubMed, SciELO e Lilacs). Do total do resultado da busca, um artigo era duplicado e 296 excluídos por serem publicados antes de 2011. Foram excluídos após a leitura do título e resumo 195 artigos restando 80 para leitura completa do texto, dos quais 70 foram eliminados por não responder à pergunta investigativa. Ao final, foram selecionados 10 artigos para o presente estudo, como mostra a figura 1.

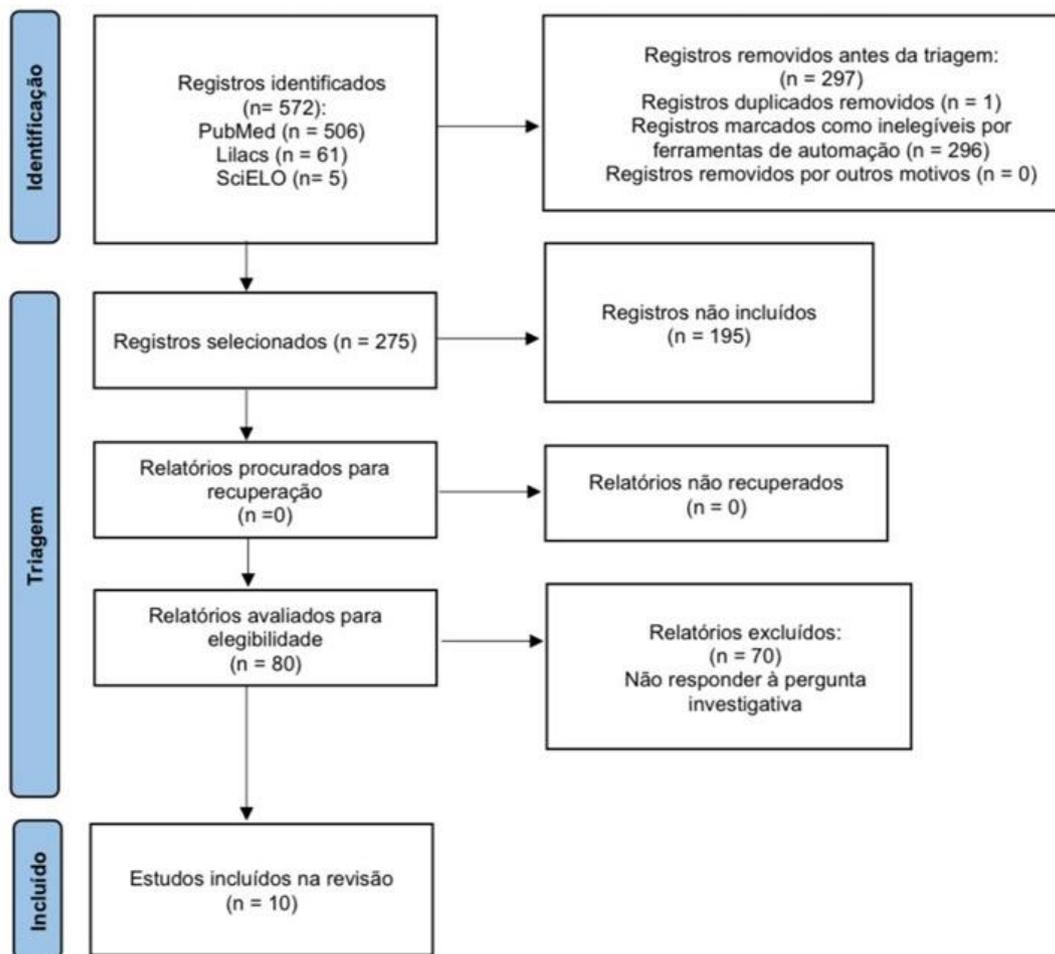
Dos 10 artigos selecionados, seis são estudo de Coorte, um é caso-controle e dois são estudos de corte transversal. Três estudos tiveram classificação de baixo risco de viés, enquanto sete tiveram classificação de médio risco de viés, de acordo com a análise qualitativa do *Joanna Briggs Institute* (Tabela 1). Apesar de apenas três estudos terem baixo risco de viés, considerando o pouco número de estudos que foram identificados, os resultados ainda são válidos, porém é importante ter atenção de que, a maioria dos artigos incluídos, apresentaram médio risco de viés, mostrando assim, a importância de que novos estudos de qualidade em homens sejam realizados.

Dos estudos selecionados, aproximadamente 40% (n = 4) foram realizados na Itália, os outros 60% (n = 6) dos artigos selecionados estão distribuídos entre Estados Unidos, Finlândia, Israel, Grécia e Eslovênia com um estudo cada (Tabela 1). Não houve estudos na América Central e do Sul, África e nem na Oceania. Os artigos possuíram uma média total de participantes de 223,8 sendo o estudo de Rizzolo e colaboradores (2018), o que mais possuiu número de integrantes (n = 2.100, sendo 560 o número de homens com a patologia e 1.540 a população controle) e o de Vietri e colaboradores, em 2020, o estudo com menor quantidade de participantes (n = 28) (Tabela 1).

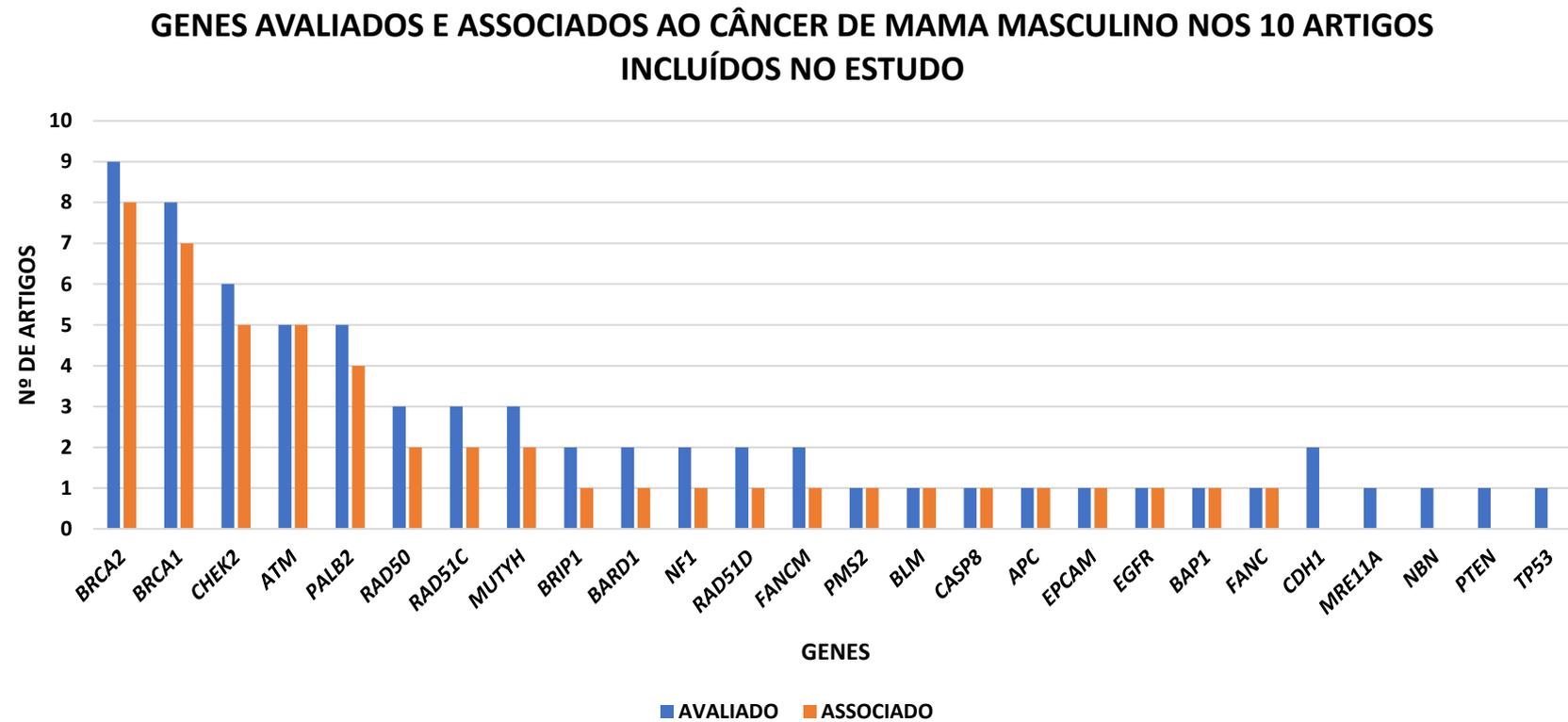
Apenas dois estudos contaram com a participação de grupo controle, foram eles Määttä e colaboradores (2016) e Rizzolo e colaboradores em 2018. Quanto ao método para identificar os genes, a maioria utilizou o sequenciamento *Sanger* (n = 6), seguido do sequenciamento de última geração (NGS) do tipo *Illumina* (n = 5), foram utilizados também os métodos Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e Polimorfismo de Conformação de Fita Simples (SSCP), alguns estudos utilizavam mais de um método, como pode-se conferir na Tabela 1.

Os genes *BRCA2* (Câncer de Mama 2) e *BRCA1* (Câncer de Mama 1) foram os mais associados ao CA de mama masculino, 80% (n = 8) e 70% (n = 7), respectivamente. Seguidos dos genes *CHEK2* (Checkpoint Cinase 2) e *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutada), com 50% (n = 5) cada um, o gene *PALB2* (Parceiro e localizador de *BRCA2*) obteve 40% (n = 4) dos artigos associados ao risco de desenvolver a enfermidade, *RAD50* (*RAD50* homolog), *RAD51C* (*RAD51* paralog C) e *MUTYH* (mutY DNA glycosylase) tiveram 20% (n = 2) de associação e os outros genes subsequentes obtiveram 10% (n = 1) de associação ao câncer de mama em homens (Figura 2).

Houve ainda cinco genes, entre os dez artigos selecionados, que foram estudados, porém não foram associados ao câncer de mama masculino. Foram eles *CDH1* (E-caderina 1), *MRE11A* (Nuclease de reparo de quebra de fita dupla), *NBN* (Nibrin), *PTEN* (Fosfatase homóloga a Tensina) e *TP53* (Proteína de tumor), os mesmos estão distribuídos entre os estudos de Mããttã e colaboradores (2016), Pritzlaff e colaboradores (2017), e Schayek e colaboradores (2018) (Figura 2).



**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos utilizados nessa revisão sistemática seguindo o método PRISMA 2020.



**Figura 2.** Genes avaliados e associados ao câncer de mama masculino nos dez artigos incluídos no estudo. Distribuídos por genes avaliados (em azul) e genes associados (em laranja).

**Tabela 1.** Principais características dos estudos incluídos na presente revisão.

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	PAÍS DE ESTUDO	MODELO DE ESTUDO	Nº ESTUDADO DE HOMENS	CONTROLE	IDADE MÉDIA (anos)	METODOLOGIA USADA PARA IDENTIFICAR OS GENES	GENES AVALIADOS	GENES ASSOCIADOS AO CÂNCER DE MAMA	RISCO DE VIÉS
Määttä K, 2016	Finlândia	Caso-controle	49	909	NI	Sequenciamento Sanger	<i>BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM, RAD50 e CDH1</i>	<i>RAD50 e ATM</i>	Baixo
Pritzlaff M, 2017	Estados Unidos	Coorte	715	NA	63,5 e 62,3	PCR, Sequenciamento Sanger e Illumina	<i>ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, MUTYH e TP53</i>	<i>BRCA2, CHEK2, ATM, PALB2 e BRIP1</i>	Médio
Rizzolo P, 2018	Itália	Caso-controle	560	1.540	61,8	Sequenciamento Illumina	<i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	Baixo
Schayek H, 2018	Israel	Coorte	61	NA	58	Sequenciamento Sanger	<i>BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51D e FANCM</i>	<i>BRCA1, BRCA2 e CHEK2</i>	Médio
Fostira F, 2018	Grécia	Coorte	102	NA	62,8	Sequenciamento Sanger	<i>BRCA2, ATM, BRCA1, CHEK2, PMS2 e FANC</i>	<i>BRCA2, ATM, BRCA1, CHEK2, PMS2 e FANC</i>	Médio
Rizzolo P, 2019	Itália	Corte transversal	523	NA	67	SSCP, Sequenciamento Sanger e Illumina	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, RAD51D, RAD51C, NF1, BARD1, BLM, CASP8, FANCM, RAD50, APC, EPCAM e MUTYH</i>	<i>RAD51C, MUTYH, BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, RAD51D, NF1, BARD1, BLM,</i>	Baixo

								<i>CASP8, FANCM, RAD50, APC e EPCAM</i>	
Srouf MK, 2020	Estados Unidos	Corte transversal	49	NA	64	NI	<i>BRCA1 e BRCA2</i>	<i>BRCA1 e BRCA2</i>	Médio
Tedaldi G, 2020	Itália	Coorte	70	NA	55,8	Sequenciamento <i>Illumina</i>	<i>BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, RAD51C, EGFR e BAP1</i>	<i>BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, RAD51C, EGFR e BAP1</i>	Médio
Vietri MT, 2020	Itália	Coorte	28	NA	63	Sequenciamento <i>Sanger</i>	<i>BRCA1, BRCA2 e PALB2</i>	<i>BRCA1, BRCA2 e PALB2</i>	Médio
Strojnik K, 2021	Eslovênia	Coorte	81	NA	60,8	Sequenciamento <i>Illumina</i>	<i>BRCA1 e BRCA2</i>	<i>BRCA1 e BRCA2</i>	Médio

\* SSCP = Polimorfismo de conformação de fita simples;

\*\* NI = não informou;

\*\*\* NA = não se aplica.

## Discussão

O câncer de mama (CA) masculino é uma doença rara, que corresponde à multiplicação desordenada das células da mama e possui incidência de menos de 1% de todos os cânceres em homens <sup>(1)</sup>. Embora exista um aumento significativo nos últimos 25 anos, as informações obtidas ainda são restritas, com isso, o tratamento acaba sendo elaborado equivalente ao CA feminino <sup>(4)</sup>. Na presente revisão sistemática foi possível identificar os principais genes que sofrem mutações podendo desencadear a neoplasia, sendo eles: *BRCA2*, *BCRA1*, *CHEK2*, *ATM* e *PALB2*.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2*, são supressores de tumor, que regulam o ciclo celular, prevenindo uma possível proliferação descontrolada <sup>(24)</sup>. Mutações nesses genes de alta penetrância são fatores genéticos associados ao CA de mama masculino, o que já era esperado, devido à semelhança com o CA de mama em mulheres. Os mesmos ainda podem aumentar as chances dos pacientes desenvolverem metástase em outros locais do corpo, principalmente câncer de próstata, possuindo um fenótipo mais agressivo <sup>(2,11,14)</sup>. Estudos mostram que mutações em *BRCA1* são encontradas também em pacientes com carcinoma de laringe <sup>(25)</sup>. Já mutações em *BRCA2* são associadas ao risco do aumento dos níveis plasmáticos de proteínas que podem desenvolver trombo-coagulação em mulheres, independente do desenvolvimento de câncer de mama <sup>(26)</sup>.

*CHEK2* é uma quinase efetora que fosforila e modula as principais proteínas de resposta a falhas no DNA <sup>(16,27)</sup>. Segundo Pritzlaff e colaboradores, no seu estudo em 2017 <sup>(28)</sup>, este gene teve um aumento em sua associação ao desenvolvimento da neoplasia, comparado a estudos anteriores, passando a possuir risco moderado de desencadeamento da doença. Siolek e colaboradores em 2015 investigaram e descobriram mutações nesse gene que estão associadas, além do câncer de mama, ao risco de desenvolver câncer de tireoide <sup>(29)</sup>.

O Produto codificado pelo gene *ATM* está diretamente relacionado ao mecanismo de resposta para danos no DNA após a quebra da fita dupla <sup>(30)</sup>. Mutações neste gene podem levar a alterações nesta resposta contribuindo para o desenvolvimento do CA. No estudo de Rizzolo e colaboradores, em 2019 <sup>(31)</sup>, tal gene foi elencado o segundo com alterações mais frequentes em CA masculino, em contrapartida, Mããttã e colaboradores em 2016 <sup>(32)</sup>, estudaram o mesmo gene e encontraram apenas um paciente com câncer de mama masculino que possui mutação em *ATM*, enfatizando que a variação é rara, sendo assim,

é inviável associá-la à neoplasia em homens. O gene foi estudado e associado ainda à ataxia-telangiectasia (AT), que consiste em uma doença órfã autossômica recessiva grave <sup>(33)</sup>.

*PALB2*, atua na produção de proteína, no reparo do DNA, e inibe o crescimento tumoral <sup>(34)</sup>. No estudo de Rizzolo e colaboradores, em 2019 <sup>(31)</sup>, o gene teve uma grande relevância no que diz respeito a mutações associadas ao câncer de mama em homens, no entanto, Vietri e colaboradores, em 2020 <sup>(35)</sup>, não obtiveram muita associação de mutações que desencadeiam a doença nos homens, em seu estudo. O gene *PALB2* está associado ainda, ao câncer pancreático, segundo o estudo de Seeber e colaboradores, nos Estados Unidos, em 2020 <sup>(36)</sup>.

Estudos que correlacionam mutações nos genes supracitados com o câncer de mama em homens foram vistos apenas na Europa, nos Estados Unidos e na Ásia. Foi observado que o estudo de fatores genéticos que desenvolvem o câncer de mama masculino não foi encontrado em outras regiões como África, América do Sul, América Central, Oceania e outras regiões da Ásia, o que se torna um viés, uma vez que, são indivíduos que dispõem de uma ancestralidade genética diferente e que podem, por sua vez, possuir outros marcadores genéticos associados às populações específicas.

Os artigos utilizaram sequenciamento *Sanger*, *Illumina*, PCR e SSCP como metodologia para identificação dos genes, mas, de acordo com Pareek e colaboradores (2011) <sup>(37)</sup>, o sequenciamento de última geração – *Illumina* é o mais adequado, pois além de facilitar a descoberta de alterações genéticas, através de experimentos mais detalhados, possui um mapa genético abrangente de todas as variações humanas produzidas pelo próprio NGS. No que diz respeito à pesquisa de cânceres, tal sequenciamento permite a identificação de tumores sólidos com maior rapidez, promovendo assim um diagnóstico mais eficiente.

As limitações do presente estudo consistem na baixa quantidade de regiões estudadas (apenas Europa, Estados Unidos e Ásia), no número de pacientes estudados, três artigos tiveram um número amostral abaixo de 50 pacientes, e no número de estudos encontrados, apenas dez encontraram associações entre mutações nos genes e CA de mama masculino, isso torna difícil a elaboração do tratamento específico para a neoplasia masculina.

Já se sabe que o câncer de mama acomete pequena parte da população masculina, contudo, é uma doença que necessita ser mais explorada em estudos, uma vez que tem um tratamento baseado no câncer de mama em mulheres. Após diversas pesquisas, foram encontrados alguns genes que suas mutações podem levar a esta neoplasia, cinco foram os mais associados. No entanto, a maioria dos artigos ressaltou que há uma necessidade de mais estudos para que o tratamento possa ser o mais adequado possível.

### **Conclusão**

O câncer de mama em homens é uma doença rara, entretanto, devido à falta de conhecimento, o diagnóstico é feito tardiamente, como consequência o prognóstico é menos favorável comparado ao câncer de mama em mulheres e o tratamento praticamente não tem diferença entre os dois. Em decorrência dos resultados desta revisão sistemática, conclui-se que mutações principalmente nos genes *BRCA2*, *BCRA1*, *CHEK2*, *ATM* e *PALB2* podem ser associados ao risco de desenvolver a patologia.

Há uma grande necessidade da realização de mais estudos, justamente por se tratar de uma condição rara e não possuir o tratamento específico, além de ser de extrema importância que se dissemine informações, para que os homens também façam o autoexame e busquem aconselhamento genético, para que a terapia seja feita precocemente, evitando danos maiores.

## Referências

1. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: A population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):232–9.
2. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016;18(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0671-y>
3. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51–7.
4. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. *Breast*. 2020;54(January):8–14.
5. Painel-Oncologia - BRASIL [Internet]. Casos por Diagnóstico Detalhado segundo Sexo. 2021 [cited 2021 Sep 19]. Available from: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL\\_ONCO/PAINEL\\_ONCOLOGIA\\_BR.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIA_BR.def)
6. INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Câncer de mama. 2021 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
7. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83(1):77–86.
8. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(2):141–55.
9. Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the Male Breast And Klinefelter’s Syndrome: Is There an Association? *CA Cancer J Clin*. 1987;37(4):246–51.
10. Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):1–7.
11. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2114–22.
12. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405–17.
13. Pellini F, Granuzzo E, Urbani S, Mirandola S, Caldana M, Lombardi D, et al. Male Breast Cancer: Surgical and Genetic Features and a Multidisciplinary Management Strategy. *Breast Care*. 2020;15(1):14–20.

14. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748–57.
15. CAPUANO AC. Ana Carolina Thomé Capuano Estudo Da Expressão Das Proteínas Pten E Akt Em Células Derivadas De Carcinoma Epidermóide Bucal Em Câmara De Invasão. 2005;
16. Nevanlinna H, Bartek J. The CHEK2 gene and inherited breast cancer susceptibility. *Oncogene*. 2006;25(43):5912–9.
17. Balista PA. Inibidores de fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e neuroproteção mediada pela cascata de sinalização da AKT na fase aguda do modelo de pilocarpina. 2010;
18. Imamura J, Miyoshi I, Koeffler HP. P53 in Hematologic Malignancies. *Blood*. 1994;84(8):2412–21.
19. Hoch R V., Thompson DA, Baker RJ, Weigel RJ. GATA-3 is expressed in association with estrogen receptor in breast cancer. *Int J Cancer*. 1999;84(2):122–8.
20. Pham TT, Angus SP, Johnson GL. MAP3K1: Genomic Alterations in Cancer and Function in Promoting Cell Survival or Apoptosis. *Genes and Cancer*. 2013;4(11–12):419–26.
21. Chiappetta C, Carletti R, Della Rocca C, Di Cristofano C. KMT2C modulates migration and invasion processes in osteosarcoma cell lines. *Pathol Res Pract*. 2019;215(10):1–6.
22. BAMBINO PB. Imunoexpressão da E-caderina , Beta-catenina e TP53 em câncer gástrico familiar Imunoexpressão da E-caderina , Beta-catenina e TP53 em câncer gástrico familiar. 2009;
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
24. Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos - Bahia UFBA [Internet]. Câncer de Mama - Outubro Rosa. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://siat.ufba.br/cancer-de-mama-outubro-rosa>
25. Jaworowska E, Tarnowska C, Lubiński J, Serrano-Fernández P, Huzarski T, Górski B, et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Anticancer Res*. 2009;29(7):2703–5.
26. Perez-Segura P, Zamorano-León JJ, Acosta D, Santos-Sancho JM, Modrego J, Caldés T, et al. BRCA2 gene mutations and coagulation-associated biomarkers. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):415–23.

27. Meijers-Heijboer H, Van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, De Shoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2\*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: The CHEK2-breast cancer consortium. *Nat Genet.* 2002;31(1):55–9.
28. Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, Li S, Reineke P, Dolinsky JS, et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(3):575–86.
29. Siołek M, Cybulski C, Gaşior-Perczak D, Kowalik A, Kozak-Klonowska B, Kowalska A, et al. CHEK2 mutations and the risk of papillary thyroid cancer. *Int J Cancer.* 2015;137(3):548–52.
30. Tasso CAM, Limberger RP, Mezzari A. Ataxia-telangiectasia mutada ( ATM ) e sua correlação com a incidência de neoplasias : uma revisão sistemática. 2017;1–18. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/179802>
31. Rizzolo P, Zelli V, Silvestri V, Valentini V, Zanna I, Bianchi S, et al. Insight into genetic susceptibility to male breast cancer by multigene panel testing: Results from a multicenter study in Italy. *Int J Cancer.* 2019;145(2):390–400.
32. Määttä K, Rantapero T, Lindström A, Nykter M, Kankuri-Tammilehto M, Laasanen SL, et al. Whole-exome sequencing of Finnish hereditary breast cancer families. *Eur J Hum Genet.* 2016;25(1):85–93.
33. Suspitsin E, Sokolenko A, Bizin I, Tumakova A, Guseva M, Sokolova N, et al. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2020;63(1):103630. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.02.003>
34. Yolanda Smith BP. “Estatísticas do Cancro da Mama.” 2019;1–5. Available from: <http://www.criasaude.com.br/N6468/doencas/estatisticas-cancer-de-mama.html>
35. Vietri MT, Caliendo G, D’Elia G, Resse M, Casamassimi A, Minucci PB, et al. BRCA and PALB2 mutations in a cohort of male breast cancer with one bilateral case. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2020;63(6):103883. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103883>
36. Seeber A, Zimmer K, Kocher F, Puccini A, Xiu J, Nabhan C, et al. Molecular characteristics of BRCA1/2 and PALB2 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *ESMO Open.* 2020;5(6):1–7.
37. Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *J Appl Genet.* 2011;52(4):413–35.
38. Rizzolo P, Silvestri V, Bucalo A, Zelli V, Valentini V, Catucci I, et al. Contribution of

- MUtYH variants to Male breast cancer risk: Results from a multicenter study in Italy. *Front Oncol.* 2018;8(DEC):1–8.
39. Schayek H, Korach H, Laitman Y, Bernstein-Molho R, Friedman E. Mutational analysis of candidate genes in Israeli male breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2018;170(2):399–404. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4765-3>
  40. Fostira F, Saloustros E, Apostolou P, Vagena A, Kalfakakou D, Mauri D, et al. Germline deleterious mutations in genes other than BRCA2 are infrequent in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2018;169(1):105–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4661-x>
  41. Srour MK, Amersi F, Mirocha J, Giuliano AE, Chung A. Male Breast Cancer: 13-Year Single Institution Experience. *Am Surg.* 2020;86(10):1345–50.
  42. Tedaldi G, Tebaldi M, Zampiga V, Cangini I, Pirini F, Ferracci E, et al. Male breast cancer: Results of the application of multigene panel testing to an Italian cohort of patients. *Diagnostics.* 2020;10(5):1–16.
  43. Strojnik K, Krajc M, Dragos VS, Stegel V, Novakovic S, Blatnik A. Genetic testing results in Slovenian male breast cancer cohort indicate the BRCA2 7806-2A > G founder variant could be associated with higher male breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2021;188(3):811–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06224-5>.

## 2. Proposta de submissão

A. **Revista: REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA**

B. **Regras para Submissão:**

### **Instruções para os Autores**

#### **Preparo do Manuscrito**

O processador de textos utilizado deve ser o Microsoft Word, margens de 3 cm em ambos os lados, em folha de tamanho A4, fonte Times New Roman, tamanho 12, espaço 1,5 em todas as seções. Não são aceitas notas de rodapé.

O original deve ser escrito na terceira pessoa do singular, com o verbo na voz ativa.

Recomenda-se que a estrutura dos manuscritos obedeça às diretrizes de redação científica de acordo com delineamento da pesquisa. As diretrizes para redação de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais podem ser acessadas no site da iniciativa EQUATOR Network.

Os manuscritos aceitos para publicação poderão ser modificados para se adequar ao estilo editorial-gráfico da Revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico científico seja alterado. Nesse caso, os autores serão previamente comunicados das mudanças ocorridas.

### **Principais Orientações sobre cada Seção**

#### **1. Folha de Rosto**

Deve conter:

A) Título do artigo com até 150 caracteres sem espaços, alternando letras maiúsculas e minúsculas, em português, inglês e espanhol e sem abreviações.

B) Título abreviado com até 50 caracteres sem espaços.

C) Autores

Nome(s) por extenso do(s) autor(es).

Indicar afiliação institucional completa, localização geográfica, e-mail e Orcid iD para cada autor.

Todos os tipos de documentos, sem exceção, devem ter autoria com especificação completa das instâncias institucionais e localizações geográficas (cidade, estado e país)

de quando a pesquisa foi realizada e o manuscrito preparado. Cada instância institucional é identificada por nomes de até três níveis hierárquicos ou programáticos em ordem decrescente, por exemplo, universidade, faculdade e departamento.

Quando um autor é afiliado a mais de uma instância, cada afiliação deve ser identificada separadamente. Quando dois ou mais autores estão afiliados à mesma instância, a identificação da instância é feita uma única vez. No caso de autores sem nenhuma afiliação, a instituição é identificada como Pesquisador Autônomo.

#### D) Autor correspondente

Nome, endereço completo com CEP, telefone e e-mail do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito.

#### E) Critérios de autoria (contribuições dos autores)

A designação de autoria deve ser baseada nas deliberações do ICMJE, que considera autor aquele que: 1. contribui substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

Em estudos institucionais (de autoria coletiva) e estudos multicêntricos, os responsáveis devem ter seus nomes especificados e todos considerados autores devem cumprir os critérios anteriormente mencionados.

#### F) Agradecimentos

Os demais colaboradores, que não se enquadram nos critérios de autoria anteriormente descritos, devem ter seus nomes referidos nesse item especificando o tipo de colaboração.

#### H) Declaração de conflito de interesses

É de responsabilidade dos autores a declaração sobre possíveis conflitos de interesse, incluindo interesses políticos ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais, insumos ou equipamentos utilizados no estudo.

Quando não houver, escrever “Nada a declarar”.

#### I) Fontes de financiamento

Em virtude da Portaria Capes número 206, de 4 de setembro de 2018, que dispõe sobre a obrigatoriedade de citação da Capes, os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, público ou privado, para a realização da pesquisa (incluindo as agências de fomento).

Quando houver fornecimento de material, insumo ou equipamento, gratuito ou com desconto para a realização da pesquisa, estes também devem ser mencionados, incluindo

a empresa e a origem (cidade, estado e país). Na ausência de financiamento, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## **2. Resumo e Palavras-chave (descritores)**

Os resumos dos artigos (exceto de opinião) deverão ser redigidos em parágrafo único, em português, inglês e espanhol, e ser estruturados em introdução, objetivo, método, resultados e conclusão. Neles, não devem ser feitas citações de referências, bem como de quadros, tabelas ou figuras. As abreviaturas devem ser evitadas. Os resumos de Relato/Série de Casos possuem a seguinte estrutura: introdução, relato do caso (resultados) e conclusão.

Todos os resumos deverão conter no mínimo 150 e no máximo 250 palavras e vir acompanhados das palavras-chave (de três a cinco) e de suas respectivas keywords e palavras clave.

Os descritores são palavras fundamentais que auxiliam na indexação dos artigos em bases de dados nacionais e internacionais. Para determiná-los, deve-se consultar a lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) elaborada pela BIREME.

## **3. Introdução**

O referencial teórico e as razões para executar a pesquisa devem estar detalhados de forma objetiva e clara. Citar referências atuais e pertinentes. Deve conter o(s) objetivo(s) da pesquisa.

## **4. Método**

Deve ser claramente descrito como e por que o estudo foi realizado. O detalhamento de como o estudo foi realizado deve permitir que o leitor possa reproduzir a pesquisa realizada. O método inclui a descrição de delineamento, de seleção dos sujeitos da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão e a descrição da população-alvo, das técnicas de coleta, das variáveis coletadas, análise e interpretação dos dados.

Nos estudos quantitativos, os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para que o leitor possa julgar sua adequação e conferir os resultados. Definir os termos estatísticos, as abreviações e símbolos. Se for usado algum pacote de programa estatístico, especifique a versão utilizada.

Nos estudos qualitativos, detalhar a teoria, as fontes de informação, os sujeitos da pesquisa (quando pertinente), e as técnicas empregadas para coleta, síntese e análise.

Quando forem relatados experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da instituição que aprovou a pesquisa, com a Declaração de Helsinque (última versão de 2013) e com as Resoluções números 466/2012

e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Não usar os nomes dos pacientes, iniciais ou números de registro, especialmente no material ilustrativo. No caso de experimentos envolvendo animais, indicar se foram seguidas as normas das instituições, dos Conselhos Nacionais de Pesquisa ou de alguma lei nacional sobre uso e cuidado com animais de laboratório.

Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas, como por exemplo, o PROSPERO.

## **5. Resultados**

Apresentar os resultados relevantes de acordo com o objetivo do trabalho e registrando primeiro os principais ou os mais importantes. Devem ser descritos somente os resultados encontrados, sem incluir interpretações ou comparações. Fornecer as informações referentes aos desfechos primários e secundários identificados na seção de métodos.

Apresentar os resultados, tabelas e ilustrações em sequência lógica, atentando para que o texto complemente e não repita o que está descrito em tabelas e ilustrações.

Restringir tabelas e ilustrações àquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para sustentá-lo. Usar gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplicar os dados em gráficos e tabelas.

Evitar uso de termos técnicos de estatística, tais como: “random” (que implica uma fonte de aleatorização), “normal”, “significante”, “correlação” e “amostra” de forma não técnica. Definir os termos estatísticos, abreviações e símbolos.

## **6. Discussão**

Deve conter a interpretação dos autores, comparar os resultados com a literatura, relacionar as observações a outros estudos relevantes, apontar as limitações do estudo, enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas, incluindo sugestões para pesquisas futuras. Não repetir em detalhe dados ou outros materiais colocados nas seções de “introdução” ou “resultados”.

## **7. Conclusão**

Deve ser fundamentada nos resultados encontrados e vinculada aos objetivos do estudo.

Afirmações não qualificadas e conclusões não apoiadas por completo pelos dados não devem constar dessa seção. Na conclusão, não devem ser feitas citações de referências, bem como quadros, tabelas ou figuras.

## **8. Referências**

Devem ser numeradas no texto por números arábicos, em sobrescrito (ex.: A extensão da sobrevivência, entre outros<sup>1</sup>), de forma consecutiva, de acordo com a ordem que são mencionadas pela primeira vez no texto e sem menção aos autores. A mesma regra aplica-se às tabelas e legendas.

Quando as citações forem sequenciais, devem ser separadas por um traço <sup>(3-7)</sup>. Se forem intercaladas, devem ser separadas por vírgula <sup>(1,4,6,9)</sup>. Sequenciais com apenas duas citações devem ser separadas por vírgula <sup>(3,4)</sup>.

As referências devem ser verificadas nos documentos originais. Quando se tratar de citação de uma referência citada por outro autor deverá ser utilizado o termo “*apud*”. No entanto, essa possibilidade deve ser evitada ou empregada limitadamente.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Deve constar apenas referências relevantes e que realmente foram utilizadas no estudo.

Não há limites quanto ao número de referências. Porém, a quantidade de palavras será contabilizada no total permitido para cada tipo de manuscrito.

As referências devem seguir os padrões resumidos no documento original em inglês do ICMJE intitulado *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* ou os padrões apresentados na íntegra na publicação *Citing Medicine 2nd Edition* (conhecidos como ‘Estilo de Vancouver’).

Para a padronização dos títulos dos periódicos nas referências, é utilizado como guia o *LocatorPlus*, fonte de consulta da *National Library of Medicine*, que disponibiliza, na opção *Journal Title*, o título e/ou a abreviatura utilizada.

Para a indicação de autoria, incluem-se os nomes na ordem em que aparecem na publicação até três autores, iniciando-se pelo sobrenome seguido de todas as iniciais dos prenomes separando cada autor por vírgula. No caso de a publicação apresentar mais de três autores, são citados os três primeiros; utiliza-se vírgula seguida da expressão et al.

Quando o sobrenome do autor incluir grau de parentesco – Filho, Sobrinho, Júnior, Neto – este deve ser subsequente ao último sobrenome: João dos Santos de Almeida Filho = Almeida Filho JS, José Rodrigues Junior = Rodrigues Junior J.

Para padronização de títulos de trabalhos, utilizam-se letras minúsculas em todo o período, com exceção da primeira palavra que começa, sempre, com letra maiúscula.

Fogem à regra nomes próprios: nomes de pessoas, nomes de ciências ou disciplinas, instituições de ensino, países, cidades ou afins, e nomes de estabelecimentos públicos ou particulares.

As abreviaturas devem estar de acordo com a lista de periódicos no PubMed.

Todas as referências deverão vir com seus respectivos Digital Object Identifier (DOI).

## **9. Tabelas**

As tabelas são utilizadas para exibir informações de maneira concisa e de fácil visualização. A inclusão de dados ou informações em tabelas, em vez de descritas no texto tem como finalidade reduzir o tamanho do texto.

Numerar as tabelas sequencialmente de acordo com a ordem de sua citação no texto e dar um título curto a cada uma. As tabelas deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas.

Definir para cada coluna um cabeçalho abreviado ou curto. Colocar as explicações no rodapé das tabelas e não no cabeçalho. Explicar, em notas de rodapé, todas as abreviações não padronizadas usadas em cada tabela. Utilizar símbolos para explicar as informações (letras do alfabeto ou símbolos como \*, §, †, ‡).

Nas tabelas e quadros, cada célula deve conter apenas um conteúdo, sem utilização de espaços, como “enter”. O conteúdo referente a uma célula em uma coluna deve estar na mesma linha, também em uma única célula, em todas as colunas seguintes. Caso um conteúdo de uma célula faça referência a mais de um conteúdo em outra coluna, deve-se usar, para essa célula, o recurso “mesclar células”. Não enviar as tabelas como imagem para que seja possível proceder à sua edição.

Identificar medidas estatísticas de variações, tais como: desvio-padrão e erro-padrão.

Constatar que cada tabela esteja citada no texto por sua numeração e não por citação como: tabela a seguir, tabela abaixo.

O uso de tabelas grandes ou em excesso, em relação ao texto, pode produzir dificuldade na forma de apresentação das páginas.

## **10. Ilustrações**

As ilustrações (figuras, quadros, tabelas e gráficos etc.) devem estar inseridas no texto com os títulos completos, indicação de fontes, legendas e notas adicionais quando necessárias. Todas as ilustrações mencionadas deverão ser enviadas em formato editável.

Não colocar os títulos e explicações nas ilustrações e sim nas legendas.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação.

As ilustrações devem ser numeradas de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. Se uma ilustração já foi publicada, citar à fonte original e enviar a autorização

escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público. Disponível em:

(<http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=localHYPERLINK>  
["http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&PAGE=First"](http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&PAGE=First)).

*Fotografias devem ser fornecidas da seguinte forma:* arquivo digital em formato. TIFF, JPG, EPS, com resolução mínima de: 300 dpi para fotografias comuns; e 600 dpi para fotografias que contenham linhas finas, setas, legendas etc.

*Gráficos, desenhos, tabelas e quadros devem ser enviados em arquivos:* Word, Excel, PowerPoint em formato editável (arquivo aberto). Para desenhos e gráficos, a resolução mínima é de em 1.200 dpi.

### **11. Nomenclatura**

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biomédica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

Recomenda-se que, no uso dos principais vocábulos relacionados ao câncer, sejam adotados os conceitos dos Glossários Temáticos Controle de Câncer e Fatores de Proteção e de Risco de Câncer.

Recomenda-se também evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. Siglas ou acrônimos só devem ser empregados quando forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito.

Exemplos de siglas consagradas: ONU, HIV, aids.

Os originais em língua portuguesa deverão estar em conformidade com o Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

### **Requisitos Técnicos para a Apresentação de Manuscritos**

Antes de submeter o manuscrito, confira se as “Instruções para Autores” foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados:

- Submeter o arquivo integral do manuscrito em Microsoft Word.
- Utilizar espaçamento 1,5 em todas as partes do documento.
- Revisar a sequência: folha de rosto; resumos e palavras-chave (de três a cinco e respectivas keywords e palavras clave) e a estrutura (seções) do artigo.
- Tabelas, quadros e figuras (com legendas) devem ser inseridos e citados no decorrer do texto, não no final do documento na forma de anexos.
- Referências devem ser numeradas, em sobrescrito, na ordem de aparecimento no texto, corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.

- Formulário de Submissão e Declaração de Direitos Autorais preenchido e assinado somente pelo autor responsável pela submissão.
- Adicionar permissão para reproduzir material previamente publicado ou para usar ilustrações que possam identificar indivíduos.
- Preencher o *checklist*.

**ANEXO****FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO E DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

O autor correspondente, responsável pela submissão do manuscrito, deverá preencher, assinar e anexar este formulário em formato **.pdf**, juntamente com o original do seu trabalho.

**Título do manuscrito:** RELAÇÃO DE FATORES GENÉTICOS NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA MASCULINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor: Raíssa Ribeiro Lemos

Autor: Luciane Amorim Santos

**Classificação do manuscrito:**

( ) Artigo Original: ( ) Quantitativo ( ) Qualitativo ( ) Misto

( x ) Revisão da Literatura: ( ) Integrativa ( x ) Sistemática

( ) Relato de Caso/Série de Casos

( ) Comunicação Breve

( ) Artigo de Opinião

( ) Artigo de Opinião - a convite

( ) Resenha

( ) Carta ao Editor

( x ) **Primeira submissão** ( ) **Ressubmissão após rejeite.** No caso de ressubmissão, informar o número do artigo gerado anteriormente pelo sistema. A ressubmissão só será aceita após, no mínimo, três meses da recusa.

**APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):**

( X ) NÃO REQUER APROVAÇÃO                      (   ) APROVAÇÃO NÚMERO

---

Indicar as contribuições de cada autor, marcando com a letra X os campos abaixo:

**Contribuições:**

Nome: Raíssa Ribeiro Lemos

( x ) Na concepção OU desenho do trabalho; OU aquisição, análise, OU interpretação dos dados da pesquisa; (   ) Na redação OU revisão crítica com contribuição intelectual; (   ) Na aprovação final da versão para publicação.

Nome: Luciane Santos Amorim

( x ) Na concepção OU desenho do trabalho; OU aquisição, análise, OU interpretação dos dados da pesquisa; (   ) Na redação OU revisão crítica com contribuição intelectual; ( x ) Na aprovação final da versão para publicação.

**CONFLITO DE INTERESSES:**

( x ) O(s) autor(es) não tem(têm) conflitos de interesse, incluindo interesses financeiros específicos e relacionamentos e afiliações relevantes ao tema ou materiais discutidos no manuscrito.

(   ) O(s) autor(es) confirma(m) que todos os financiamentos, outros apoios financeiros, e apoio material/humano para esta pesquisa e/ou trabalho estão claramente identificados no manuscrito enviado para avaliação do “Conselho Editorial da Revista Brasileira de Cancerologia”.

**AGRADECIMENTOS:**

(   ) O(s) autor(es) confirma(m) que as pessoas que contribuíram substancialmente ao trabalho desenvolvido neste texto, mas que não atendem aos critérios para autoria, foram mencionadas nos “agradecimentos” do manuscrito com a descrição de suas contribuições específicas.

O(s) autor(es) confirma(m) que todos que foram mencionados nos “agradecimentos” deram sua permissão por escrito para serem incluídos.

O(s) autor(es) confirma(m) que, se os “agradecimentos” não foram incluídos no texto submetido, foi porque não houve nenhuma contribuição substancial de outros ao manuscrito além dos autores.

#### **TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS/PUBLICAÇÃO:**

Declaro que, em caso de aceitação do manuscrito para publicação, concordo que os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade da Revista Brasileira de Cancerologia, que adota a Licença *Creative Commons* CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>) e a política de acesso aberto, portanto, os textos estão disponíveis para que qualquer pessoa leia, baixe, copie, imprima, compartilhe, reutilize e distribua, com a devida citação da fonte e autoria. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

A Revista Brasileira de Cancerologia considera autor quem contribui com os três requisitos apresentados. Quem contribui com um ou dois requisitos não deve ser considerado autor. Nesse caso, o nome deve aparecer nos agradecimentos indicando qual o tipo de contribuição. Os autores devem assumir a responsabilidade de responder por todos os aspectos relacionados ao trabalho.

Autorizo a divulgação da base ou banco de dados do meu estudo, se necessário:

Sim       Material suplementar

Não

Assinatura do autor correspondente: \_\_\_\_\_

Data: 25 / 11 / 2021

E-mail: [raissalemos18.1@bahiana.edu.br](mailto:raissalemos18.1@bahiana.edu.br)

TÍTULO DO TRABALHO: Relação de fatores genéticos no desenvolvimento do câncer de mama masculino: uma revisão sistemática

AUTOR PRINCIPAL: Raissa Ribeiro Lemos

ITENS	Marque com um X
<b>TIPO DE ARQUIVO E PADRONIZAÇÃO DO TEXTO</b>	
Microsoft Word, Times New Roman 12, espaçamento duplo entre linhas e margens 3 cm	X
<b>TIPOS DE MANUSCRITO/ QUANTIDADE DE PALAVRAS</b>	
Artigos Originais - até 6 mil	X
Artigos de Revisão da Literatura - até 8 mil	
Artigos de Opinião	
Relato de Casos/Série de Casos - até 2 mil	
Comunicação Breve - até 2 mil	
Cartas ao Editor - até 1.200	
Resenha - até 1.200	
<b>PÁGINA DE ROSTO</b>	
Título do artigo em português, sem abreviaturas, com até 150 caracteres sem espaços	X
Título do artigo em inglês	X
Título do artigo em espanhol	X
Título abreviado na língua em que o artigo foi submetido - máximo 50 caracteres sem espaços	X
Nome completo dos autores sem abreviações	X
Titulação dos autores (o mais alto grau acadêmico), categoria profissional e Instituição	X
Endereço completo e telefone do autor correspondente	X
E-mail e Orcid iD de todos os autores	X
<b>RESUMO, ABSTRACT e RESUMEN</b>	
Resumo em português, contendo de 150 a 250 palavras, estruturado de acordo com a categoria do manuscrito (vide normas)	X
3 a 5 descritores (palavras-chave) conforme a terminologia DeCS (decs.bvs.br)	X
Versões do abstract e <i>resumen ipisis literis</i> do resumo	X
Abreviaturas definidas ao serem mencionadas pela primeira vez no texto	X
Sem abreviaturas	
Palavras estrangeiras em itálico (exceto a expressão et al.)	X
<b>CITAÇÕES E REFERÊNCIAS</b>	
Citações numeradas de forma sobrescrita conforme a ordem de aparecimento no texto	X
Referências bibliográficas no estilo Vancouver e numeradas sequencialmente	X
<b>QUADROS, TABELAS E FIGURAS</b>	
Numerados em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto	X
Quadros e tabelas com título posicionado acima da tabela	X
Quadros e tabelas com cabeçalho para todas as colunas	X
Figuras com título posicionado abaixo	X
As legendas estão escritas na parte inferior	X
A contagem do número de figuras, quadros e tabelas está correta? (no caso de artigos originais e revisão da literatura são permitidos até 5, os demais 3)	X
<b>OUTROS ITENS OBRIGATORIOS</b>	
Contribuições dos autores	X
Fontes de financiamento (declarar se houve ou não)	X
Declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou revele quaisquer interesses)	X
Agradecimentos (se houver)	X
Aprovação do Comitê de Ética quando for necessário	X
Todos os autores viram e aprovaram a versão submetida	X
Data: <u>25 de novembro de 2021</u> Assinatura do autor correspondente: <u>Raissa Ribeiro Lemos</u>	