



## C A P Í T U L O 1

# A INFLUÊNCIA DA MUTAÇÃO *BRCA2* NO CÂNCER DE PRÓSTATA E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

**Lucas Coscioni Cardoso de Carvalho**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Beatriz Hanashiro**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Júlia Reche Balestrin**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Lara Bressanini Siqueira**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

**RESUMO:** *INTRODUÇÃO:* O câncer de próstata é comum e exige rastreamento precoce

e avaliação genética. *RELATO DE CASO:* Paciente do sexo masculino, 63 anos, com

histórico familiar de câncer de mama associado à mutação no gene *BRCA2* e quadro

clínico sugestivo de neoplasia prostática *RESULTADOS:* Portadores de mutação no

gene *BRCA2* apresentam risco de até 20% de desenvolver câncer de próstata até

os 85 anos, percentual superior ao da população geral e crescente com a idade.

**DISCUSSÃO:** Análise dos principais fatores associados ao câncer de próstata, com

ênfase nas implicações da mutação no gene *BRCA2*, suas relações hereditárias e a

relevância dos testes genéticos e estratégias de rastreamento para a prevenção e o

manejo da doença. **CONCLUSÃO:** A mutação *BRCA2* impacta o risco, a progressão

e o tratamento do câncer de próstata, destacando a importância do rastreamento genético e de abordagens terapêuticas personalizadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** *BRCA2* 1. Câncer de próstata 2. Genética 3. Histórico familiar 4. Mutação 5.

## THE INFLUENCE OF *BRCA2* MUTATION IN PROSTATE CANCER AND ITS CLINICAL AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

**ABSTRACT:** INTRODUCTION: Prostate cancer is common and requires early screening and genetic evaluation. CASE REPORT: Male patient, 63 years old, with a family history of breast cancer associated with a *BRCA2* gene mutation and a clinical presentation suggestive of prostate neoplasm. RESULTS: If the patient has the same mutation, the risk of developing prostate cancer by age 85 is 20%. DISCUSSION: Analysis of factors related to prostate cancer, with emphasis on the *BRCA2* mutation, its hereditary associations, the importance of genetic testing, and screening exams for prevention and disease management. CONCLUSION: The *BRCA2* mutation impacts the risk, progression, and treatment of prostate cancer, highlighting the importance of genetic screening and personalized therapeutic approaches.

**KEYWORDS:** *BRCA2* 1. Prostate cancer 2. Genetics 3. Family history 4. Mutation 5.

### INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um dos mais comuns entre os homens, com alta incidência e impacto na saúde pública. Em 2023, foram diagnosticados cerca de 288.300 novos casos nos Estados Unidos, representando 29% dos cânceres masculinos. Apesar da redução na incidência entre 2007 e 2014, um recente aumento anual de 3% reforça a importância do rastreamento, que envolve exame digital retal, dosagem de antígeno prostático específico (PSA) e biópsia guiada por ultrassonografia.<sup>1</sup>

Avanços em imagem, como a ressonância magnética multiparamétrica, têm aprimorado a detecção precoce e a caracterização tumoral. Estudos em oncogenética evidenciam o papel de mutações em genes de reparo do DNA, como *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* e *PALB2*, associados a tumores mais agressivos e prognósticos desfavoráveis.<sup>1</sup>

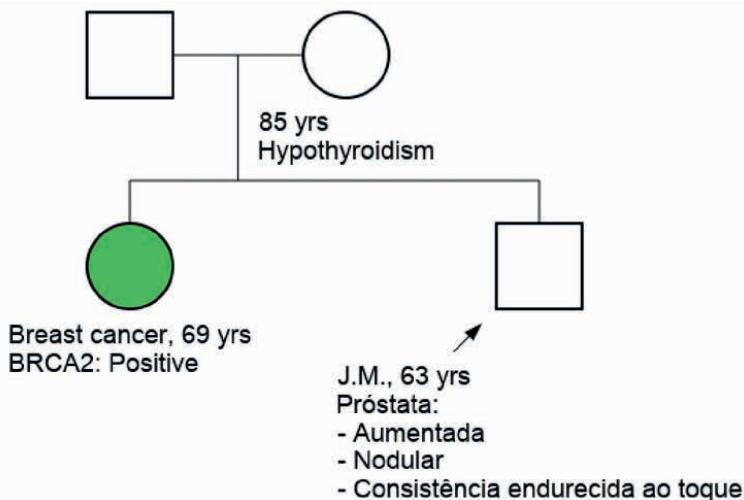
A avaliação genética permite personalizar o tratamento e identificar riscos familiares, especialmente em indivíduos com histórico de câncer, como de mama e de pâncreas. Esses avanços reforçam a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

J.M., homem pardo de 63 anos, medindo 1,75m e pesando 78 kg. Refere histórico de dificuldade urinária progressiva nos últimos oito meses, caracterizada por jato urinário fraco, aumento da frequência miccional, especialmente noturna, e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Relata também desconforto pélvico intermitente e cansaço persistente nas últimas semanas. Não possui histórico prévio de doenças prostáticas ou cirurgias. Na história familiar, destaca-se a irmã diagnosticada com câncer de mama 69 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *BRCA2* durante investigação genética. A mãe, atualmente com 85 anos, apresenta histórico de hipotireoidismo controlado. O paciente não possui histórico de tabagismo ou etilismo, mantém uma dieta equilibrada e pratica atividade física moderada regularmente. O exame físico revelou próstata aumentada, nodular e de consistência endurecida ao toque retal. Não foram identificados linfonodos palpáveis ou outros sinais clínicos de disseminação à distância.

## RESULTADOS

A partir do relato do caso, foi construído um heredograma (Figura 1) por meio da plataforma *Invitae: Family History Tool*, representando a história familiar do paciente. Esse recurso possibilita uma avaliação mais aprofundada dos aspectos genéticos que podem estar relacionados ao quadro clínico de J.M. O pedigree permite mapear as relações de parentesco entre os familiares, sendo uma ferramenta fundamental na identificação de critérios que justifiquem a realização de testes genéticos. Nesse contexto, chama atenção a irmã do paciente, que, além de ter sido diagnosticada com câncer de mama, apresenta uma mutação no gene *BRCA2*, evidenciando uma possível herança genética relevante.<sup>2</sup>



#### LEGEND

■ Breast cancer

**Figura 1:** Heredograma do paciente J.M. (63 anos) com próstata aumentada, nodular e de consistência endurecida ao toque retal. A irmã do paciente (69 anos) possui mutação no gene *BRCA2* e apresenta diagnóstico de câncer de mama (breast cancer), destacado em verde. A mãe do paciente (85 anos) possui hipotireoidismo (hypothyroidism). Fonte: Invitae<sup>2</sup>

Outras plataformas digitais podem ser utilizadas como auxílio na gestão do caso, permitindo a estimativa do risco de desenvolvimento de câncer com base em uma análise multifatorial. Essas ferramentas consideram uma variedade de elementos, incluindo manifestações clínicas, antecedentes familiares, características genéticas e estilo de vida. A partir dessa avaliação abrangente, o profissional de saúde pode estabelecer estratégias mais precisas para rastreamento oncológico e monitoramento do paciente.<sup>3</sup>

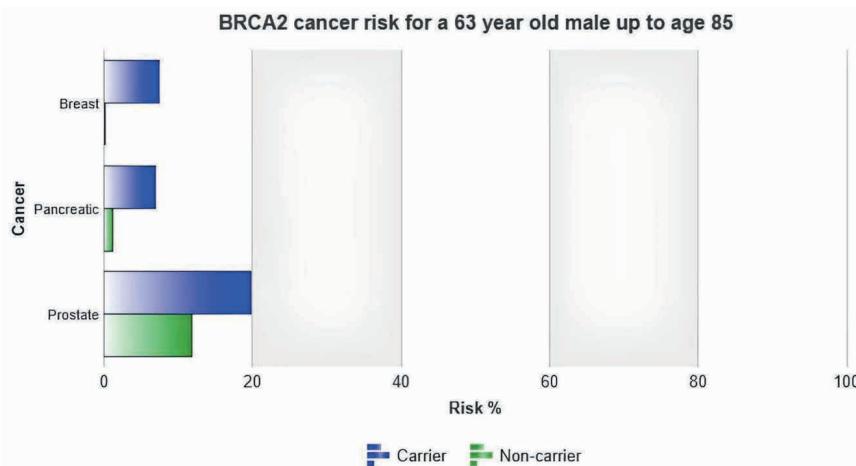
Entre essas ferramentas, destaca-se a plataforma *QCancer*, que estima a probabilidade de um indivíduo apresentar um câncer já existente, mas ainda não detectado, levando em conta seus fatores de risco e sintomas atuais. É importante ressaltar que essa ferramenta não fornece um diagnóstico definitivo, mas sim um cálculo estatístico sobre a possibilidade de um câncer oculto. No caso analisado, os resultados (Quadro 1) indicam um risco de 7,99% do paciente possuir um câncer não diagnosticado, enquanto a chance de estar livre da doença é de 92,01%. Além disso, a plataforma detalha os riscos específicos para diferentes tipos de câncer, sendo relevante mencionar a estimativa de 6,99% para câncer de próstata.<sup>3</sup>

**Quadro 1:** Risco do indivíduo J.M. ter um câncer ainda não diagnosticado. Os resultados indicam um risco estimado de 7,99% para câncer, sugerindo uma baixa probabilidade de doença, mas não a descartando completamente. A chance de ausência do câncer é de 92,01%. Destaca-se ainda o risco específico de 6,99% para câncer de próstata, o que pode justificar um acompanhamento mais atento, especialmente se houver outros fatores de risco associados.

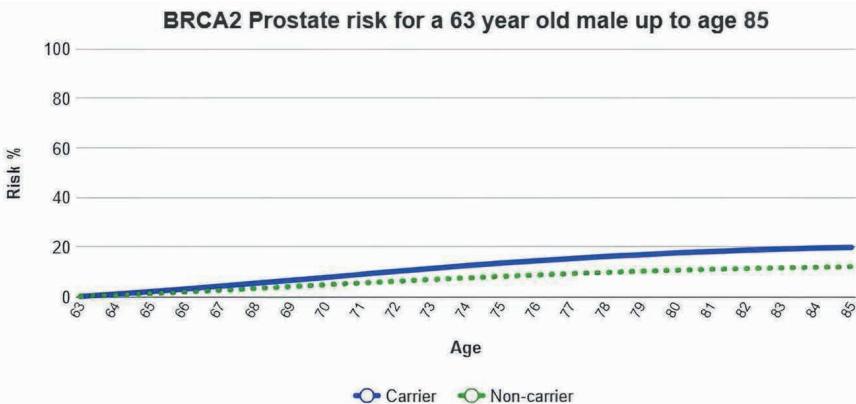
Cancer	Type	Risk
No cancer		92.01%
Any cancer		7.99%
	prostate	6.99%
	other	0.3%
	colorectal	0.19%
	blood	0.15%
	lung	0.14%
	gastro-oesophageal	0.1%
	renal tract	0.08%
	pancreatic	0.04%
	testicular	0%

No cancer (nenhum câncer); any cancer (qualquer câncer); type (tipo); risk (risco); prostate (próstata); other (outro); colorectal (colorretal); blood (sangue); lung (pulmão); gastro-oesophageal (gastro-esofageal); renal tract (trato renal); pancreatic (pancreático); testicular (testicular). Fonte: plataforma QCancer.<sup>3</sup>

Por fim, a plataforma ASK2ME - *All Syndromes Known to Man Evaluator* (Avaliador de Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem) estima o risco de desenvolvimento de cânceres ao longo dos anos com base na análise de genes suscetíveis a variantes patogênicas hereditárias, apresentando os resultados em gráficos que permitem diferentes interpretações. A avaliação do paciente J.M. indica um aumento significativo do risco de neoplasias devido à presença da mutação no gene *BRCA2* (Figura 2), com a probabilidade de desenvolver câncer de próstata chegando a 20% até os 85 anos, quase o dobro em comparação a indivíduos sem a mutação. Além disso, a comparação entre os riscos de portadores e não portadores da variante patogênica ao longo do tempo (Figura 3) evidencia não apenas a maior suscetibilidade dos primeiros, mas também o aumento progressivo desse risco com o avanço da idade, reforçando a necessidade de acompanhamento contínuo.<sup>4</sup>



**Figura 2:** comparação dos riscos de desenvolvimento dos cânceres listados no eixo vertical, sendo eles câncer de mama (breast), de pâncreas (pancreatic) e de próstata (prostate), ao longo da vida de indivíduos do sexo masculino portadores ou não de variante mutada do gene BRCA2. O gráfico mostra que indivíduos portadores (carrier), representados pela coluna azul ao longo do eixo horizontal, possuem riscos mais elevados de desenvolver câncer, dos 63 aos 85 anos de idade, do que os indivíduos não portadores (non-carrier), representados pela coluna verde ao longo do eixo horizontal, principalmente em relação ao câncer de mama e ao pancreático. Nota-se que indivíduos não portadores possuem risco muito mais elevado de desenvolver câncer de próstata do que câncer de mama e/ou de pâncreas.<sup>4</sup>



**Figura 3:** comparação dos riscos de desenvolvimento de câncer de próstata para indivíduos do sexo masculino, de 63 a 85 anos de idade, portadores e não portadores de variante patogênica do gene BRCA2. No eixo vertical tem-se o risco (risk) em percentagem, enquanto no eixo horizontal temos a idade do indivíduo em anos (age). É evidente que os indivíduos portadores (carrier), representados pela linha azul, possuem maior risco de desenvolver câncer de próstata quando comparados aos indivíduos não portadores (non-carrier), representados pela linha pontilhada verde. Nota-se também que, com o passar da idade, portadores e não portadores têm risco aumentado para desenvolvimento de câncer de próstata.<sup>4</sup>

## DISCUSSÃO

A próstata é uma glândula situada na pelve, envolvendo a uretra e o colo da bexiga, além de estar próxima ao reto. Estruturalmente, pode ser dividida em zonas distintas: transicional, central e periférica, sendo esta última a mais acometida por alterações patológicas. A função prostática depende da ação da di-hidrotestosterona (DHT), um hormônio derivado da testosterona que estimula o crescimento e a atividade glandular. No câncer de próstata, a etiopatogênese envolve múltiplos fatores, incluindo alterações hormonais e interações entre o estroma e o epitélio glandular. A di-hidrotestosterona desempenha papel essencial ao ativar receptores que promovem a proliferação celular, enquanto fatores de crescimento, como FGF e TGF-β, também contribuem para a progressão tumoral. Além disso, mutações genéticas e modificações epigenéticas favorecem a transformação maligna, levando à perda do controle sobre o ciclo celular e à disseminação da doença.<sup>5</sup>

O câncer de próstata é altamente prevalente entre os homens, sendo o segundo mais comum no mundo, com incidência crescente após os 40 anos. O caso de J.M. apresenta clínica clássica de distúrbios prostáticos: sintomas urinários como jato fraco, aumento da frequência (sobretudo noturna) e sensação de esvaziamento incompleto, além de sinais físicos sugestivos de malignidade prostática (toque retal anormal). Ainda, seu caso adquire maior complexidade diante do histórico familiar significativo: sua irmã foi diagnosticada com câncer de mama associado à mutação no gene *BRCA2*.<sup>6,7</sup>

Diante desse contexto clínico, a literatura evidencia que a ocorrência de neoplasias em familiares de primeiro grau, notadamente câncer de mama ou de próstata, configura um fator de risco significativo para o desenvolvimento de câncer prostático. Nessa perspectiva, estimativas indicam um aumento do risco em até 21% na presença de histórico familiar de câncer de mama, e em até 68% quando há antecedentes diretos de câncer de próstata. Esse padrão sugere uma conexão genética, possivelmente por mutações em genes como o *BRCA2*. Além disso, observa-se uma relação dose-resposta, na qual o risco oncológico aumenta proporcionalmente ao número de familiares afetados, sobretudo em casos diagnosticados precocemente, o que destaca a importância da avaliação genética nesse contexto clínico.<sup>6,7</sup>

Nesse sentido, o câncer de mama da irmã e o quadro prostático do paciente J.M. exemplifica de forma concreta essa predisposição hereditária, destacando a relevância de se compreender o papel das mutações germinativas no gene *BRCA2*. Este gene, fundamental para a preservação da integridade genômica, atua como supressor tumoral de padrão autossômico dominante. Portanto, devido ao seu papel de reparo no DNA, ele frequentemente está associado a síndromes de predisposição ao câncer.<sup>7</sup>

Diante do exposto, o gene *BRCA2* atua de diversas maneiras de maneira a prevenir mutações associadas ao desenvolvimento do câncer. Uma de suas principais atuações se dá na reparação de quebras da dupla hélice do DNA por meio da recombinação homóloga - mecanismo altamente preciso que corrige danos genéticos sem perda de informação. Além disso, o *BRCA2* atua na proteção das forquilhas de replicação, prevenindo sua degradação por nucleases. Destaca-se, ainda, seu papel fundamental na mediação do carregamento da proteína *RAD51* sobre o DNA danificado, promovendo a formação de filamentos de nucleoproteína que viabilizam a busca por sequências complementares e a realização eficiente da recombinação homóloga. Portanto, quando *BRCA2* está mutado, o recrutamento de *RAD51* é prejudicado, tornando o reparo do DNA ineficaz e levando ao acúmulo de mutações que favorecem o desenvolvimento de cânceres agressivos, como os de mama, ovário, próstata e pâncreas.<sup>7,8</sup>

Visto isso, caso o paciente seja diagnosticado com câncer de próstata (PCa) e apresente uma mutação germinativa no gene *BRCA2*, recomenda-se a ampliação da investigação genética devido à associação comprovada dessa mutação com outras neoplasias hereditárias. De acordo com as Diretrizes da NCCN, o teste genético germinativo é indicado para pacientes com doença metastática, regional (N1) ou localizada de alto e muito alto risco, devendo ser realizado por meio de painéis multigênicos que incluem, além de *BRCA2*, os genes *BRCA1*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*.<sup>17</sup>

Esses genes estão associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer, como as síndromes de câncer de mama e ovário hereditário e as síndromes de instabilidade de microssatélites, o que implica um risco aumentado para o desenvolvimento de outras neoplasias, como câncer de mama (inclusive masculino), câncer de pâncreas, câncer de ovário e câncer colorretal, por exemplo.<sup>17</sup>

O diagnóstico e o estadiamento do câncer de próstata seguem uma abordagem estruturada, fundamentada na avaliação clínica, laboratorial e por imagem. Nesse sentido, a investigação inicial inclui o toque retal, a dosagem do PSA, a biópsia prostática e exames de imagem avançados. Nesse ínterim, o toque retal é um procedimento essencial para a avaliação da próstata, permitindo a identificação de irregularidades, nodulações e áreas de endurecimento sugestivas de neoplasia maligna - realizado durante o exame físico do paciente.<sup>17</sup>

Já o PSA é um marcador tumoral amplamente utilizado no rastreamento e monitoramento do câncer de próstata, constituindo o principal exame laboratorial de rastreio. Nesse contexto, níveis elevados dessa proteína podem indicar malignidade, embora também estejam associados a condições benignas, como hiperplasia prostática benigna (HPB) e prostatite. Em pacientes com maior risco de serem

portadores de mutação no gene *BRCA2*, como no caso clínico apresentado, os níveis de PSA tendem a se elevar rapidamente devido à maior agressividade tumoral, exigindo um acompanhamento mais rigoroso.<sup>17</sup>

Diante da suspeita de malignidade, a biópsia prostática representa o exame definitivo para confirmação diagnóstica. Esse procedimento pode ser realizado por via transretal ou transperineal, sob orientação ultrassonográfica, permitindo a análise histopatológica do tecido prostático e a classificação do tumor conforme a Escala de Gleason.<sup>17</sup>

Entre os exames de imagem, a Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMmp) é fundamental para a avaliação anatômica e funcional da próstata. Para tanto, utilizam-se sequências de difusão e perfusão para diferenciar tumores clinicamente significativos de alterações benignas. Ainda, em casos mais complexos, esse método auxilia a identificação de áreas suspeitas para biópsia dirigida.<sup>17</sup>

Para o estadiamento de casos de alto risco, destaca-se a utilização da tomografia por emissão de pósitrons com PSMA (PET-PSMA) para avaliar a extensão do tumor. Esse exame emprega radiotraçadores específicos para detectar a expressão do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), proporcionando alta sensibilidade na identificação de metástases linfonodais e ósseas.<sup>17</sup>

No caso do paciente J.M., tendo em vista os resultados encontrados ao toque retal e o fato de ele possuir a mutação no gene *BRCA2* na família, é indicado que ele realize a dosagem de PSA e exames de imagem. Se os níveis de PSA estiverem elevados ou houver suspeita na ressonância magnética, deve ser indicada uma biópsia prostática.<sup>17</sup>

O estadiamento do paciente será baseado no sistema TNM (Quadro 2), que classifica a extensão do tumor primário (T), o envolvimento linfonodal (N) e a presença de metástases a distância (M). Essa classificação é crucial para guiar a escolha terapêutica e definir o prognóstico.<sup>17</sup>

**Quadro 2:** Quadro do American Joint Committee on Cancer (AJCC) com a classificação TNM para o câncer de próstata (8<sup>a</sup> edição, 2017). O quadro define os estágios do tumor primário (T) com base em sua extensão, desde tumores não palpáveis (T1) até aqueles que invadem estruturas adjacentes (T4), auxiliando no estadiamento e tratamento da doença. Fonte: NCCN.<sup>17</sup>

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)**  
**TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)**  
**Table 1. Definitions for T, N, M**  
**Clinical T (cT)**

<b>T</b>	<b>Primary Tumor</b>
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor
<b>T1</b>	Clinically inapparent tumor that is not palpable
<b>T1a</b>	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
<b>T1b</b>	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
<b>T1c</b>	Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable
<b>T2</b>	Tumor is palpable and confined within prostate
<b>T2a</b>	Tumor involves one-half of one side or less
<b>T2b</b>	Tumor involves more than one-half of one side but not both sides
<b>T2c</b>	Tumor involves both sides
<b>T3</b>	Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures
<b>T3a</b>	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)
<b>T3b</b>	Tumor invades seminal vesicle(s)
<b>T4</b>	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.

Quanto ao tratamento do câncer de próstata, ele inclui diversas abordagens, dependendo do estágio da doença e das características do tumor. Nesse contexto, as principais opções são a cirurgia, como a prostatectomia radical; a radioterapia, que pode ser externa ou braquiterapia; e a terapia hormonal, que reduz os níveis de andrógenos para desacelerar o crescimento do tumor.<sup>7</sup>

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, os inibidores de PARP exploram essa fragilidade tumoral ao bloquear a reparação de quebras simples no DNA, que acabam se convertendo em quebras duplas letais para células sem *BRCA2* funcional. Ainda, além de impedir o reparo do DNA, esses inibidores podem aprisionar a enzima PARP1 na cromatina, criando lesões tóxicas que exigem recombinação homóloga para serem removidas. Dessa forma, como as células tumorais com mutação em *BRCA2* não conseguem reparar esses danos, elas acumulam instabilidade genômica e entram em colapso.<sup>8</sup>

Em contraste, células normais, que ainda possuem *BRCA2* ativo e recrutam RAD51 normalmente, podem contornar esses efeitos, tornando essa abordagem altamente seletiva contra tumores *BRCA*-mutados. Portanto, tais mutações - frequentemente herdadas - podem predispor indivíduos ao câncer de próstata e a outras neoplasias, principalmente aquelas com comportamento mais agressivo e letal.<sup>7</sup>

Diante do exposto, estudos recentes apontam que uma proporção significativa dos cânceres de próstata avançados exibe defeitos no reparo do DNA associados a mutações no *BRCA2*, o que impacta negativamente o prognóstico e abre a possibilidade para terapias direcionadas (como inibidores de PARP). Logo, além de sua relevância na predisposição ao câncer, o *BRCA2* é fundamental para a estratificação de risco e a personalização do tratamento oncológico.<sup>7</sup>

O monitoramento após o tratamento depende do tipo de tratamento adotado. As abordagens mais frequentemente utilizadas são a radioterapia e a prostatectomia radical. Em ambos os casos, recomenda-se a dosagem de PSA a cada 6 a 12 meses nos primeiros cinco anos após o tratamento, seguida de acompanhamento anual posteriormente.<sup>17</sup>

No contexto da radioterapia, a definição padrão de recidiva bioquímica segue os critérios estabelecidos pelo Consenso de Phoenix. Considera-se que houve recidiva quando o valor de PSA aumenta em pelo menos 2 ng/mL acima do nadir, que é o menor valor de PSA atingido após o tratamento, isso com ou sem terapia hormonal. Contudo, elevações menores que esse limite (2 ng/mL) podem justificar uma investigação precoce, especialmente em pacientes mais jovens ou com bom estado geral, considerados potenciais candidatos a terapias locais adicionais.<sup>17</sup>

Por sua vez, após a prostatectomia radical, considera-se que há PSA persistente quando os níveis séricos do marcador não se tornam indetectáveis no período pós-operatório. Já a recidiva bioquímica é caracterizada pela elevação do PSA, previamente indetectável, com confirmação em pelo menos duas dosagens consecutivas, ou quando atinge valores acima de 0,1 ng/mL. Nesses casos, a decisão por realizar exames de imagem ou iniciar tratamento deve ser baseada não apenas nos valores absolutos de PSA, mas também em fatores clínicos e patológicos, como características do tumor, margens cirúrgicas, invasão de estruturas adjacentes, tempo para a recidiva e, quando disponível, resultados classificadores genômicos.<sup>17</sup>

Fatores genéticos apresentam forte associação com o câncer de próstata (PCa), destacando-se, entre eles, a hereditariedade como um dos principais determinantes na sua etiologia. Muitas das mutações hereditárias promovem alterações funcionais em células saudáveis, seja por meio da desregulação da expressão gênica, seja pelo comprometimento direto de suas funções. No contexto específico do câncer de próstata, tais alterações favorecem um ambiente celular propenso à instabilidade

genômica, facilitando a transição de células prostáticas normais para um fenótipo neoplásico e, consequentemente, elevando o risco de desenvolvimento tumoral nesse tecido.<sup>9</sup>

Complementarmente, fatores hereditários são a causa de 5-15% dos casos de câncer de próstata, sendo que os genes mais relacionados são os de reparo de incompatibilidade e os de recombinação homóloga. Os principais genes de reparo de incompatibilidade relacionados ao câncer de próstata hereditário (HPCa) são *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, enquanto os de recombinação homóloga são *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, sendo que os genes mutados relacionados à recombinação homóloga têm maior prevalência nos casos de câncer prostático. Além do câncer de próstata, diversas outras neoplasias estão associadas a mutações germinativas nos genes de predisposição ao câncer. Alterações em *BRCA1* e *BRCA2*, por exemplo, também conferem risco aumentado para câncer de mama, ovário, pâncreas e melanoma. Da mesma forma, mutações nos genes *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* e *PMS2* — frequentemente relacionados à síndrome de Lynch — estão implicadas em neoplasias colorretais e uterinas.<sup>12</sup> Ademais, *loci* de suscetibilidade ao câncer de próstata hereditário (HPCa) já foram identificados em quase todos os cromossomos, com exceção dos cromossomos 15, 16, 21 e 23.<sup>10</sup>

Os fatores de risco para PCa são inúmeros e influenciam em diferentes intensidades na probabilidade de desenvolvimento da doença. Por exemplo, histórico familiar de PCa, câncer hereditário de mama e ovário, Síndrome de Lynch estão entre os fatores de risco mais importantes quando comparados à idade, raça, etnia e fatores ambientais, com risco estimado entre 40% - 50%.<sup>14</sup> A idade se caracteriza como fator de risco uma vez que a probabilidade de desenvolver PCa aumenta drasticamente com o envelhecimento, principalmente a partir dos 60 anos, já que a incidência é maior que 500 casos a cada 100000 homens nesta faixa etária, quando antes dos 50 esta taxa se reduz para menos de 1 caso a cada 100000 homens. Portanto, no caso relatado, o probando possui alguns fatores de risco para PCa, sendo eles: idade e histórico familiar.<sup>9</sup> Além disso, o probando possui uma irmã com *BRCA+* e CA de mama, e estudos recentes mostraram que ter um parente de primeiro grau com CA de mama está associado a um risco 1,2 vezes maior de desenvolver PCa.<sup>11</sup>

Diante do exposto, cabe pontuar que a presença de mutação germinativa em *BRCA2* está associada a um aumento de 2 a 6 vezes no risco de câncer de próstata. Estudos indicam que homens *BRCA+* apresentam tumores de *Gleason Score* mais alto, o que está diretamente associado a uma progressão mais rápida da doença e a uma maior taxa de metástases linfonodais e ósseas. Além disso, esses pacientes frequentemente apresentam menor resposta à terapia de privação androgênica, o que pode exigir abordagens terapêuticas mais precoces e intensivas. Além do impacto direto no prognóstico do câncer de próstata, indivíduos com mutação

*BRCA2* também apresentam um risco aumentado para outros tipos de câncer, como câncer de mama masculino, câncer de pâncreas e melanoma, tornando essencial um rastreamento oncológico mais amplo e um acompanhamento multidisciplinar. Ainda, a identificação dessa mutação também tem repercussões importantes para os familiares, uma vez que ela é hereditária e segue um padrão autossômico dominante. Isso significa que parentes de primeiro grau têm uma chance de 50% de também serem portadores da mutação, tornando essencial o aconselhamento genético e a realização de testes para avaliação do risco.<sup>12</sup>

Dessa forma, pacientes com câncer de próstata e mutação *BRCA2* requerem uma abordagem diferenciada, com rastreamento precoce, estadiamento preciso e terapias mais direcionadas, a fim de reduzir o impacto da progressão acelerada da doença e melhorar o prognóstico a longo prazo. O acompanhamento de J.M. deve ser baseado nas diretrizes do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), com avaliação frequente para detecção precoce de progressão tumoral e investigação de elegibilidade para terapias direcionais.<sup>12</sup>

Embora a presença de mutações em genes supressores de tumores, como o *BRCA2*, seja tradicionalmente considerada um fator de risco determinante para o câncer de próstata, sua manifestação resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e biológicos. O envelhecimento, reconhecido como o maior fator de risco para o desenvolvimento de câncer, está intimamente ligado a alterações celulares e moleculares.<sup>13</sup>

Enquanto células cancerígenas exibem um “ganho de função e aptidão” – permitindo proliferação descontrolada e sobrevivência em condições adversas – as células envelhecidas demonstram uma “perda de função e aptidão”. Essa dualidade evidencia que, apesar do envelhecimento favorecer o acúmulo de danos celulares, as respostas a esses danos podem variar amplamente entre os indivíduos.<sup>13</sup>

Os processos biológicos envolvidos nas neoplasias incluem instabilidade genômica, alterações na proteostase, processos inflamatórios crônicos, modificações metabólicas, danos macromoleculares, disfunção de células-tronco/progenitoras, modificações epigenéticas e o fenômeno da senescência celular. Danos celulares acumulados ao longo do tempo impulsionam a seleção de mutações que podem favorecer um fenótipo maligno. Além disso, a disfunção mitocondrial – decorrente do acúmulo de mutações no genoma mitocondrial – contribui significativamente para o crescimento e progressão tumoral.<sup>13</sup>

Além disso, a incidência do câncer de próstata aumenta exponencialmente com a idade, sendo extremamente rara em indivíduos com menos de 40 anos e crescendo acentuadamente em faixas etárias mais avançadas. Mesmo entre indivíduos portadores de mutações predisponentes, como as de *BRCA2*, a manifestação clínica

pode variar dramaticamente: enquanto alguns desenvolvem a doença em idades relativamente jovens com formas mais agressivas, outros podem nunca manifestá-la, evidenciando a expressividade variável das mutações. Essa variabilidade ressalta que o câncer de próstata não é uma consequência inevitável do envelhecimento, mas sim o resultado da interação entre predisposição genética e outros fatores moduladores do risco.<sup>7,14</sup>

Em síntese, a associação entre envelhecimento e câncer de próstata reflete a complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos. O envelhecimento, ao mesmo tempo em que impõe maior risco pela acumulação de danos celulares e instabilidade genômica, interage com fatores de penetrância e variabilidade individual que determinam a expressão clínica da doença.<sup>7,14</sup>

Escolhas e estilos de vida também são fatores capazes de aumentar ou diminuir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata. Nesse sentido, dieta balanceada, atividade física e hábitos de vida saudáveis são medidas de prevenção ao câncer de próstata. Estudos relatam que dietas ocidentais, caracterizadas pela alta quantidade de carne vermelha e de gordura, podem aumentar o risco de desenvolvimento de PCa quando comparada a dietas orientais, como a japonesa e a mediterrânea. Assim, as dietas ricas em peixe, vegetais, frutas e legumes são capazes de diminuir os riscos do indivíduo para PCa.<sup>9</sup>

A prática regular de atividade física também se associa à redução do risco de desenvolvimento de PCa. Nesse sentido, evidências indicam que indivíduos com níveis mais elevados de atividade física apresentam menor mortalidade específica por PCa e, entre os pacientes diagnosticados, maior sobrevida livre da doença.<sup>11</sup>

Estudos recentes também apontam que níveis adequados de vitamina D no organismo estão associados a uma menor probabilidade de desenvolvimento de PCa. Tal efeito parece estar relacionado à ação antiproliferativa da vitamina D sobre as células prostáticas, especialmente quando sua concentração sérica é favorecida pela maior exposição à radiação ultravioleta.<sup>16</sup> Além disso, destaca-se a importância de evitar hábitos comportamentais que aumentam o risco da doença, como o consumo excessivo de álcool, o tabagismo e a obesidade.<sup>11</sup>

O avanço da genética molecular revolucionou a compreensão e o manejo dos diferentes tipos de cânceres, incluindo o de próstata, especialmente no contexto de pacientes portadores de mutações germinativas em genes associados à predisposição ao câncer, como o *BRCA2*. A testagem genética no câncer de próstata tem se tornado uma ferramenta indispensável na estratificação de risco, no aconselhamento familiar e na escolha terapêutica.<sup>12</sup>

Diante desse contexto, as diretrizes do NCCN estabelecem critérios para a testagem genética e fornecem um arcabouço fundamental para a tomada de decisões clínicas. O painel recomenda testes genéticos germinativos para pacientes com câncer de próstata que apresentem qualquer um dos seguintes critérios: familiares ou parentes que tenham ou tiveram câncer de próstata ou outros tipos de câncer (câncer de mama, câncer de ovário, câncer de intestino, entre outros); histórico familiar de mutações em certos genes, como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* e outros; câncer de próstata de alto risco, muito alto risco, regional ou metastático, independentemente do histórico familiar; ancestralidade judaica Ashkenazi; ter qualquer tipo de câncer. O fato do paciente J.M. possuir familiares com mutação germinativa confirmada em *BRCA2* na família e histórico familiar de câncer de mama, se encaixa nos critérios preconizados pelo NCCN, exigindo uma abordagem diferenciada.<sup>12</sup>

Apesar da importância crescente da testagem genética, sua implementação enfrenta vários desafios. Um dos principais entraves é o impacto emocional e psicológico da testagem, uma vez que o conhecimento de uma predisposição genética ao câncer pode gerar ansiedade, depressão e estresse significativo nos pacientes e familiares. Além disso, a discriminação genética é uma preocupação relevante, pois indivíduos diagnosticados com mutações patogênicas podem enfrentar dificuldades para a obtenção de seguros de saúde e oportunidades de trabalho. Outro desafio consiste na questão da acessibilidade, visto que muitos testes genéticos possuem custos elevados e nem sempre estão disponíveis no sistema público de saúde, limitando sua utilização em larga escala.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

A mutação *BRCA2* tem um impacto significativo na predisposição ao câncer de próstata, influenciando não apenas o risco de desenvolvimento da doença, mas também sua agressividade e resposta ao tratamento. O caso de J.M. ilustra como a predisposição genética pode influenciar não apenas o risco de desenvolvimento da neoplasia, mas também sua progressão e resposta terapêutica.

A integração dos resultados obtidos com as plataformas digitais reforça a relevância da abordagem genética no manejo do câncer de próstata hereditário. A construção do heredograma por meio da *Invitae Family History Tool* evidenciou a importância de mapear a história familiar, destacando a presença de mutação no gene *BRCA2* na irmã do paciente, o que corrobora a predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias.

Complementarmente, a análise multifatorial realizada pela plataforma QCancer, com um risco estimado de 7,99% para a existência de um câncer ainda não diagnosticado – e, especificamente, 6,99% para câncer de próstata –, reforça a necessidade de vigilância contínua e de estratégias de rastreamento oncológico individualizadas, mesmo diante de uma probabilidade relativamente baixa.

Adicionalmente, a utilização da plataforma *ASK2ME* permitiu uma avaliação longitudinal, demonstrando que a presença da mutação *BRCA2* eleva significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de próstata, chegando a 20% até os 85 anos – quase o dobro em comparação com indivíduos sem a mutação. Esse comparativo, evidenciado por gráficos que contrastam riscos entre portadores e não portadores da variante patogênica, enfatiza não apenas o aumento do risco com o avanço da idade, mas também a importância de um acompanhamento rigoroso e personalizado.

Portanto, o caso de J.M. ilustra de forma abrangente como a integração dos dados genéticos com ferramentas de avaliação de risco aprimora o diagnóstico e orienta a escolha de terapias-alvo, como os inibidores de PARP, que podem transformar o manejo da doença. Essa abordagem integrada possibilita a definição de estratégias preventivas e terapêuticas mais precisas, influenciando diretamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Em síntese, os avanços na oncogenética, aliados ao uso de plataformas digitais, solidificam a importância do aconselhamento genético e do rastreamento familiar na prática clínica, contribuindo para a construção de um cuidado verdadeiramente personalizado e eficaz.

Além das implicações clínicas diretas, a identificação de mutações germinativas reforça a importância do aconselhamento genético e do rastreamento familiar. Parentes de primeiro grau podem apresentar risco elevado para neoplasias associadas ao *BRCA2*, tornando essencial a realização de testes preditivos e a adoção de estratégias preventivas. O aconselhamento adequado também auxilia na mitigação dos impactos emocionais e socioeconômicos associados a esse tipo de diagnóstico, garantindo um cuidado integral ao paciente e a seus familiares.

Dessa forma, o avanço da oncogenética e a aplicação de diretrizes baseadas em evidências fortalecem uma abordagem mais personalizada e eficaz no combate ao câncer de próstata hereditário. A utilização de terapias-alvo, como os inibidores de PARP, exemplifica como o conhecimento genético pode transformar o manejo da doença, proporcionando melhores taxas de resposta e maior sobrevida aos pacientes. À medida que novas descobertas surgem, a integração entre genética e oncologia continuará sendo um pilar essencial para o desenvolvimento de estratégias inovadoras que promovam o diagnóstico precoce, o tratamento individualizado e, acima de tudo, uma melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação ao NGHM - Núcleo de Genética Humana e Molecular/UFES.

## REFERÊNCIAS

1. Wilson TK, Zishiri OT. Prostate Cancer: A Review of Genetics, Current Biomarkers and Personalised Treatments. *Cancer Reports*. 2024 Oct 1;7(10). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39410867/> >. Acesso em 19/03/2025.
2. Invitae Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 18 mar. 2025
3. QCancer Risk Prediction Tools. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 18 mar. 2025
4. ASK2ME Calculator. Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>. Acesso em: 18 mar. 2025
5. Brasileiro Filho G. Bogliolo Patologia. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021. Acesso em: 18 mar. 2025
6. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clinical Cancer Research*. 2018 Aug 6;24(23):5910–7. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6279573/>. Acesso em: 18 mar. 2025
7. Junejo N, AlKhateeb S. BRCA2 gene mutation and prostate cancer risk. Comprehensive review and update. *Saudi Medical Journal*. 2020 Jan 7;41(1):9–17. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7001059/>. Acesso em: 18 mar. 2025
8. D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair*. 2018 Nov; 71:172–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177437/>. Acesso em: 18 mar. 2025
9. 1.Wilson TK, Zishiri OT. Prostate Cancer: A Review of Genetics, Current Biomarkers and Personalised Treatments. *Cancer Reports*. 2024 Oct 1;7(10). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39410867/> >. Acesso em 19/03/2025.
10. 1.Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *International Journal of*

Molecular Sciences. 2021 Apr 4;22(7):3753. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916521/>>. Acesso em: 19/03/2025

11. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *European Urology*. 2023 May 1;84(2). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202314/>>. Acesso em: 19/03/2025.
12. Prostate Cancer Early Stage. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-early-patient.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2025.
13. Sedrak M. The Aging–Cancer Cycle: Mechanisms and Opportunities for Intervention. *The Journals of Gerontology: Series A*. [Internet]. Dec 13;78(7):1234–1238. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10329223/>. Acesso em: 18 mar. 2025
14. Montégut, L., López-Otín, C. & Kroemer, G. Envelhecimento e câncer. *Mol Cancer* 23, 106 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02020-z>
15. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *European Urology*. 2023 May 1;84(2). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202314/>>. Acesso em: 19/03/2025.
16. Loeb S, Schaeffer EM. Risk Factors, Prevention and Early Detection of Prostate Cancer. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2009 Sep;36(3):603–21. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616157/>>. Acesso em: 19/03/2025.
17. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Acesso em: 19 mar. 2025.