

CAPÍTULO 2

EXPLORANDO AS FRONTEIRAS DA SAÚDE: BENEFÍCIOS E RISCOS DOS TESTES GENÉTICOS NO CONTEXTO DO CÂNCER DE MAMA

Data de aceite: 01/11/2023

Marllon Cindra Sant'Ana

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6848865834542911>

Ester Reis Almeida

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/0050265968456428>

Dowglas Barros Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3747510987120837>

Beatriz de Paulo Rodrigues

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8346251829245317>

Nathalia dos Santos Vieira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/4167307249062052>

Bianca Alves Cabral

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9859750556959390>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: No campo da medicina personalizada, os testes genéticos têm se destacado como ferramentas promissoras para avaliar o risco de câncer de mama e orientar estratégias de prevenção e tratamento. Esses testes examinam alterações em genes como BRCA1, BRCA2 e outros associados ao desenvolvimento da doença, fornecendo informações valiosas para pacientes e profissionais de saúde. No entanto, enquanto os benefícios são evidentes, também existem considerações importantes sobre os riscos associados a esses testes. Os benefícios dos testes genéticos para câncer de mama são

multifacetados. Em primeiro lugar, eles podem identificar indivíduos com predisposição genética ao câncer, permitindo uma vigilância mais rigorosa e detecção precoce da doença. Além disso, esses testes auxiliam na tomada de decisões informadas sobre opções preventivas, como cirurgia profilática ou intervenções farmacológicas. Para pacientes já diagnosticados, os testes genéticos podem orientar o tratamento, contribuindo para terapias mais direcionadas e eficazes, resultando em melhores resultados clínicos. Contudo, a utilização de testes genéticos também apresenta riscos e desafios. A divulgação de informações sobre predisposição genética pode gerar ansiedade, estigma ou até mesmo impactar a saúde mental dos pacientes. A incerteza associada aos resultados falso-positivos ou falso-negativos também é uma preocupação. Além disso, a posse de informações genéticas sensíveis pode resultar em discriminação em questões de seguro de saúde e emprego. Dessa forma, é essencial equilibrar cuidadosamente os benefícios com os riscos potenciais, para garantir que os indivíduos tomem decisões informadas e enfrentem os desafios inerentes aos testes genéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama; Teste genético.

EXPLORING HEALTH BOUNDARIES: BENEFITS AND RISKS OF GENETIC TESTING IN THE CONTEXT OF BREAST CANCER

ABSTRACT: In the field of personalized medicine, genetic tests have emerged as promising tools to assess breast cancer risk and guide prevention and treatment strategies. These tests examine changes in genes such as BRCA1, BRCA2 and others associated with the development of the disease, providing valuable information for patients and healthcare professionals. However, while the benefits are evident, there are also important considerations about the risks associated with these tests. The benefits of genetic testing for breast cancer are multifaceted. First, they can identify individuals with a genetic predisposition to cancer, allowing for closer surveillance and earlier detection of the disease. In addition, these tests assist in making informed decisions about preventive options, such as prophylactic surgery or pharmacological interventions. For patients already diagnosed, genetic testing can guide treatment, contributing to more targeted and effective therapies, resulting in better clinical outcomes. However, the use of genetic testing also presents risks and challenges. Disclosure of information about genetic predisposition can generate anxiety, stigma or even impact patients' mental health. The uncertainty associated with false-positive or false-negative results is also a concern. In addition, possession of sensitive genetic information can result in discrimination in health insurance and employment matters. As such, it is essential to carefully balance benefits with potential risks to ensure that individuals make informed decisions and address the challenges inherent in genetic testing.

KEYWORDS: Breast neoplasms; Genetic test.

1 | INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, os tumores de câncer de mama eram classificados de acordo com as características histológicas e técnicas baseadas em lâminas que categorizavam os tumores de mama como dúcteis ou carcinoma lobular e para determinar o estado nodal,

tamanho e grau do tumor (HAN *et al.*, 2016). Os avanços nas técnicas de sequenciamento genético, juntamente com o progresso da bioinformática, permitiram a detecção rápida e eficiente de mutações (YADAV *et al.*, 2019). A identificação de subtipos moleculares específicos de câncer de mama abriu caminho para uma abordagem mais personalizada para o tratamento do câncer de mama usando terapias direcionadas (HAN *et al.*, 2016). Assim sendo, o perfil molecular de tumores usando métodos de sequenciamento de próxima geração, visando a identificação de marcadores diagnósticos, prognósticos e preditivos, tornou-se um procedimento padrão em oncologia clínica. Este procedimento baseado no DNA derivado de tumor pode então revelar possíveis variantes da linhagem germinativa (KALIA *et al.*, 2017; MANDELKER *et al.*, 2019; CUSHMAN-VOKOUN *et al.*, 2022).

O reconhecimento do componente genético do câncer de mama levou a uma maior demanda pública por informações, garantias, triagem e testes genéticos, o que consequentemente levou a aumentos significativos nos encaminhamentos para centros de genética clínica (HILGART *et al.*, 2012). O teste molecular no câncer de mama pode ser usado para diagnosticar tipos de tumor, reconhecer implicações hereditárias (por exemplo, mutações BRCA1), identificar agentes terapêuticos apropriados (por exemplo, doença HER2+), determinar o prognóstico da doença e identificar biomarcadores que podem prever ou monitorar a resposta ao tratamento (PAOLETTI *et al.*, 2014; BOYD *et al.*, 2012). Além disso, o benefício clínico observado com agentes direcionados à sinalização hormonal ou HER2 confirmou a importância de identificar outros alvos moleculares (HAN *et al.*, 2016).

No geral, três avanços revolucionaram completamente o âmbito da genética clínica no que diz respeito ao câncer de mama. Primeiramente, a identificação, na década de 1990, dos defeitos genéticos subjacentes, ou seja, variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2 para o câncer hereditário de mama e ovário, que permitiram o diagnóstico baseado em DNA e testes preditivos de membros de risco da família (GARBER; OFFIT 2005; MARDIS, 2019). Segundamente, o desenvolvimento de métodos de sequenciamento de próxima geração, que - a partir de 2010 em diante - permitiram a análise simultânea de múltiplos genes de suscetibilidade ao câncer e, em escala mais ampla, o sequenciamento completo do exoma e genoma (MENKO *et al.*, 2022). E o terceiro avançou a genética clínica em diversos âmbitos, foi o esclarecimento da patogênese molecular de tumores malignos que levaram ao desenvolvimento de terapias direcionadas e imunoterapias (MENKO *et al.*, 2022; MARDIS, 2019).

Nas últimas 2 décadas, vários genes associados ao risco de câncer de mama foram identificados, o que levou a um aumento na aceitação de testes genéticos para avaliação do risco de neoplasias. Aproximadamente 10% dos pacientes de alto risco com câncer de mama, qualificados para testes genéticos de acordo com as diretrizes de consenso, são portadores de uma mutação patogênica em um dos genes de predisposição ao câncer de mama (YADAV *et al.*, 2019). Outrossim, pacientes com histórico familiar de câncer de mama ou outros tumores devem ser submetidos a testes genéticos para determinar se uma síndrome de câncer hereditário está presente (LITTON *et al.*, 2019).

A disponibilidade de inibidores de PARP - drogas que são seletivamente ativas em cânceres de mama associados a BRCA1/2 - criou a necessidade de testes de câncer hereditário para todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama avançado (LITTON *et al.*, 2019). O status da mutação tem implicações significativas para o gerenciamento, incluindo opções de tratamento, vigilância pós-tratamento, avaliação de risco familiar e prevenção e triagem de cânceres futuros (VERDIAL *et al.*, 2022).

Os modelos tradicionais de aconselhamento incluem uma sessão de pré-aconselhamento para revisar um heredograma multigeracional, revisão das implicações do teste para pacientes e familiares e determinação dos genes que devem ser incluídos no teste (LITTON *et al.*, 2019). Passar por um serviço de teste genético de câncer é um processo complexo para pacientes e suas famílias, envolvendo diferentes estágios, que podem incluir a avaliação do risco de um paciente desenvolver câncer, aconselhamento prolongado, triagem especializada e testes genéticos para mutações. A avaliação dos riscos do teste genético aos pacientes submetidos a esse processo foi demonstrada comparando as taxas de ansiedade antes e depois da consulta, sugerindo que, embora muitos pacientes não sintam sofrimento aumentado como resultado do processo, há alguns que precisam de apoio psicológico adicional (HILGART *et al.*, 2012).

2 | METODOLOGIA

Este estudo se constitui como uma revisão integrativa que repousou sobre uma análise exaustiva de estudos acessíveis nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo. Empregaram-se combinações de termos descritores, notadamente os termos: “*Breast Neoplasm*” AND “*Genetic Testing*”. A investigação abarcou artigos completos, assim como estudos observacionais, estudos de prevalência, ensaios clínicos controlados e estudos de incidência. Os critérios de inclusão englobaram a abordagem abrangente de, ao menos, um dos seguintes elementos: câncer de mama e teste genético. Dentro desse contexto, foram excluídos os artigos carentes de profundidade substancial sobre o tema e de estruturação textual adequada. Além disso, buscou-se a originalidade e atualidade das informações contidas no trabalho.

3 | TESTES GENÉTICOS: COMO FUNCIONAM?

O papel dos testes genéticos no câncer de mama está em constante evolução. Esses testes permitem a identificação precoce de determinadas mutações em indivíduos de alto risco, o que possibilita um aumento na vigilância e a implementação de estratégias de redução de risco.

Embora diversas mutações possam contribuir para a ocorrência do câncer de mama, as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, ambos herdados de forma autossômica

dominante, são as mais comuns e respondem por até 30% dos casos hereditários de câncer de mama. Essas mutações também aumentam o risco de cânceres dos ovários, tubas uterinas, peritônio e, especificamente para as mutações do BRCA2, câncer de mama em homens, câncer de pâncreas e melanoma, que juntos compõem a síndrome hereditária de câncer de mama e ovários (VALENCIA *et al.*, 2017). As indicações para testes genéticos de mutações no BRCA podem ser encontradas em diretrizes de prática clínica fornecidas por várias organizações, como a *American Society of Breast Surgeons* (ASBrS) (MANAHAN *et al.*, 2019). Essas diretrizes consideram diversos fatores de risco que aumentam a chance de uma mulher ter uma mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2, como históricos familiares de mutações no BRCA1 e/ou BRCA2, câncer de mama diagnosticado precocemente, duas ou mais ocorrências de câncer de mama primário e herança judaica ashkenazi (JOHN *et al.*, 2007).

No entanto, a testagem genética nem sempre é tão benéfica. Mulheres que buscam testes genéticos para mutações em BRCA e intervenção médica precoce apresentam benefícios moderados se possuem alto risco de câncer de mama, enquanto mulheres sem esse risco têm benefícios mínimos ou até mesmo possíveis danos (VALENCIA *et al.*, 2017). Algumas instituições também fornecem indicações, como a *American Society of Breast Surgeons* e *National Comprehensive Cancer Network*, para testes genéticos em mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Para isso, os critérios incluem câncer de mama diagnosticado precocemente, duas ou mais ocorrências de câncer de mama primário, câncer de mama triplo-negativo aos 60 anos ou menos, parentes próximos com câncer de mama diagnosticado precocemente e histórico pessoal ou familiar de câncer de ovário, câncer de pâncreas e/ou câncer de próstata, sendo que a avaliação do câncer de mama triplo-negativo é especialmente importante devido ao seu fenótipo agressivo (TUN *et al.*, 2014)

Até alguns anos atrás, o teste genético predominante para mutações no BRCA1 e BRCA2 era muito inacessível devido a restrições de patenteamento. Contudo, em 2013, foi decidido que os genes humanos são ocorrências naturais e, portanto, não podem ser patenteados. Essa decisão expandiu consideravelmente as opções de testes genéticos para incluir painéis de mutações genéticas oferecidos por laboratórios universitários e privados, tornando a testagem mais acessível (GRIGNOL *et al.*, 2016).

O teste BRACAnalysis da Myriad Genetic Laboratories é um exemplo de como um teste genético pode detectar mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. O teste utiliza o DNA extraído da mucosa bucal ou do sangue do paciente, que é amplificado e sequenciado por meio de sequenciamento direto e reverso para identificar possíveis alterações nos genes. Existem diferentes modalidades de teste, que variam de acordo com o número e o tipo de mutações que são pesquisadas, conforme o risco estimado do paciente, sendo que a análise posterior depende do tipo de teste solicitado (VALENCIA *et al.*, 2017).

4 | ESTÁGIOS (0 A 4), PERFIL FENOTÍPICO DOS SUBTIPOS MOLECULARES

Trayes e Cokenakes (2021) compilaram estudos e afirmam que o tamanho dos tumores, envolvimento dos nódulos, presença de metástases e biomarcadores específicos determinam o estadiamento do câncer. Os cânceres de mama que não expressam marcadores são chamados de triplo negativo.

O estágio 0, o carcinoma não invasivo, também chamado carcinoma ductal in situ (CDIS), é o tipo mais comum de se identificar em mamografias que mostram microcalcificações nos ductos mamários, e quando não tratado há 40% de chance de progressão para o câncer invasivo. Neste estágio o tratamento é feito com lumpectomia, que é a remoção apenas do nódulo, também radioterapia ou mastectomia. Pessoas com CDIS positivo para receptor de estrogênio e com tecido mamário residual devem receber até cinco anos de terapia endócrina.

Os estágios 1, 2 e 3, se caracterizam pela invasão precoce e avançada do tumor, mas sem metástases. Nestes estágios o tratamento é feito com cirurgia, terapias sistêmicas pré e pós-operatórias como quimioterapia, terapias endócrinas, imunoterapia com anticorpos monoclonais direcionados aos receptores tumorais e radiação. Pessoas com receptores hormonais positivos o ensaio de expressão de 21 genes é recomendado para o prognóstico da doença e decisões de tratamento. A terapia sistêmica pré-operatória diminui o tamanho dos tumores para uma melhor ressecção permitindo melhores resultados estéticos. Quando há positividade para receptores de estrogênio de baixo risco, a terapia sistêmica é satisfatória, sem a necessidade da intervenção cirúrgica.

Quando necessária a cirurgia, recomenda-se a lumpectomia associada à radiação, pois assim se oferece margens mais fáceis de serem alcançadas para uma melhor estética pós-cirúrgica. Além da remoção do tumor, as intervenções cirúrgicas também podem abordar uma possível disseminação do câncer através do sistema linfático. Após a cirurgia, a radioterapia é usada para eliminar qualquer doença remanescente. Quando os tumores são positivos para receptores hormonais, são passíveis de tratamento com terapia endócrina.

No estágio 4 há presença de metástases. Mesmo sendo raramente passivo de cura, a sobrevida de pessoas diagnosticadas melhorou nas últimas décadas e pode ser de até 40 meses. O tratamento consiste em minimizar sintomas e preservar a qualidade de vida. As terapias endócrinas, quimioterápicas e imunoterapias podem ser oferecidas, esperando-se fornecer palição a estes.

5 | QUAIS OS RESULTADOS E COMO PROCEDER

Com base nos riscos genéticos, ambientais, familiares, comportamentais, a medicina de precisão fornece opções de detecção e prevenção, às populações que têm risco de desenvolver câncer de mama. Além disso, os riscos genéticos podem ser detectados

através dos testes genéticos e do histórico familiar (HIMES *et al.*, 2019). A designação da realização de um teste genético deve englobar o preparo do indivíduo, equipe multiprofissional e familiares, visto que contempla questões éticas, médicas e sociais. O preparo de todos os envolvidos deve objetivar os possíveis resultados (positivo, negativo e inconclusivo) dos testes genéticos (SEGAL *et al.*, 2001).

O resultado positivo indica que o indivíduo possui uma mutação que impossibilita a função do gene, essa mutação aponta uma possibilidade mais elevada para o desenvolvimento do câncer de mama (PLON *et al.*, 2008). Um resultado positivo pode conduzir a uma rotina de autoexame, acompanhamento médico, exames clínicos, mamografias e ultrassonografias. Ademais, um teste positivo indica um tratamento profilático e preventivo como mastectomia bilateral e quimioprevenção, oportunizando a escolha de retirada ou não das mamas (BRAZ, 2009). Já o teste genético com resultado negativo aponta que nenhuma variação foi encontrada na sequência do DNA do indivíduo (PLON *et al.*, 2008). Por outro lado, o resultado negativo não exige o desenvolvimento do câncer, apenas reduz os riscos, igualando com o da população geral, de modo que os exames (mamografia de rastreamento, auto-exame, exames clínicos, ultrassonografia, exame clínico) devem ser realizados periodicamente (ROMEIRA, 2007).

A variante não classificada/significado incerto (VUS), determina que é desconhecido o efeito da variante sobre a função gênica, de modo que não se sabe ao certo se essa variante caracteriza um risco aumentado de câncer (PLON *et al.*, 2008). De modo geral, grande parte das variantes de significado incerto, são classificadas como benignas ou provavelmente benignas no decorrer do tempo, por outro lado causa ansiedade aos indivíduos e dúvidas para os médicos. Indivíduos com resultado VUS com histórico familiar de câncer dispõem da opção de serem submetidos a mastectomias profiláticas bilaterais, além de encaminhamento para especialistas em genética (TISCHLER *et al.*, 2019).

6 | TESTES BRCA1/2

Os testes genéticos para identificar o risco de câncer de mama estão entre os mais válidos e úteis atualmente (TURBITT *et al.*, 2019). A avaliação do risco genético em mulheres após o diagnóstico de câncer de mama implica diretamente nas decisões sobre os tratamentos clínicos. Esses marcadores avaliados também implicam na vigilância necessária aos membros da família, que precisam considerar possíveis resultados positivos das mutações (ROSENBERG *et al.*, 2016). Estima-se que mulheres portadoras da mutação têm o risco de 40 a 85% de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos, enquanto esse risco é de 10% na população geral (JULIAN-REYNIER, 2011).

A maioria das mulheres diagnosticadas precocemente e que realizam a cirurgia conservadora da mama são curadas e as evidências mostram que não há diferença de mortalidade em um período de 10 anos entre portadoras e não portadoras da mutação

BRCA. No entanto, mulheres que carregam a mutação têm de 20 a 50% de chance de recorrência ou aparecimento de um novo câncer de mama em 10 anos (MEISER *et al.*, 2008). A maioria dessas mutações é considerada única e as famílias podem apresentar específicas mutações, mas além das mutações específicas, têm sido frequentemente observadas mutações correspondentes a etnias e localizações geográficas específicas (VAROL *et al.*, 2018).

As mutações BRCA 1 e 2 são as mutações genéticas mais comumente associadas ao risco aumentado de câncer de mama (BHARUCHA *et al.*, 2020). Esses genes são intrínsecos a todos seres humanos, mas podem sofrer mutações em alguns indivíduos. Os genes BRCA 1 e 2 normalmente fazem parte do reparo do DNA, assumindo a função de regulação no ciclo celular, codificando proteínas que respondem ao dano celular, portanto funcionam como genes supressores tumorais. Ambos os genes podem ser detectados em uma ampla variedade de tecido pelo corpo humano, sendo sua maior concentração nas mamas e no timo. Esses danos funcionais resultados das mutações prejudicam o reparo do DNA e causam irregularidades em sua síntese, assim há degradação do DNA que pode levar a parada do ciclo celular e a apoptose (VAROL *et al.*, 2018). Esses genes são herdados de forma autossômica dominante, parentesco de primeiro grau leva a chance de 50% da mesma mutação (TISCHLER; CREW; CHUNG, 2019).

Os genes BRCA são grandes e centenas de mutações podem ser identificadas neles. O padrão dos laboratórios analisa principalmente o local de mutação específico, em caso de familiares com diagnóstico, por exemplo. Mas, o uso de painéis multigênicos têm sido escolhidos pois incluem amplos rearranjos genômicos, resultando em uma maior avaliação de riscos. Os cânceres de mama relacionados ao BRCA 1 geralmente possuem maior grau histológico, grau de proliferação e maior predominância patológica, tendem a progredir para uma doença invasiva, sendo mais difícil sua detecção precoce. Já os portadores da mutação do BRCA 2 também apresentam um maior risco para câncer de ovário, mas quando em idade avançada, costumam ser detectadas mutações subjacentes à do gene BRCA. Mutações no gene BRCA1 foram encontradas em 15-20% das famílias com câncer de mama e em 40-50% das famílias com câncer de mama e ovário (VAROL *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que outros genes também apresentam riscos para o câncer de mama hereditário, principalmente, como ATM, CDH1, CHEK2, NF1 e PALB2, então com a expansão dos testes de linhagem germinativa, há aumento da eficácia da redução dos riscos, ligados não apenas ao BRCA (TISCHLER; CREW; CHUNG, 2019).

71 REDUÇÃO DO USO DE QUIMIOTERÁPICOS APÓS INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

O câncer de mama é uma doença que afeta milhões de mulheres em todo o mundo, a estimativa mais recente do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 2022 aponta 76,3 mil novos registros da doença por ano, podendo afetar a população masculina também. O diagnóstico precoce promove o controle ou até mesmo a cura do câncer, através do tratamento cirúrgico, da quimioterapia e da radioterapia.

A quimioterapia é uma das formas de tratamento com maior incidência e cura em diversos tumores, dessa forma, trata-se de uma modalidade terapêutica com efeito sistêmico, relacionada ao uso de substância químicas que interferem no processo de crescimento e divisão celular, destruindo as células tumorais e células benignas semelhantes (CÁSSIA *et al.*, 2015). Além disso, continuamente com dados do Instituto Nacional do Câncer, conceitualmente, há a cirurgia oncológica, cujo objetivo é a retirada do tumor, de forma que o ato cirúrgico apresente finalidade curativa quando ocorre a detecção do tumor em sua fase inicial, ou, finalidade paliativa, quando a premissa é apenas a redução da quantidade de células tumorais ou controle de sintomas que comprometam a qualidade da sobrevivência do paciente. É válido ressaltar que a combinação entre várias modalidades de tratamento potencializa o processo.

Assim, a associação entre quimioterapia e o procedimento cirúrgico é uma proposta altamente eficaz. Desse modo, a quimioterapia pode ser classificada em neoadjuvante, quando administrada antes do ato cirúrgico, com os objetivos de avaliar a resposta antineoplásica e de reduzir o tumor; e, em quimioterapia adjuvante, administrada após o tratamento cirúrgico, com a finalidade de erradicar possíveis micrometástases (CÁSSIA *et al.*, 2015). Destarte, nos últimos anos, houve avanços significativos no tratamento do câncer de mama, incluindo abordagens mais individualizadas e direcionadas. Uma área em que houve progresso notável é justamente a redução do uso de quimioterápicos após a intervenção cirúrgica. Essa abordagem personalizada tem como objetivo evitar o tratamento excessivo e os efeitos colaterais associados à quimioterapia, ao mesmo tempo em que mantém altas taxas de cura e controle do câncer.

A decisão de usar quimioterapia após a cirurgia depende de vários fatores, incluindo o estágio do câncer, o tipo de tumor, as características moleculares e genéticas do tumor, bem como fatores individuais do paciente, como idade e saúde geral. Tradicionalmente, a quimioterapia era recomendada para a maioria das mulheres com câncer de mama invasivo após a cirurgia, como forma de reduzir o risco de recorrência e aumentar as chances de cura (Oncoguia, 2023). No entanto, avanços na compreensão da biologia do câncer de mama e o desenvolvimento de testes genéticos e moleculares mais sofisticados permitiram uma avaliação mais precisa do risco de recorrência em cada paciente individualmente. Com isso, os médicos agora são capazes de identificar mulheres com câncer de mama de baixo risco de recorrência, que podem não se beneficiar significativamente da quimioterapia.

Essa abordagem mais seletiva tem várias vantagens. Em primeiro lugar, reduz o risco de efeitos colaterais graves associados à quimioterapia, como náuseas, fadiga, queda de cabelo e comprometimento do sistema imunológico. Entretanto, é importante ressaltar que nem todas as mulheres com câncer de mama se enquadram nessa categoria de baixo risco e, para algumas delas, a quimioterapia ainda é uma parte crucial do tratamento. A abordagem personalizada visa equilibrar os benefícios e os riscos de cada tratamento, levando em consideração as características individuais do paciente e as evidências científicas mais recentes.

Em conclusão, a redução do uso de quimioterápicos após a intervenção cirúrgica no câncer de mama é um avanço significativo no tratamento dessa doença. A abordagem personalizada, baseada em características moleculares e genéticas do tumor, permite evitar o tratamento excessivo e seus efeitos colaterais, proporcionando melhores resultados e qualidade de vida para as pacientes.

8 | OS RISCOS DOS TESTES GENÉTICOS APÓS O EFEITO “ANGELINA JOLIE”

Em 14 de maio de 2013, a atriz e diretora Angelina Jolie anunciou publicamente por meio de publicação no *The New York Times* que possuía uma mutação no gene BRCA1 e que havia decidido submeter-se ao procedimento de mastectomia bilateral preventiva devido ao risco de desenvolver câncer de mama hereditário. A decisão da atriz aumentou o interesse popular acerca da doença e a realização da testagem para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Além disso, incentivou publicações médicas sobre o chamado Efeito Angelina Jolie, como foi nomeado (LIEDE *et al.*, 2018). Assim, abre-se a discussão acerca da capacidade de grandes anúncios de celebridades para influenciar a tomada de decisões relacionadas à saúde, sobretudo na era das mídias sociais (DESAI *et al.*, 2016). Após a publicação do editorial, percebeu-se aumento imediato e significativo na realização de testes BRCA1/2, bem como uma elevação que perdurou durante anos subsequentes (LIEDE *et al.*, 2018). Entretanto, não houve aumento nas taxas de mastectomia, além de haver uma diminuição nas taxas de mastectomia em mulheres que realizaram o teste. (DESAI *et al.*, 2016). Tais achados sugerem que as mulheres que possuíam riscos bem definidos para o desenvolvimento da doença foram menos influenciadas pela decisão de Jolie e optaram por não realizar o procedimento cirúrgico preventivo, ou que, dentre o grande número de indivíduos que buscou testar-se, havia muitas mulheres com baixo risco de predisposição ao câncer de mama hereditário e, por conseguinte, não necessitavam do procedimento (LIEDE *et al.*, 2018).

Assim, conclui-se que o anúncio de celebridades sobre tópicos relacionados à saúde tem, em baixo custo, a capacidade de gerar comoção em grandes audiências, porém, sua capacidade de mirar grupos específicos, como subpopulações de interesse clínico que podem ser beneficiadas pela testagem pode ser limitada (DESAI *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Em uma perspectiva mais ampla, a trajetória da genética clínica aplicada ao câncer de mama tem sido marcada por avanços notáveis que redefiniram o paradigma diagnóstico e terapêutico. A transição de métodos histológicos convencionais para a era dos testes genéticos revelou uma intrincada teia de informações moleculares subjacentes às manifestações clínicas do câncer de mama. À medida que aprofundamos nossa compreensão sobre a interseção entre genética e oncologia, uma nova era de medicina personalizada emerge, onde a abordagem única para cada paciente se torna um pilar central.

A introdução dos testes genéticos, em particular a análise dos genes BRCA1 e BRCA2, marcou um divisor de águas na detecção precoce e na estratificação de riscos hereditários associados ao câncer de mama. Esses avanços não apenas permitiram identificar pacientes com maior predisposição à doença, mas também desempenharam um papel fundamental na orientação do tratamento. A decisão informada de realizar intervenções cirúrgicas profiláticas, como a mastectomia bilateral, reforça a ênfase em abordagens preventivas, evitando futuros desdobramentos adversos.

A influência do “Efeito Angelina Jolie”, caracterizado pela divulgação pública da decisão da renomada atriz de se submeter à mastectomia bilateral preventiva, destaca o impacto que figuras públicas podem ter na conscientização e na busca por testes genéticos. Contudo, deve-se reconhecer que essa influência é susceptível de variar consideravelmente em diferentes grupos demográficos e contextos socioeconômicos. O discernimento clínico e a avaliação precisam de riscos individuais permanecem imperativos para evitar decisões precipitadas e excessivamente influenciadas por tais divulgações midiáticas.

No entanto, enquanto celebridades podem catalisar a atenção pública, é fundamental lembrar que a genética clínica é uma disciplina intrinsecamente complexa, moldada por uma miríade de variáveis interconectadas. As nuances envolvidas na interpretação de resultados de testes genéticos, a interação entre os fatores genéticos e ambientais, bem como a constante evolução do campo da oncogenética, demandam abordagens multidisciplinares e uma parceria eficaz entre pacientes, profissionais de saúde e pesquisadores.

Em última análise, a contínua evolução na genética clínica do câncer de mama traz à tona uma realidade multifacetada e em constante transformação. A aplicação sensata e ética dos testes genéticos, aliada à compreensão profunda das implicações clínicas e psicossociais, é crucial para garantir que esses avanços se traduzam em resultados tangíveis e benefícios tangíveis para indivíduos e comunidades. Por meio desse compromisso, estamos pavimentando um caminho mais promissor no enfrentamento do câncer de mama, onde a precisão da informação genética se alia à empatia e à consideração integral das necessidades dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BARUCHA, P. P. *et al.* **Genetic Testing and Screening Recommendations for Patients with Hereditary Breast Cancer.** *RadioGraphics*, v. 40, n. 4, 24 p., mai. 2020.
- BOYD, C.; BOYLE, D. P. **Molecular diagnosis on tissues and cells: How it affects training and will affect practice in the future.** *Cytopathology*, v. 23, n. 5, p. 286–294, out. 2012.
- BRAZ, Marlene. **Espera e revelação: a pesquisa com testes preditivos para câncer de mama e a ética.** *Revista Bioética*, v. 16, n. 2, 2009.
- CÁSSIA, R. *et al.* **Ações de enfermagem frente às reações quimioterápicas em pacientes oncológicos.** *Revista de Pesquisa e Cuidado é Fundamental*, v. 7, n. 2, p. 2440-2452, jun. 2015.
- CUSHMAN-VOKOUN, A. *et al.* **Laboratory and Clinical Implications of Incidental and Secondary Germline Findings During Tumor Testing.** *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 146, n. 1, p. 70-77, jan. 2022.
- DESAI, S.; JENA, A. B. **Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie's New York Times editorial.** *British Medical Journal*, v. 355, dez. 2016.
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. **Hereditary cancer predisposition syndromes.** *Journal of clinical oncology.* Official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 23, n. 2, jan. 2005.
- GRIGNOL, Valerie P.; AGNESE, Doreen M. **Breast cancer genetics for the surgeon: an update on causes and testing options.** *Journal of the American College of Surgeons*, v. 222, n. 5, p. 906-914, 2016.
- HAN, H. S.; MAGLIOCCO, A. M. **Molecular Testing and the Pathologist's Role in Clinical Trials of Breast Cancer.** *Clinical Breast Cancer*, vol. 16, n. 3, p. 166-79, jun. 2016.
- HILGART, J. S.; COLES, B.; IREDALE, R. **Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2012, n. 2, fev. 2012.
- HIMES, Deborah O. *et al.* **Female family members lack understanding of indeterminate negative BRCA1/2 test results shared by probands.** *Journal of genetic counseling*, v. 28, n. 5, p. 950-961, 2019.
- JOHN, E. M. *et al.* **Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups.** *JAMA*, v. 298, n. 24, p. 2869-2876, dez. 2007.
- JULIAN-REYNIER, C. **Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire: importance des résultats des tests.** *Med Sci., Paris*, v. 27, n. 6-7, p. 657-661, jun./jul. 2011.
- KALIA, S. S. *et al.* **Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.** *Genetics in Medicine*, v. 19, n. 2, p. 249-255, fev. 2017.
- LEISTNER-SEGAL, S. *et al.* **Genética e câncer de mama.** *Revista HCPA*. Vol. 21, n. 2, p. 191-197, ago. 2001.

LIEDE, A. *et al.* **Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect.** *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 171, n. 2, p. 435-442, mai. 2018.

LITTON, J. K.; BURSTEIN, H. J.; TURNER, N. C. **Molecular Testing in Breast Cancer.** *American Society of Clinical Oncology*, v. 39, mai. 2019.

MANAHAN, E. R. *et al.* **Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons.** *Annals of surgical oncology*, v. 26, p. 3025-3031, out. 2019.

MANDELKER, D. *et al.* **Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group.** *Annals of Oncology*, v. 30, n. 8, p. 1221-1231, ago 2019.

MARDIS E. R. **The Impact of Next-Generation Sequencing on Cancer Genomics: From Discovery to Clinic.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 9, n. 9, set. 2019.

MEISER, B. *et al.* **Genetic counselling and testing for inherited gene mutations in newly diagnosed patients with breast cancer: a review of the existing literature and a proposed research agenda.** *Breast Cancer Research*, v. 10, n. 6, 14 p., 2008.

MENKO, F. H. *et al.* **Challenges in breast cancer genetic testing. A call for novel forms of multidisciplinary care and long-term evaluation.** *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 176, n. 103642, ago. 2022.

ONCOGUIA. **Tratamentos para câncer de mama: cirurgia, quimioterapia e radioterapia.** Instituto Oncoguia, 2023. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos-para-cancer-de-mama-cirurgia-quimioterapia-e-radioterapia/16093/7/#:~:text=A%20quimioterapia%20%C3%A9%20indicada%20para,as%20c%C3%A9lulas%20cancer%C3%ADgenas%20que%20sobraram>. Acesso em 01 ago. 2023.

PAOLETTI, C.; HAYES, D. F. **Molecular testing in breast cancer.** *Annual Review of Medicine*, v. 65, p. 95–110, jan. 2014.

PLON, Sharon E. *et al.* **Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results.** *Human mutation*, v. 29, n. 11, p. 1282-1291, 2008.

ROMEIRA, Regina Célia Pawlovski Mena. **Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário.** *Psicologia para América Latina*, n. 9, p. 0-0, 2007.

ROSENBERG, S. M. *et al.* **BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer.** *JAMA Oncol.*, v. 2, n. 6, p. 730-736, jun. 2016.

TISCHLER, J.; CREW, K. D.; CHUNG, W. K. **Cases in precision medicine: The role of tumor and germline genetic testing in breast cancer management.** *Annals of internal medicine*, v. 171, n. 12, p. 925-930, out. 2022.

TUN, N. M. *et al.* **Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis.** *Clinical genetics*, v. 85, n. 1, p. 43-48, 2014.

TURBITT, E. *et al.* **Genetic counseling, genetic testing, and risk perceptions for breast and colorectal cancer: Results from the 2015 National Health Interview Survey.** *Prev Med.*, v. 123, p. 12-19, jun. 2019.

VALENCIA, O. M. *et al.* **The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review.** *JAMA surgery*, v. 152, n. 6, p. 589-594, jun. 2017.

VAROL, U. *et al.* **BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2.** *J BUON.*, v. 23, n. 4, p. 862-866, ago. 2018.

VERDIAL, F. C. *et al.* **Genetic testing and surgical treatment after breast cancer diagnosis: Results from a national online cohort.** *Journal of Surgical Oncology*, v. 123, n. 7, p. 1504–1512, jun. 2021.

YADAV, S.; COUCH F. J. **Germline Genetic Testing for Breast Cancer Risk: The Past, Present, and Future.** *American Society of Clinical Oncology educational book*, v. 39, p. 61-74, mai. 2019.