

CÂNCER DE MAMA: UMA ANÁLISE DO HISTÓRICO FAMILIAR, VARIAÇÕES GENÉTICAS ENVOLVIDAS E TRATAMENTO

Data de aceite: 01/11/2023

Bárbara Elisiário Oliveira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Baby John Louis

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Sophia Bridi Zamprogno

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil
Íuri Drumond Louro
Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

questão, mediante uso de ferramentas online. **RELATO DE CASO:** Paciente do sexo feminino, branca, de 52 anos, relata histórico familiar de câncer de mama e obteve classificação BI RADS III em mamografia. **RESULTADOS:** Os softwares utilizados forneceram resultados que apontam para um risco aumentado de 50% para o desenvolvimento de câncer de mama na paciente. **DISCUSSÃO:** Considerando o quadro clínico e histórico familiar da paciente, faz-se necessário o aconselhamento familiar para que seja discutida a possibilidade do teste genético e a medida profilática que mais se adeque a sua condição. **CONCLUSÃO:** Diante dos dados analisados, é imprescindível a realização do teste genético, que caso ateste mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, deve preceder a mastectomia profilática.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama 1. Histórico familiar 2. Fatores de risco 3. Oncogenética 4.

RESUMO: INTRODUÇÃO: O presente estudo visa analisar resultados de cálculos de valores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama na paciente em

BREAST CANCER: AN ANALYSIS OF THE PATIENT'S FAMILY HISTORY, GENETIC VARIANTS AND TREATMENT

ABSTRACT: INTRODUCTION: This study aims to analyze the results of calculations of risk values for the development of breast cancer in the patient in question, using online tools.

CASE REPORT: A 52-year-old Caucasian female patient has a family history of breast cancer and obtained a BI RADS III classification in mammography. **RESULTS:** The software used provided results that point to a 50% increased risk of developing breast cancer in the patient.

DISCUSSION: Considering the patient's clinical condition and family history, family counseling is necessary to discuss the possibility of genetic testing and the prophylactic measure that best suits her condition. **CONCLUSION:** In view of the analyzed data, it is essential to carry out a genetic test, which, if it confirms mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, must precede prophylactic mastectomy.

KEYWORDS: Breast cancer 1. Family history 2. Risk factors 3. Oncogenetics 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é caracterizado pelo crescimento de células cancerígenas na mama, sendo 97% casos primários e 3% são metastáticos de outros sítios.³ O diagnóstico da doença pode ser determinado pela clínica do paciente, associada a exames de imagem, como ressonância magnética, e confirmado por biópsias e técnicas de imunohistoquímica, revelando a susceptibilidade do tumor quanto os receptores hormonais e de HER2, tipicamente. O câncer de mama é uma neoplasia maligna, podendo ser invasiva e mais agressiva do que outras lesões mamárias, como os cistos (normalmente com margens bem definidas) ou fibroadenomas (tumor benigno).¹

Os genes associados ao câncer em questão são principalmente: *BRCA1* e *BRCA2*. A presença de mutações nesses genes aumentam o risco do desenvolvimento de câncer de mama para 70%. Contudo, mutações em outros genes, como *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1* e *TP53*, também podem elevar as chances de desenvolvimento do câncer de mama.²

É de suma importância discussões acerca do câncer de mama, já que a doença está em segundo lugar entre as neoplasias malignas que mais acometem mulheres no Brasil, sendo apenas menos prevalente que o câncer de pele não melanoma. Além disso, quando se trata da mortalidade, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) aponta as neoplasias mamárias como líderes dos óbitos por câncer, no país.³

No quesito das medidas de combate, a detecção precoce é imprescindível para potencializar a efetividade do tratamento e atenuar a mortalidade da doença. Nesse sentido, a educação e a instrução da mulher quanto às técnicas de palpação mamária e ao reconhecimento de sinais e sintomas cancerígenos, para a realização adequada do "autoexame das mamas", associadas à capacitação da equipe multiprofissional, compõem o cerne para o diagnóstico precoce. Outra forma de detecção antecipada é

o rastreamento, o qual corresponde à implementação de exames, como a mamografia, em uma população de risco, mas, sem sinais e sintomas sugestivos, a fim de identificar características que apontem para doença e encaminhar as mulheres com resultados anormais para investigação diagnóstica.⁵

Ademais, é necessário ressaltar o papel imprescindível e crescente da oncogenética nos casos relacionados à hereditariedade das mutações em *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse contexto, essa ciência estuda o risco de desenvolvimento de câncer em indivíduos como a paciente do relato, que possui histórico familiar e clínico positivos para suspeita de neoplasias, objetivando o diagnóstico precoce e a tomada de medidas de modo individualizado para melhor prognóstico. Por fim, ainda é relevante pontuar que a mastectomia e ooforectomia profilática são medidas recomendadas em casos de detecção da mutação dos genes supracitados, tópicos abordados ao longo do capítulo.^{3,4}

RELATO DE CASO

A.M, mulher, 52 anos, branca, medindo 1,76 metros e pesando 90 kg. Paciente relata menarca aos 16 anos, primeira paridade aos 21 anos, por parto normal. Relata menopausa aos 47 anos, com amenorreia desde então. Relata tabagismo, com início aos 37 anos, carga tabágica de 10 maços-ano. Relata uso de terapia de reposição hormonal combinada desde os 48 anos. Realizou mamografia há 4 meses, observando-se mamas muito densas, com contornos normais. Classificação BI RADS III. Paciente relata que sua mãe, 72 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 60 anos, devido a variante *BRCA1*. Avó materna, já falecida, diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos. Filha, 31 anos, apresenta nódulos na mama direita, classificados como BI RADS II.

RESULTADOS

Com o objetivo de calcular o risco de desenvolvimento do câncer de mama na paciente em questão, foram utilizadas ferramentas e softwares de oncogenética que geraram tais resultados a partir de dados do seu histórico familiar e da sua história patológica progressa. Nesse contexto, foram elaborados uma análise do heredograma da paciente (Figura 1), um gráfico comparativo de riscos da paciente e da população em geral (Figura 2), um gráfico em barras que demonstra o risco de desenvolvimento de câncer para uma mulher de 52 anos com variante *BRCA* (Figuras 3 e 4) e, por fim, o cálculo do risco percentual de desenvolvimento de câncer de mama através de um gráfico de setores (Figuras 5 e 6).¹²⁻¹⁴

O heredograma (Figura 1) denota diagnósticos positivos para câncer de mama nas duas gerações progressas da paciente, já que sua mãe e sua avó materna obtiveram diagnóstico da doença. No caso de sua mãe, foi denotada alteração em *BRCA1*. A paciente do estudo, A.M, possui massas mamárias classificadas como BI RADS III, ou seja, são achados benignos que demandam acompanhamento, porém, não caracterizam a doença em questão.¹¹

HEREDOGRAMA DA PACIENTE EM ESTUDO

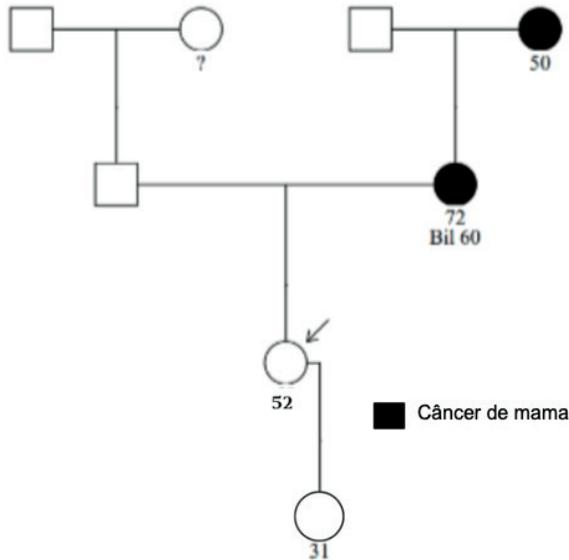


Figura 1: Heredograma da paciente. Heredograma evidenciando mulheres da família com diagnóstico positivo para câncer de mama, indicadas pela cor preta.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.¹³

GRÁFICO COMPARATIVO

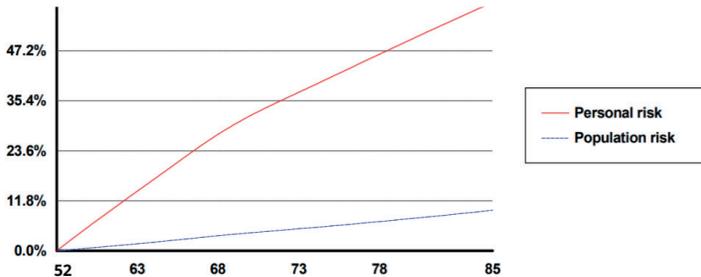


Figura 2. A linha vermelha representa o aumento do risco da paciente do estudo desenvolver câncer de mama, de acordo com sua idade. É possível observar que o risco da paciente pode aumentar até cerca de 50% com o avanço da idade. A linha azul representa o risco da população geral, cuja porcentagem de risco máxima não ultrapassa 12%.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.¹³

O gráfico abaixo (Figura 3) fornece as estimativas de câncer da paciente considerando sua idade, 52 anos, e supondo alteração em *BRCA1*, uma vez que A.M não realizou teste genético para comprovar ser portadora da mutação. Baseando-se nessas informações, foi constatado o risco em cerca de 50% para câncer de mama, risco superior a 60% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.¹²

GRÁFICOS DE RISCO DE CÂNCER PARA A ALTERAÇÃO GÊNICA E FAIXA ETÁRIA DA PACIENTE

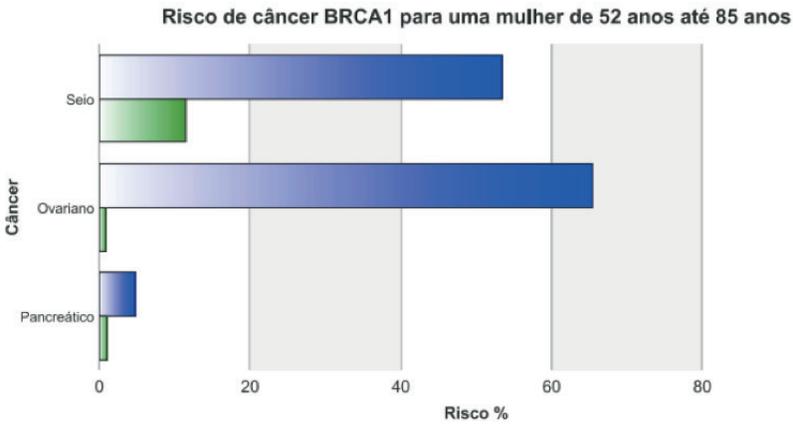


Figura 3. Gráfico demonstrando o risco de câncer para uma mulher de 52 anos com uma variante em *BRCA1*. As barras em azul referem-se, respectivamente, de cima para baixo, ao risco da paciente de desenvolver os cânceres de mama, ovário e pâncreas entre sua idade atual (52 anos) e 85 anos. De acordo com os dados do gráfico, a paciente possui 50% de risco para câncer de mama, risco superior a 60% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.

Fonte: ASK2ME.¹²

Já o gráfico seguinte (Figura 4) *fornece* as estimativas de desenvolvimento de câncer na paciente, considerando sua idade, 52 anos, e supondo alteração em *BRCA2*, uma vez que A.M não realizou teste genético para comprovar ser portadora da mutação. Baseando-se nessas informações, foi constatado o risco em cerca de 50% para câncer de mama, risco de cerca de 35% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.¹²

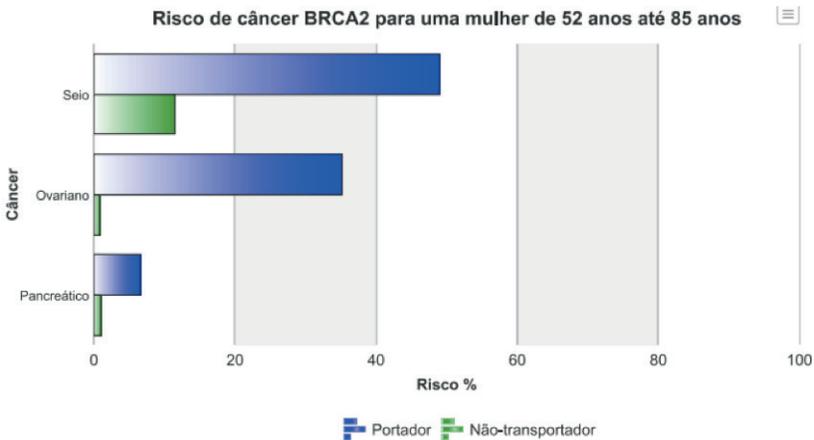


Figura 4. Gráfico do risco de câncer para uma mulher de 52 anos com uma variante em *BRCA2*. As barras em azul referem-se, respectivamente, de cima para baixo, ao risco da paciente desenvolver os cânceres de mama, ovário e pâncreas entre sua idade atual (52 anos) e 85 anos. De acordo com os dados do gráfico, a paciente possui 50% de risco para câncer de mama, risco aproximado de 35% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.

Fonte: ASK2ME.¹²

CÁLCULO DO RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Para confirmar o potencial risco elevado de desenvolvimento do câncer de mama na paciente, a imagem abaixo (Figura 5) representa graficamente suas chances de desenvolvê-lo nos próximos 5 anos (1,8%), levando em consideração mulheres da mesma idade e etnia. Nesse sentido, foi calculado um risco 0,4% maior na paciente, em comparação à média desse grupo.¹⁴

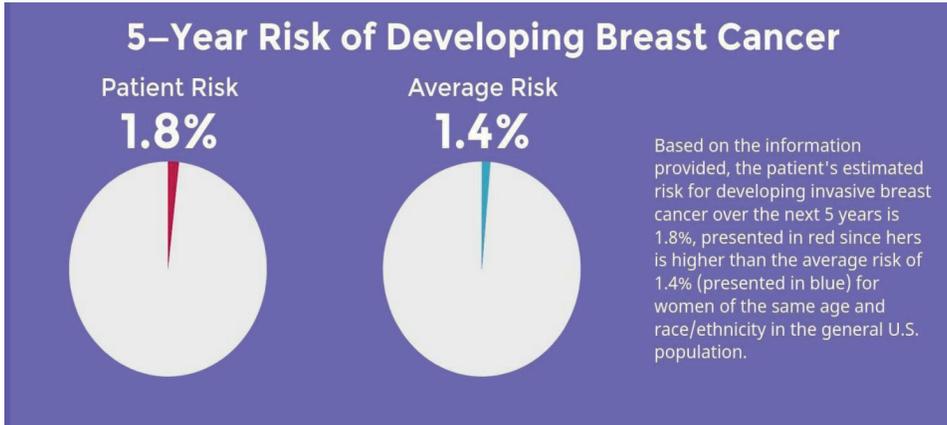


Figura 5: Gráficos indicando o risco da paciente desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos. O risco da paciente (1,8%) é maior que o risco médio (1,4%) quanto ao desenvolvimento dessa doença nos 5 anos seguintes. O risco médio considera mulheres com a mesma idade e da mesma etnia da paciente.

Fonte: NIH-National Cancer Institute.¹⁴

Por fim, o gráfico da *Figura 6* é resultado do cálculo da ferramenta do National Cancer Institute para o risco da paciente desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida. Pode-se constatar que seu risco, assim como no cálculo anterior, está acima da média.¹⁴



Figura 6: Risco da paciente de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (até os 90 anos de idade). O risco da paciente (14,6%) é superior ao risco médio (10,8%) quanto ao desenvolvimento da doença até os 90 anos de idade. O risco médio leva em conta mulheres da mesma idade e etnia da paciente.

Fonte: NIH-National Cancer Institute.¹⁴

DISCUSSÃO

De acordo com o UNIFESO 2020, o câncer de mama é causado por alterações genéticas que estão diretamente relacionadas à biologia celular e podem ser estimuladas por fatores ambientais, como tabagismo, uso de hormônios (TRH – termo para terapia de reposição hormonal de longo prazo), obesidade e etilismo. É mais comum em mulheres que começam a menstruar cedo e entram na menopausa tardiamente, sendo uma doença causada pela proliferação desordenada de células anormais da mama. Existem diferentes tipos de câncer de mama: alguns têm crescimento rápido, enquanto outros são mais insidiosos. Na maioria dos casos, com tratamento adequado e oportuno, o diagnóstico precoce oferece bom prognóstico e permite melhores resultados curativos.⁷⁻¹⁰

As opções de tratamento para o câncer de mama são variadas e dependem do tipo e estágio da doença. Estes incluem: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e terapia alvo. Na maioria das pacientes, o tumor é removido cirurgicamente. Porém, dependendo do tipo de câncer e do estágio da doença, outras formas de tratamento também são necessárias. O regime de tratamento de cada paciente depende de muitos fatores, incluindo saúde geral, estágio, subtipo da doença e preferência pessoal. É importante que todas as opções de tratamento sejam debatidas nas consultas médicas, assim como os possíveis efeitos adversos, para que a conduta a ser seguida atenda às necessidades da paciente e facilite a adesão. Ainda, segundo a OMS, atividade física regular, ingestão de alimentos frescos e nutritivos, abstinência de tabagismo e do abuso de álcool são essenciais para reduzir o risco de câncer de mama. Assim, para além do manejo medicamentoso, mudanças de estilo de vida devem ser adotadas na prevenção e no tratamento de neoplasias.⁷⁻¹⁰

O câncer é uma doença genética que se desenvolve a partir de um acúmulo de mutações em múltiplos genes que normalmente regulam o crescimento, a manutenção e a sobrevivência celular. Nesse sentido, o câncer de mama é a segunda causa mais comum de morte por doença neoplásica em mulheres. O risco individual de desenvolvimento da doença aumenta proporcionalmente quando o paciente apresenta familiares afetados com câncer de mama em idade precoce de início, devido a fatores genéticos hereditários.⁸

Mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são associadas a uma grande parcela dos casos de câncer de mama hereditário, de modo que são responsáveis pela Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Além disso, mutações nesses genes estão relacionados à incidência de câncer precoce, já que correspondem aos casos de famílias com alto risco. Entre os casos de câncer de mama familiar, mutações germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por 25% dos diagnósticos.⁶

O teste genético é importante para identificar a variante nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e tomar as medidas profiláticas necessárias precocemente. No caso da paciente, o teste seria vantajoso, devido à presença de familiares afetados: ela relata que sua mãe, 72

anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 60 anos, devido à variante *BRCA1*, enquanto sua avó materna, já falecida, foi diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos. De acordo com a resolução Normativa nº 465/2021 o item 110.26.3 - Painel de Genes para Câncer de Mama e/ou Ovário, da ANS, cobertura é obrigatória quando o caso apresenta: mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama quando preencherem critérios para pelo menos 2 das seguintes síndromes: Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Câncer Gástrico Difuso Hereditário e/ou Síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁵ Tomando como base esse critério, a paciente do caso em questão se enquadra nessa descrição, haja vista que a apresentação do seu quadro clínico e o relato do histórico familiar sugerem suspeita de câncer de mama, câncer de mama e ovário hereditário e síndrome de Li-Fraumeni, cada qual com seus próprios critérios para realização de teste genético.⁷⁻⁹

No que tange aos critérios para o teste genético para câncer de mama e ovário hereditário, devemos considerar o posto pelos apontamentos da ANS, diagnóstico de câncer de mama em idade menor ou igual a 50 anos, com um ou mais familiares de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e ovário. Sendo esses critérios atendidos em função do diagnóstico da paciente e das circunstâncias do diagnóstico de sua mãe, de 72 anos, e de sua avó materna aos 50 anos. Ademais, no que concerne à síndrome de Li-Fraumeni, o apresentado pelos apontamentos da ANS é que há cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico atual ou prévio de tumor característico da Síndrome de Li-Fraumeni (Sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de Sistema Nervoso Central, câncer de mama, carcinoma adrenocortical, leucemia, adenocarcinoma de pulmão) antes dos 46 anos quando preenchido um dos seguintes critérios: um familiar de 1º ou 2º grau com câncer antes dos 56 anos, um familiar de 1º ou 2º graus com múltiplos tumores primários característicos da Síndrome de Li-Fraumeni. Nesse caso, a paciente A.M segue os requisitos porque sua mãe, 72 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 60 anos, devido à variante *BRCA1*. Sua avó materna, já falecida, diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos. (familiar de 1º ou 2º graus com múltiplos tumores primários característicos da Síndrome de Li-Fraumeni), cumprindo o requisito de um familiar de 1º ou 2º e 3º graus apresentar câncer antes dos 56 anos e de familiar de 1º ou 2º graus com múltiplos tumores primários característicos da Síndrome de Li-Fraumeni.⁷⁻⁹

Pessoas em dúvida sobre a possibilidade de ter uma variante mutada no gene *BRCA1* ou *BRCA2* devem discutir suas preocupações com seu médico em um aconselhamento genético. Os testes estão disponíveis para verificar se alguém herdou uma variante mutagênica em *BRCA1* e *BRCA2*. No entanto, o teste não é atualmente recomendado para o público em geral. Em vez disso, grupos de especialistas recomendam que os testes sejam focados naqueles que têm maior probabilidade de serem portadores de uma variante mutada de *BRCA1* ou *BRCA2*, como aqueles que têm histórico familiar de certos tipos de câncer. O teste pode ser apropriado tanto para pessoas sem câncer

quanto para pessoas que foram diagnosticadas com câncer. Em casos de mutação em um desses genes, a assistência médica pode se preparar para possíveis diagnósticos e prognósticos associados ao carcinoma invasivo de maneira precoce. E, em caso de já haver um diagnóstico de câncer, as informações sobre sua mutação podem ser importantes para selecionar o tratamento.⁸

Antes de fazer o teste, o paciente geralmente passa por uma avaliação de risco, na qual ele participa de um aconselhamento genético para revisar fatores como parentes que tiveram câncer, quais tipos de câncer tiveram e com que idade estavam diagnosticados. Se esta avaliação sugerir que alguém tem um risco aumentado de ser portador de uma variante mutada dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, o aconselhamento genético discute os benefícios e danos do teste e indica o teste genético apropriado, caso o paciente decida realizá-lo. Algumas pessoas podem optar por fazer testes genéticos por meio de testes diretos ao consumidor (DTC). O aconselhamento genético também é recomendado para essas pessoas, para ajudá-las a entender os resultados e garantir que o teste mais adequado seja feito. Ainda, deve ser informado aos pacientes que os testes DTC podem não ser abrangentes, pois alguns não abarcam todas as mutações possíveis para os dois genes. Portanto, receber um resultado negativo com um teste de DTC não necessariamente corresponde à inexistência de quaisquer variantes mutagênicas em *BRCA1* ou *BRCA2*.⁸

Os benefícios da triagem de homens portadores de variantes mutadas em *BRCA1* ou *BRCA2* para câncer de mama e outros não são conhecidos. Alguns grupos de especialistas recomendam que esses homens se submetam a exames clínicos anuais regulares das mamas a partir dos 35 anos. As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam que homens com variantes germinativas mutadas em *BRCA1* ou *BRCA2* considerem ter uma discussão com seu médico sobre o teste de antígeno específico da próstata (PSA) para rastreamento de câncer de próstata a partir dos 40 anos. Alguns especialistas recomendam o uso de ultrassom ou ressonância magnética/colangiopancreatografia retrógrada magnética para rastrear câncer de pâncreas em pessoas que são portadoras de uma variante mutada de *BRCA1* ou *BRCA2* e que têm um parente próximo com câncer de pâncreas. No entanto, ainda não está claro se o rastreamento e a detecção precoce do câncer de pâncreas reduzem o risco geral de morte por essa neoplasia.^{4,5}

Várias opções de prevenção estão disponíveis para reduzir o risco de câncer em indivíduos que herdaram uma variante mutada de *BRCA1* ou *BRCA2*. Isso inclui triagem aprimorada, cirurgia de redução de risco, também chamada de cirurgia profilática, e quimioprevenção. Algumas mulheres com teste positivo para variantes mutadas de *BRCA1* e *BRCA2* podem optar por iniciar o rastreamento de câncer de mama em idades mais jovens, com maior frequência, ou com ressonância magnética, além da mamografia. Contudo, é importante ressaltar que todas essas abordagens de triagem têm benefícios potenciais, bem como possíveis danos. Nessa conjuntura, quanto ao rastreio utilizando exames de

imagem, a ressonância magnética tem mais probabilidade do que a mamografia de gerar resultados falso-positivos, que é o exame padrão. Dessa forma, tais abordagens devem ser avaliadas cuidadosamente, especialmente quando estudos recentes têm demonstrado que mulheres com variantes mutagênicas do *BRCA* podem ser particularmente mais sensíveis aos efeitos prejudiciais de exames que envolvem radiação, como a mamografia, visto que esse grupo já apresenta um defeito no reparo do DNA.^{4,5}

Quanto à cirurgia profilática, essa envolve a remoção da maior quantidade possível de tecido “em risco”, como no caso de mulheres que optam pela mastectomia bilateral, na qual há a exérese de ambas as mamas, a fim de reduzir a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias na região. Outro procedimento comum é a salpingo-ooforectomia bilateral com redução de risco, a fim de reduzir o risco de câncer de ovário - como esse câncer geralmente se origina nas tubas uterinas, é essencial a retirada dessas em conjunto. Nesse contexto, a remoção dos ovários também pode reduzir o risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, eliminando uma fonte de hormônios que podem alimentar o crescimento de alguns tipos de neoplasias moduladas pelo estrogênio. Essas cirurgias são irreversíveis e cada uma apresenta possíveis complicações ou danos, como hemorragias e riscos de infecção, ansiedade e preocupações com a imagem corporal. Ainda, não é garantido que tais cirurgias eliminem o risco do desenvolvimento de câncer, visto que nem todos os tecidos em risco podem ser removidos por esses procedimentos. Logo, eles têm caráter redutor de risco, não preventivo, propriamente dito. Nas últimas décadas, diversos estudos envolvendo mulheres submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral demonstraram uma redução de quase 80% no risco de morrer de câncer de ovário, obtendo resultados semelhantes (-56%) quanto ao câncer de mama. A redução no risco de câncer de mama e ovário devido à remoção dos ovários e tubas uterinas parece ser semelhante para portadores de variantes de *BRCA1* e *BRCA2*.⁶

Nas abordagens preventivas, destaca-se a quimioprevenção, que é o uso de medicamentos para reduzir o risco de câncer. Dois medicamentos quimiopreventivos, tamoxifeno (Nolvadex) e raloxifeno (Evista) foram aprovados para reduzir o risco de câncer de mama em mulheres com risco aumentado, porém, o papel desses medicamentos em mulheres com *BRCA1* mutado ou variantes de *BRCA2* ainda não está claro. No entanto, esses medicamentos podem ser uma opção para mulheres que optam por não fazerem ou não podem se submeter à cirurgia. Os danos potenciais dessas drogas incluem sintomas da menopausa, coágulos sanguíneos, acidente vascular cerebral, aumento do risco de câncer de endométrio (tamoxifeno) e reações alérgicas (raloxifeno). Tanto as mulheres na população em geral, quanto aquelas com variantes mutadas de *BRCA1* ou *BRCA2*, que já usaram contraceptivos orais ou pílulas anticoncepcionais, têm um risco cerca de 50% menor de câncer de ovário do que as mulheres que nunca usaram tais medicações.⁶⁻⁸

Ao ser constatado no teste genético a presença de uma variante mutagênica de *BRCA1* ou *BRCA2* no tumor, deve-se considerar a possibilidade de realização de um teste

genético de linhagem germinativa (sangue) para determinar se a variante foi herdada. Saber se a variante foi herdada é importante para que o indivíduo entenda seus riscos de desenvolver câncer no futuro, assim como tal informação é fundamental para motivar a investigação de tais mutações em outros membros da família, dado o potencial risco hereditário dessa variante prejudicial.⁸

CONCLUSÃO

Pelo heredograma da paciente, observa-se a existência de parentes de 1º grau (sua mãe, com variante BRCA1) e 2º grau (sua avó) que obtiveram diagnósticos positivos para câncer de mama. Nesse sentido, seu histórico familiar, aliado ao seu quadro clínico, levanta suspeitas para câncer de mama e ovário hereditário e síndrome de Li-Fraumeni. Tais dados são fundamentais para enquadrar a paciente para realização de testes genéticos, na investigação de variantes patogênicas correlacionadas a maior risco de desenvolvimento de câncer. De acordo com os critérios da ANS, a paciente é elegível para os testes relacionados a câncer de mama e ovário com cobertura obrigatória, dado histórico familiar e quadro clínico.

Utilizando ferramentas de predição de risco de desenvolvimento de mama, foram apresentados gráficos que ilustram o risco aumentado da paciente desenvolver a doença, em comparação à média populacional. Nesse contexto, o risco aumenta consideravelmente, com o passar do tempo, chegando a ser cerca de 50% maior do que o risco atual. Dessa forma, diante dessa possibilidade, foi calculado o risco de desenvolvimento de diversos cânceres, considerando o cenário da paciente ser portadora das variantes *BRCA1/2*. Assim, estima-se que um risco aumentado, de cerca de 40%, caso a paciente seja portadora da mutação *BRCA1*, sendo maior caso ela seja portadora da variante *BRCA2*, chegando a 45%. Para corroborar os cálculos, foi estimado o risco de desenvolvimento de câncer nos próximos 5 anos e ao longo da vida, sendo tais valores maiores do que a média, quando comparado com mulheres de mesma etnia e faixa etária da paciente

Todos os dados obtidos, seja por meio da apresentação clínica da paciente, ou seja, por meio do histórico familiar, reforçam a importância de M.A. passar por um aconselhamento genético para que ela esteja ciente de sua condição e de suas opções. O teste genético pode ajudar a elucidar a profilaxia que mais se adequa a paciente, considerando seus fatores de risco. Nessa conjuntura, intervenções profiláticas, como as cirúrgicas, devem ser ponderadas com cuidado, sendo que, no caso da paciente do relato, a mais adequada seria a mastectomia bilateral, já que a salpingo-ooforectomia bilateral implicaria na eliminação da liberação de hormônios sexuais (estrogênio e progesterona). Diante do exposto, visando um tratamento personalizado, deve-se evitar desconfortos desnecessários à mulher, como sintomas de menopausa mais intensos - caso necessária tal intervenção, deve-se avaliar a possibilidade da realização de terapia de reposição hormonal.

Por fim, quanto às abordagens preventivas não cirúrgicas, destaca-se a quimioprevenção. Porém, diante do caso da paciente, suspeito de cursar com síndromes genéticas, como Li-Fraumeni, tal intervenção não é a mais indicada, visto que há risco de desenvolvimento de outros tipos de câncer, além do de mama, induzido pela medicação.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflitos de interesses na produção deste capítulo.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Câncer de mama [Internet]. São Paulo: Drª Angela Flávia Logullo Waitzberg; 2016. Dados; [revised 2016 Jul 19; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: https://www.sbp.org.br/cancer-de-mama/?gclid=EAlaIqobChMltbqY3vuAgAMV0kFIAB0luAzBEAMYASAAEgK7RPD_BwE
2. CÂNCER DE MAMA: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA [Revisão bibliográfica]. Santa Catarina: Universidade do Planalto Catarinense; 2019. 13 s. 6º ano de medicina.
3. Conceito e Magnitude: O câncer de mama é caracterizado pelo crescimento de células cancerígenas [Internet]. [place unknown]; 2022. Conceito; [revised 2022 Sep 26; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>
4. Câncer de mama [Internet]. Karmanos Cancer Center: Lydia Choi, MD; 2022. Fatores de risco para câncer; [revised 2022 Jan 19; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/doen%C3%A7as-mam%C3%A1rias/c%C3%A2ncer-de-mama>
5. Detecção precoce: Aborda as estratégias para a detecção precoce do câncer de mama: diagnóstico precoce e rastreamento [Internet]. [place unknown]; 2022. Conceito: Diagnóstico Precoce; [revised 2022 Sep 26; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce#:~:text=No%20Brasil%2C%20conforme%20as%20Diretrizes,mortalidade%20por%20c%C3%A2ncer%20de%20mama.>
6. Oncogenética e câncer de mama: rastreamento genético pode salvar vidas [Internet]. [place unknown]; Dr. José Claudio Casali da Rocha; 2021. Câncer de mama é hereditário?; [revised 2021 Oct 25; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/oncogenetica-e-cancer-de-mama-rastreamento-genetico-pode-salvar-vidas>
7. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing [Internet]. [place unknown]; 2020. What are BRCA1 and BRCA2?; [revised 2020 Nov 11; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-other-cancers-are-linked-to-harmful-variants-in-brca1-and-brca2>

8. Overview of breast cancer. Journal of the American Academy of Physician Assistants [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 30];1(1):13-17. DOI 10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d. Available from: https://journals.lww.com/jaapa/Fulltext/2019/10000/Overview_of_breast_cancer.3.aspx
9. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):439–448.
10. “American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics”. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics, <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/>. Acessado 8 de setembro de 2023.
11. O que significa BI-RADS ® 3? [Internet]. [place unknown]: Dr. Flávio Spinola Castro; 2020. Classificações BI-RADS ®; [cited 2023 Jul 29]; [1/1]. Available from: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/o-que-significa-bi-rads-3/#:~:text=Em%20resumo%20as%20les%C3%B5es%20classificadas,que%20possam%20mudar%20estas%20orienta%C3%A7%C3%B5es>.
12. ASK2ME: Risk Calculator [Internet]. [place unknown]; 2017 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
13. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [acesso em julho de 2023]. Disponível em <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
14. “National Institutes of Health (NIH)”. National Institutes of Health (NIH), <https://www.nih.gov/>. Acessado 8 de setembro de 2023.
15. Rol de procedimentos e eventos em saúde : diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar [bibliography]. 2021th ed. [place unknown]: Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2021. 184 p.
16. Reposição hormonal para pacientes oncológicos [Internet]. [place unknown]: Alessandra Clarizia; 2022. a reposição hormonal é indicada?; [cited 2023 Sep 7]; Available from: <https://mamamiga.com.br/reposicao-hormonal-para-pacientes-oncologicos/#:~:text=E%20quando%20a%20mulher%20j%C3%A1,ser%20indicada%20para%20essas%20pacientes>.