

## CAPÍTULO 2

# EXPLORANDO A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA O CÂNCER DE MAMA: RELATO DE CASO E APLICABILIDADE DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

---

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Ana Carolina Covre Coan**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Ana Catarina Amaral Leal**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Ana Carolina Avancini Guimarães**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Sávio Cesar Rodrigues Pestana**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

### **Íuri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Núcleo de Genética Humana e Molecular  
Vitória, ES, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é o mais frequente em mulheres no mundo, caracterizando-se por rápido e agressivo desenvolvimento. **RELATO DE CASO:** Mulher, 51 anos, relata distensão abdominal e alteração de frequência urinária, diagnosticada com carcinoma ductal. Histórico familiar de câncer de ovário, de mama bilateral e gástrico (mutação em BRCA2). **RESULTADOS:** Apresenta maior risco para câncer de mama em relação à população (IBIS). Alto risco de câncer de ovário caso tenha mutação em BRCA1 ou BRCA2 (Ask2me). **DISCUSSÃO:** Mulheres que herdaram mutação em BRCA1 ou BRCA2 têm risco aumentado de desenvolver câncer de mama e ovário. O teste genético para mutação em BRCA é recomendado para pessoas com histórico familiar de câncer de mama e ovário e os resultados do teste podem guiar as recomendações médicas para prevenção, monitoramento e tratamento. **CONCLUSÃO:** Testes

genéticos são essenciais para definir a conduta adequada do tratamento da paciente em questão.

**PALAVRAS-CHAVE:** BRCA 1. Câncer de mama 2. Câncer de ovário 3. Teste genético 4.

## EXPLORING GENETIC PREDISPOSITION TO BREAST CANCER: CASE REPORT AND APPLICABILITY OF GENETIC COUNSELING

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, characterized by rapid and aggressive development. **CASE REPORT:** Woman, 51 years old, reports abdominal distention and change in urinary frequency, diagnosed with ductal carcinoma. Family history of ovarian, bilateral breast and gastric cancer (BRCA2 mutation).

**RESULTS:** It presents a higher risk for breast cancer in relation to the population (IBIS). High risk of ovarian cancer if you have a BRCA1 or BRCA2 (Ask2me) mutation. **DISCUSSION:** Women who inherit a mutation in BRCA1 or BRCA2 have an increased risk of developing breast and ovarian cancer. Genetic testing for BRCA mutation is recommended for people with a family history of breast and ovarian cancer, and test results can guide medical recommendations for prevention, monitoring, and treatment. **CONCLUSION:** Genetic tests are essential to define the appropriate treatment for the patient in question.

**KEYWORDS:** BRCA 1. Breast cancer 2. Ovary cancer 3. Genetic test 4.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais frequente em mulheres no Brasil e no mundo, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA). Assim como outras neoplasias malignas, o câncer de mama é resultante de uma disfunção celular na qual há multiplicação exagerada e desordenada de células, formando um tumor na mama, além de possíveis metástases. Em especial, o câncer de mama está muito relacionado a mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*, que estão envolvidos nos processos de reparo de DNA, fazendo parte da Síndrome do Câncer de mama e de ovário, porém, podem também, em menor frequência, ser de caráter esporádico. Alguns achados clínicos são bem característicos e relevantes para a detecção do câncer de mama, como: nódulo palpável endurecido no seio (associado ou não à dor), nódulo palpável na axila (linfonodo), alterações na pele da mama (pele em “casca de laranja”) e saída de secreção pelo mamilo. O diagnóstico do câncer de mama envolve diferentes etapas: o exame clínico realizado pelo médico, juntamente com a avaliação da história médica da paciente, pode levantar suspeitas. No entanto, para confirmar o diagnóstico, são realizados exames complementares, como mamografia, ultrassonografia mamária, ressonância magnética e biópsia. Esses exames ajudam a determinar o estadiamento da doença, o que guia o plano de tratamento. Neste trabalho, expõe-se um caso clínico em que a predisposição genética para o Câncer de mama pode ser explorada, observando-se a aplicabilidade do aconselhamento genético para casos semelhantes.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

G.O, mulher, 51 anos, parda, medindo 1,67 m de altura e pesando 85 kg. Relata distensão abdominal e alteração de frequência urinária há 1 mês. Paciente relata menarca aos 13 anos, primeira paridade aos 27 anos e ciclo menstrual irregular (possível perimenopausa). Relata ter iniciado terapia de reposição hormonal combinada há 3 anos, mas precisou interromper o uso, ao descobrir carcinoma ductal invasivo há 3 meses. Paciente relata que a mãe, 69 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 53 anos. Avó paterna, já falecida, também foi diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos. Irmã, 46 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral. Irmã, 48 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 39 anos e, ao realizar o teste genético, descobriu mutação em *BRCA2*. Irmã de 41 anos, sem alterações conhecidas.

## RESULTADOS

Com o objetivo de melhor investigar e entender o cenário da paciente e familiares do caso abordado, utilizamos de ferramentas digitais para comparar o risco de câncer de mama da população com a paciente tendo em vista seu histórico, além de analisar a probabilidade de cânceres associados a mutações de *BRCA1* e *BRCA2*, caso seja portadora.

### 1 | PLATAFORMA IBIS

A ferramenta comparou o risco para desenvolvimento de câncer de mama da paciente em relação a população levando em conta sua idade de 51 anos, primeira menarca com 13 anos e primeiro parto com 27 anos, em situação de perimenopausa, altura de 1.67m e pesando 85kg, com histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama bilateral, câncer gástrico e mutação em *BRCA2* (Figura 1). Assim obteve o resultado de 13.1% de risco após 10 anos, enquanto na população esse risco é de 2.8%. Além disso, mostrou um risco durante a vida de 35.3% para a paciente e de 11.2% para população (Figura 2), o que mostra risco aumentado para câncer de mama nas condições da paciente.<sup>2</sup>

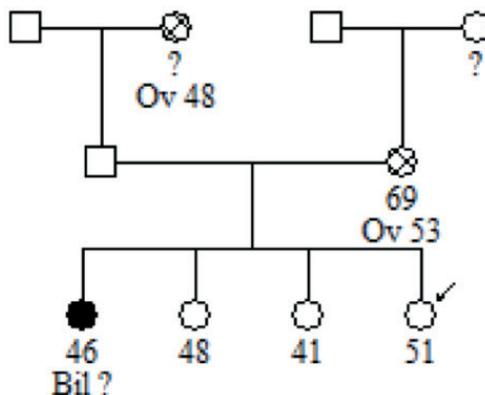


Figura 1. Heredograma do paciente. Avó paterna, falecida, diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos (símbolo quadriculado superior). Mãe, 69 anos, diagnosticada com câncer de ovário aos 53 anos (símbolo quadriculado inferior). Irmã, 46 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral (símbolo preto). Irmã, 48 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 39 anos, com mutação em *BRCA2* (símbolo branco mais à esquerda). Irmã de 41 anos, sem alterações conhecidas (símbolo branco mais a direita).

Fonte: *IBIS*<sup>2</sup>

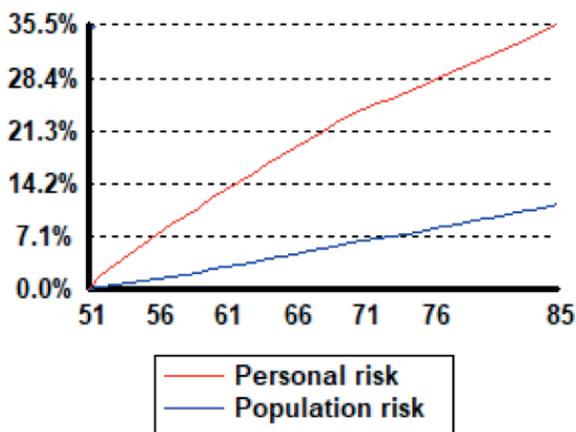


Figura 2. Risco de desenvolvimento de câncer de mama durante a vida da paciente (35.3%) comparado com o risco da população geral (11.2%).

Fonte: *IBIS*<sup>2</sup>

## 2 | PLATAFORMA *ASK2ME*

Utilizando-se a *Ask2Me*, é possível inferir quais são as neoplasias malignas que a paciente possui maior propensão a desenvolver considerando possíveis mutações de *BRCA1* ou *BRCA2*, e que levantam maiores suspeitas quando associadas aos achados clínicos. A plataforma considera os cânceres de ovário e de pâncreas como os mais propensos a serem desenvolvidos em ambos os cenários com as duas mutações. Nota-se que G.O. possui o risco de cerca de 65% de desenvolver o câncer de ovário até os 85 anos e cerca de 4% de desenvolver câncer de pâncreas até a mesma idade caso

possua a variante patogênica de *BRCA1* (Figura 3). Em outra circunstância, considerando a presença de uma variante patogênica de *BRCA2* no genótipo da paciente, a plataforma indica o risco de 35% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e cerca de 7% de desenvolvimento de câncer de pâncreas até a mesma faixa etária (Figura 4).<sup>3</sup>

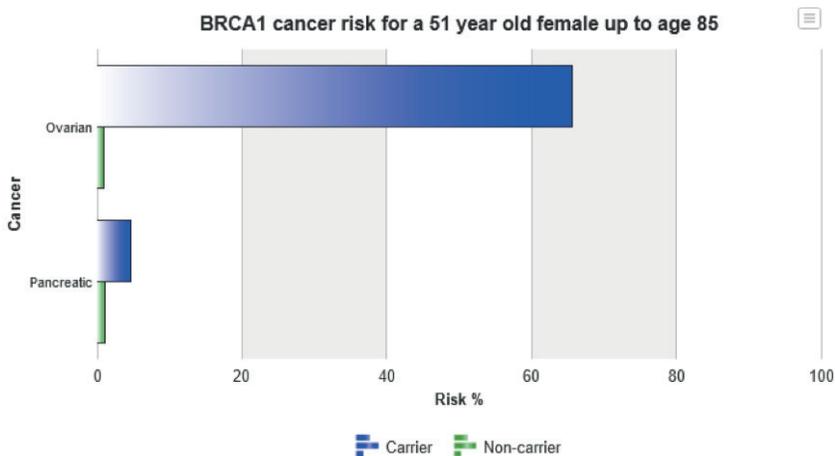


Figura 3. Estimativa do risco da paciente desenvolver cânceres de ovário e de pâncreas até os 85 anos considerando a possível existência de uma mutação patogênica no gene *BRCA1*.

Fonte: Ask2Me<sup>3</sup>

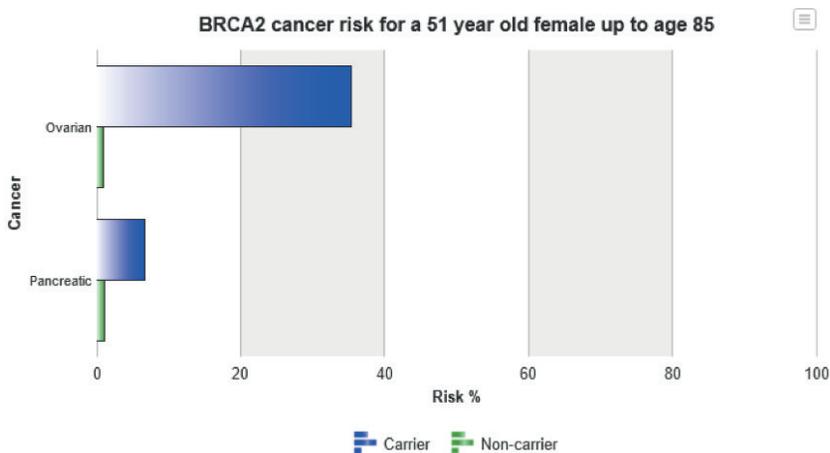


Figura 4. Estimativa do risco da paciente desenvolver cânceres de ovário e de pâncreas até os 85 anos considerando a possível existência de uma mutação patogênica no gene *BRCA2*.

Fonte: Ask2Me<sup>3</sup>

## DISCUSSÃO

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer entre as mulheres no mundo, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos estimados em 2020, o que representa 24,5% dos casos novos por câncer em mulheres.<sup>4</sup> O carcinoma ductal invasivo ou infiltrante, diagnosticado na paciente do caso em análise, é o tipo mais comum de câncer de mama. Esse se inicia em um ducto mamário, rompe sua parede e cresce no tecido adiposo da mama, podendo metastizar através do sistema linfático e da circulação sanguínea.<sup>5</sup>

A grande maioria dos casos de câncer de mama é esporádico, todavia, uma pequena fração corresponde a formas hereditárias. É estimado que 5 a 10% dos casos de câncer de mama são identificados em indivíduos que apresentam mutações herdadas de maneira autossômica dominante, sendo que uma parcela destas está associada a mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*. Diferentemente do câncer de mama esporádico, mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* desenvolvem o câncer de mama em idade precoce, apresentando maior risco para o desenvolvimento subsequente de câncer de mama contralateral, além do câncer de ovário e um risco aumentado para câncer de pâncreas.<sup>6</sup> A Síndrome dos Cânceres de Mama e Ovários Hereditária (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome – HBOC*) é a síndrome mais comum que determina predisposição ao câncer de mama, de ovários e anexos e outros tipos (melanoma, pâncreas, câncer de mama masculino) associada a variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.<sup>7</sup> O câncer ovariano pode ser assintomático ou ter a presença de sintomas, como dispepsia, distensão abdominal, saciedade precoce, alteração dos hábitos intestinais e aumento na frequência urinária. Com o avanço da doença, geralmente ocorrem dor pélvica, anemia, caquexia e distensão abdominal por aumento do ovário ou ascite.<sup>8</sup>

Devido ao diagnóstico de câncer de mama da paciente em questão, associado aos sintomas de distensão abdominal e alteração de frequência urinária, juntamente com um rico histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama bilateral e câncer gástrico (positivo para mutação em *BRCA2*), levanta-se a suspeita de possível mutação de *BRCA1* ou *BRCA2* e apresentação de cânceres associados na paciente em questão. Dessa forma, considerando as diretrizes da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), a paciente fecha critério para a pesquisa da mutação específica nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, uma vez que a mutação genética já foi identificada na família.<sup>9</sup>

Utilizando-se a plataforma *Ask2Me* para melhor delimitar os riscos envolvidos na história clínica dessa paciente, obtém-se os cânceres de ovário e de pâncreas como os de maior risco associados (Figura 5). Além disso, os achados clínicos direcionam o raciocínio clínico a considerar um possível câncer de ovário como o diagnóstico mais provável.<sup>3</sup>

Risco de desenvolvimento de neoplasias malignas considerando possíveis mutações de BRCA1/2		
	Risco de CA de ovário	Risco de Ca de pâncreas
Possível mutação de BRCA1	≈ 65%	≈ 4%
Pssível mutação de BRCA2	≈ 35%	≈ 7%

Figura 5. Tabela com a compilação dos resultados da plataforma *Ask2Me*, indicando o risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas considerando possíveis mutações em *BRCA1* e *BRCA2*.

Fonte: *Ask2Me*<sup>3</sup>

Então, além da investigação genética para as variantes patogênicas de *BRCA1/2*, é necessário ter em vista também a necessidade de exames para identificação do possível câncer de ovário. De acordo com o Colégio Brasileiro de Radiologia, os métodos atuais de rastreamento para a detecção de câncer de ovário incluem exame físico, utilização de marcadores tumorais como o CA-125 e exames de imagem, como ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). No entanto, o exame físico pélvico, embora possa identificar diversos distúrbios ginecológicos, não é suficientemente sensível nem específico para detectar câncer de ovário. Em geral, as doenças malignas ovarianas já se espalharam quando se tornam palpáveis.<sup>10</sup>

É importante considerar que de acordo com os guias do NCCN existem diferentes intervenções para reduzir os riscos do câncer de mama em pacientes com mutação genética em *BRCA1* e *BRCA2*, como a mastectomia, a ooforectomia bilateral, além do uso de alguns agentes como tamoxifeno, anastrozole e exemestane, que são recomendados para pacientes a partir dos 35 anos de idade . O tamoxifeno é o único indicado para mulheres na perimenopausa e configura-se como um antagonista seletivo do receptor de estrogênio, cujos benefícios no tratamento do câncer de mama e na redução da incidência do segundo câncer de mama primário contralateral são bem documentados. As pacientes submetidas à terapia de redução de risco com tamoxifeno e outros agentes devem ser monitoradas também com mamografia bilateral anual, tomossíntese e exame clínico das mamas a cada 6 ou 12 meses, além de outras medidas de rastreamento suplementares e do monitoramento dos potenciais efeitos colaterais do uso de agentes como tamoxifeno. É essencial que essas pacientes sejam bem instruídas a respeito dos riscos e benefícios das cirurgias profiláticas e dos efeitos colaterais dos medicamentos indicados no tratamento para redução de riscos.<sup>11</sup>

A realização do teste genético permite facilitar o direcionamento do acompanhamento médico do paciente em relação ao tratamento da doença atual e às estratégias de prevenção e detecção precoce. A paciente em questão, por ter histórico familiar e pessoal de câncer e por ter uma irmã com a confirmação da mutação em *BRCA2*, têm forte indicação para realizar o teste genético para verificar a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário hereditários. A recomendação do teste deve ser feita não apenas para a paciente, mas também para a

sua mãe, que tem histórico de câncer de ovário, para sua irmã de 46 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral, e para sua irmã de 41 anos, sem alterações conhecidas. Caso o resultado da paciente G.O seja positivo, é recomendado também que seus filhos façam o teste para que, em caso positivo, já se inicie o acompanhamento médico e as medidas profiláticas em relação à síndrome do câncer de mama e ovários hereditários.<sup>12</sup>

É importante ressaltar que existem vários aspectos psicossociais envolvidos na detecção de uma síndrome genética associada ao câncer e que os fatores psicológicos conduzem não só o interesse e a aceitação pelo paciente na testagem, mas também as suas reações aos resultados. Existem pacientes que podem ser tranquilizados ao receberem o diagnóstico, por compreenderem que este permite a tomada de decisões direcionadas, a adoção de medidas preventivas e o monitoramento especializado para identificação precoce de possíveis tumores. Mas também existem pacientes que, diante de um resultado positivo do teste genético, desenvolvem um quadro de sofrimento psíquico e níveis elevados de ansiedade e angústia e nem todo resultado negativo traz alívio para os pacientes.<sup>13</sup>

Deve-se considerar que pacientes com mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* geralmente sofreram e presenciaram processos de adoecimento em familiares e entes queridos, como é o caso da paciente, que foi diagnosticada com câncer, assim como sua mãe, avó e irmãs. O sofrimento físico e emocional provocado pela própria doença e pela doença de familiares próximos torna ainda mais complexo e delicado o diagnóstico da Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, que traz consigo o risco aumentado de adoecer novamente e de ter transmitido a mutação aos filhos.<sup>13</sup>

Isso demonstra a importância de que a paciente com recomendação de realizar o teste genético seja bem ouvida e assistida pelo médico antes e depois da realização do teste, que seus medos e queixas sejam acolhidos, que seja recomendado também o acompanhamento psicológico e psiquiátrico quando necessários e que a paciente seja instruída a respeito da importância da realização da testagem genética para o seu prognóstico e acompanhamento em saúde. Ademais, é preciso ressaltar que o nível socioeconômico-cultural da paciente tem efeitos diretos sobre a sua compreensão acerca de risco genético, das implicações da testagem, dos protocolos para realização do teste e das medidas propostas em caso de resultados positivos ou negativos.<sup>13</sup>

Outro ponto importante a ser tratado é a possibilidade de discriminação social, em companhias de saúde e em ambientes de trabalho que pacientes com diagnóstico de síndromes genéticas associadas ao câncer podem ser submetidos. É importante considerar que o câncer de mama e o câncer de ovário são doenças graves, com tratamentos longos e onerosos, que muitas vezes incapacitam a paciente durante o processo de tratamento, trazem mudanças em seu corpo, provocam em muitas situações o seu isolamento dos meios sociais e de trabalho e impactam na autoestima. Logo, é evidente a importância de uma rede de apoio social e familiar bem estruturada, do tratamento psicológico associado

para minimizar o sofrimento psíquico trazido pela doença e pelas mudanças no corpo, do acompanhamento profissional para reduzir interferências na vida sexual e reprodutiva da mulher, de medidas protetivas que reduzam a discriminação em ambientes de trabalho e companhias de saúde e de ações que facilitem a reinserção da mulher no mercado de trabalho pós-tratamento.<sup>14</sup>

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que a utilização de ferramentas digitais, como a plataforma IBIS e o Ask2Me, é essencial para uma investigação mais aprofundada e compreensão do cenário da paciente e seus familiares. A análise dos resultados revelou um risco significativamente aumentado de câncer de mama para a paciente, em comparação com a população em geral, além de maiores chances de ter mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, evidenciando, dessa forma, a necessidade da realização de um teste genético pela mesma, a fim de confirmar tais suspeitas. A partir da realização desses exames genéticos, será possível direcionar uma estratégia de cuidados para a paciente, incluindo nesse processo ações de cunho psicossocial, com o propósito de proporcionar um cuidado integral e holístico da paciente.

Portanto, a combinação de ferramentas digitais, avaliação genética, suporte psicossocial e medidas protetivas é fundamental para o diagnóstico precoce, o tratamento eficaz e a melhoria da qualidade de vida das pacientes com suspeita de síndrome do câncer de mama e ovários hereditários.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

## 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. Disponível em: <[https://www.sbp.org.br/cancer-de-mama/?psafe\\_param=1&gclid=EAlalQobChMIsquGo8OAgAMVljbUAR0nTQUIEAAYAiAAEgK0lvD\\_BwE](https://www.sbp.org.br/cancer-de-mama/?psafe_param=1&gclid=EAlalQobChMIsquGo8OAgAMVljbUAR0nTQUIEAAYAiAAEgK0lvD_BwE)>. Acesso em: 12 jul. 2023.
2. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [acesso em julho de 2023]. Disponível em <https://ems-trials.org/riskevaluator/>

3. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [acesso em julho de 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org/>
4. Conceito e Magnitude [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
5. Oncoguia I. Câncer de Mama Invasivo [Internet]. Instituto Oncoguia. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-mama-invasivo/1387/34/>
6. BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama [Internet]. Available from: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/BRCA1-E-BRCA-2-FINAL-2016.pdf>
7. Ramirez PT, Salvo G. Câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2022 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/neoplasias-ginecol%C3%B3gicas/c%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio>
8. MDHealth P por. Câncer de Mama e Ovário [Internet]. Oncologia Brasil. 2018 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://oncologiabrasil.com.br/cancer-de-mama>
9. 1.ANEXO II PROPOSTA DE DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE [Internet]. 2018. Available from: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/consultas\\_publicas/cp61/Anexo\\_II\\_DUT\\_Rol\\_2018\\_final\\_26.06.2017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf)
10. 1.Böhm-Vélez M, Mendelson E, Bree R, Finberg H, Fishman E, Hricak H, et al. Resumo da Revisão da Literatura [Internet]. Available from: [https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/04\\_06v2..pdf](https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/04_06v2..pdf)
11. Detection, prevention, and risk reduction. Disponível em: <[https://www.nccn.org/guidelines/category\\_2](https://www.nccn.org/guidelines/category_2)>. Acesso em: 24 ago. 2023.
12. BRCA genetic test. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/lab-tests/brca-test/>>. Acesso em: 15 jul. 2023.
13. ROMEIRA, R. C. P. M. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. Psicologia para américa latina *www.psicolatina.org*, n. 9, p. 0–0, 2007.
14. What is genetic discrimination? Disponível em: <<https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/discrimination/>>. Acesso em: 15 jul. 2023.