

# CÂNCER DE MAMA, UM RELATO DE CASO: A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Carolina Lavanholle Ventorin**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Paulo Victor Schultz Passon**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Lívia Valle dos Santos Silveira**

### **Sayuri Honório de Paula Segáua**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer (CA) de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres, e sua incidência segue crescendo globalmente, tornando essencial estabelecer perfis de risco.

**RELATO DE CASO:** Mulher, 53 anos, branca, tabagista e utiliza terapia hormonal combinada. Menarca aos 16 anos. Menopausa aos 50. Mãe: CA de mama bilateral, mutação *BRCA1*. Avó falecida da mesma doença. Mamografia: BI-RADS III.

**RESULTADOS:** Risco da paciente já estar acometida: 16,09%. Risco em 10 anos: 13,5% a 17,2%. Risco vitalício: 28,1% a 30,4%. Probabilidade de mutação *BRCA1*: 21,95%. **DISCUSSÃO:** O câncer de mama é uma doença influenciada por fatores endócrinos, comportamentais e genéticos, principalmente mutações nos genes *BRCA1* e 2. Avaliar o risco genético permite prosseguir com o tratamento segundo as diretrizes adequadas. **CONCLUSÃO:** O câncer de mama é uma doença insidiosa,

sendo vital seu diagnóstico precoce. A paciente estudada está provavelmente acometida, contudo, não há cobertura para sua testagem.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético 1. Câncer de Mama 2. Gene *BRCA1* 3. Gene *BRCA2* 4.

## BREAST CANCER, A CASE REPORT: THE IMPORTANCE OF GENETIC COUNSELING FOR EARLY DIAGNOSIS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Breast cancer is the leading cause of death by cancer in women, and its incidence continues to increase globally, making it essential to establish risk profiles. **CASE REPORT:** Female, 53 years old, Caucasian, smoker and using combined hormone therapy. Menarche at age 16. Menopause at 50. Mother: Bilateral breast CA, *BRCA1* mutation. Grandmother died of the same disease. Mammography: BI-RADS III. **RESULTS:** Risk of the patient already being affected: 16.09%. Risk in 10 years: 13.5% to 17.2%. Lifetime risk: 28.1% to 30.4%. *BRCA1* mutation probability: 21.95%. **DISCUSSION:** Breast cancer is determined by endocrine, behavioral and genetic factors, mainly mutations in the *BRCA1* and *2* genes. Assessing the genetic risk allows the treatment to proceed according to the appropriate guidelines. **CONCLUSION:** Breast cancer is an insidious disease, and its early diagnosis is vital. The patient that was studied is probably affected, however, there is no coverage for her testing.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. *BRCA1* Gene 3. *BRCA2* Gene 4.

## INTRODUÇÃO

O câncer (CA) de mama mantém-se como a principal causa de morte relacionada a câncer dentre as mulheres, sendo a incidência de câncer de mama crescente em âmbito internacional. Destaca-se que a mortalidade por conta do câncer de mama declina em países desenvolvidos, ao passo que a mesma eleva-se em países subdesenvolvidos, em virtude de dificuldades na detecção e tratamento precoces, além de alterações no perfil de fatores de risco.<sup>1</sup>

As principais variáveis exploradas para o estabelecimento de um perfil de risco para câncer de mama incluem idade, etnia, histórico familiar, características da mama, padrões reprodutivos, histórico de menarca, uso de hormônios, etilismo, tabagismo, dieta, prática de atividade física e, em especial, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Além disso, como são poucos os sinais e sintomas associados aos estágios iniciais do câncer de mama, tornam-se relevantes estratégias para detecção, como o diagnóstico precoce e rastreamento, as quais diferem em relação à faixa etária e perfil de risco. A identificação de mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2* é recomendada e intervenções preventivas como mudanças de hábito e opções cirúrgicas encontram-se disponíveis para mulheres com mutações dos genes *BRCAs* presentes.<sup>1</sup>

Sendo assim, cresce a demanda por ferramentas de bioinformática que possam calcular e expor o risco de ocorrência de câncer de mama de maneira individualizada para cada paciente, de acordo com seus atributos, auxiliando no estabelecimento de seu

manejo.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

L.B., mulher, 53 anos, branca, medindo 1,74 metros e pesando 80 kg. Paciente relata menarca aos 16 anos, primeira paridade aos 21 anos, por parto normal. Relata menopausa aos 50 anos, com amenorreia desde então. Relata tabagismo, com início aos 30 anos, carga tabágica de 20 maços-ano. A paciente pratica atividades físicas 3x por semana por uma média de 30 minutos/dia. Relata uso de terapia de reposição hormonal combinada desde os 48 anos. Realizou mamografia há 2 meses, observando-se mamas muito densas, com contornos normais. Classificação BI RADS III. Paciente relata que sua mãe, 75 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 50 anos, devido a variante *BRCA1*. Avó materna, já falecida, diagnosticada com câncer de mama aos 46 anos. Irmã, 45 anos, apresenta nódulos na mama esquerda, classificados como BI RADS II.

## RESULTADOS

### 1 | QCANCER

O risco apontado por essa ferramenta para a paciente ter um câncer ainda não diagnosticado de qualquer tipo de câncer foi estimado em 17,16% (Figura 1). Já o risco apontado para a paciente ter um câncer ainda não diagnosticado de mama foi estimado em 16,09%, estando o restante da porcentagem distribuída entre câncer colorretal, gastroesofágico, de ovário, renal, cervical, pancreático, uterino, de pulmão, leucemia, e outros.<sup>2</sup>

Os atributos utilizados para a pesquisa foram: idade (53), condição de fumante (fumante inveterado - 20 maços-ano ou mais), história familiar de câncer de mama, nódulo na mama, altura (174 cm) e peso (80kg).

Além disso, a ferramenta calculou o risco relativo da paciente, quando comparado com todas as pessoas da sua idade e sexo sem nenhum sintoma (pessoa típica), doença anterior ou histórico familiar. o valor estimado foi de 24,5. A pontuação no *QCancer* da paciente foi de 17,16%, enquanto o da pessoa típica foi de 0,7%.<sup>2</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		82,84%
Qualquer câncer		17,16%
	seio	16,09%
	de outros	0,51%
	pulmão	0,25%
	sangue	0,06%
	colorretal	0,06%
	gastroesofágico	0,05%
	ovário	0,05%
	trato renal	0,03%
	cervical	0,02%
	pancreático	0,02%
	uterino	0,01%

Figura 1. Risco da paciente ter cânceres ainda não diagnosticados. Utilizando dados clínicos, epidemiológicos e psicossociais da paciente, a ferramenta calculou seu risco de ter um câncer não diagnosticado em 17,16%, e 16,09% de ter câncer de mama. Esse risco é consideravelmente elevado em comparação à pontuação de uma pessoa típica, que foi calculado em 0,7%, com base nos mesmos parâmetros.

Fonte: *QCancer*.<sup>2</sup>

## 21 ASK2ME

Utilizou-se o *software Ask2Me* com o intuito de calcular o risco de ocorrência de câncer de mama associado à mutação de *BRCA1* na paciente, uma vez que a genotipagem de sua mãe determinou variação neste gene. Os atributos da paciente utilizados para o cálculo foram: sexo (feminino); idade (53); gene mutado (*BRCA1*); realização de hysterectomia, ooforectomia e mastectomia bilateral (NDA) e cânceres antecedentes (NDA).<sup>3</sup>

O *software* calculou o risco para ocorrência de cânceres de mama, ovário e pâncreas para portadores e não-portadores de *BRCA1*, demonstrando associação extremamente significativa para os cânceres de mama e ovário (Figura 2a). Nesse âmbito, considerando-se as especificações supracitadas, o risco de ocorrência de câncer de mama para portadores foi de 52,32%, em contraste com 11,28% para não portadores (Figuras 2a e 2b) e o risco de ocorrência de câncer ovariano para portadores foi de 65,14% em comparação com 0,95% para não-portadores, ao passo que o risco de ocorrência de câncer pancreático para portadores foi de 4,74% em contraste com 1,15% para não-portadores (Figura 2a).<sup>3</sup>

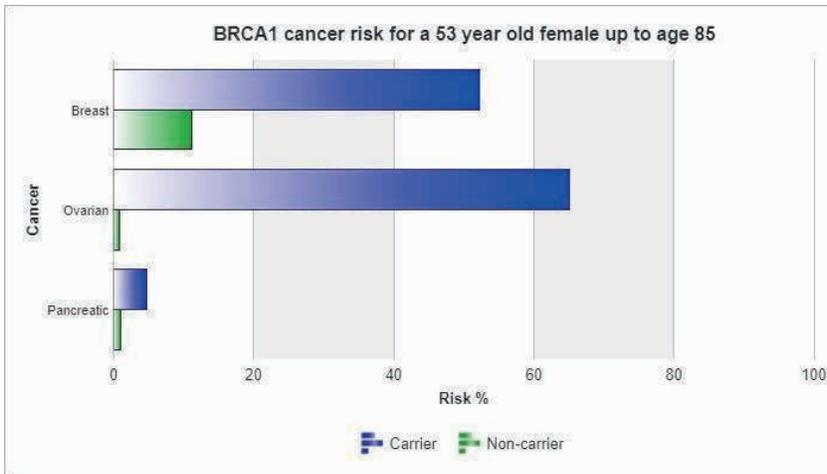


Figura 2a. Gráfico de barras comparando o risco de desenvolvimento de CA de mama, ovário e pâncreas para mulheres de 53 anos, afetadas ou não pela mutação no gene *BRCA1*. Observa-se que mulheres na faixa etária da paciente possuem 11,28% de risco de desenvolver CA de mama caso não sejam portadoras da mutação em *BRCA1*, e 52,32% caso sejam portadoras. Esse aumento de risco é ainda mais expressivo para o CA ovariano, que varia de 0,95% a 65,14%. O risco de desenvolver CA pancreático é baixo em ambos os casos, mas cerca de 4 vezes maior para portadoras de mutação em *BRCA1*.

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

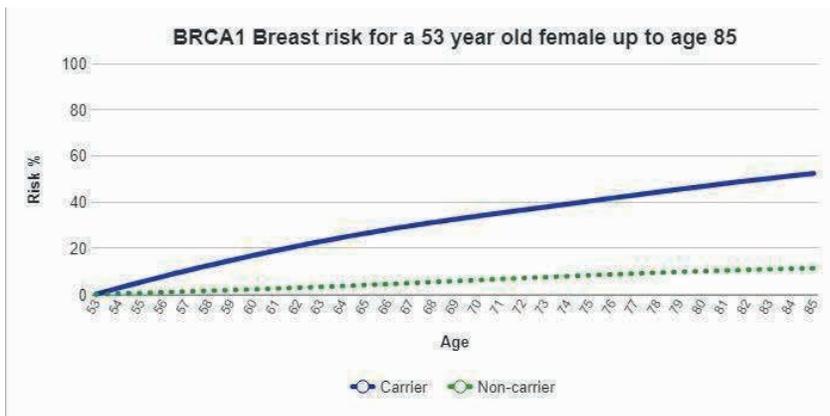


Figura 2b. Gráfico de linhas comparando o risco de desenvolvimento de CA de mama para mulheres afetadas ou não pela mutação no gene *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. Nota-se que, a despeito de ambos os grupos apresentarem um aumento no risco conforme a idade, a diferença é mais relevante nos casos de mutação, em que o risco supera 50%.

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

O *software* elaborou gráficos e tabelas expondo o risco de ocorrência de cânceres de mama, ovário e pâncreas *BRCA1*-positivo em função da idade, estendendo-se dos 53 aos 85 anos (Figuras 3 a 5). No contexto do câncer de mama e câncer ovariano, ocorre

aumento do risco tanto no grupo de portadores quanto de não-portadores, existindo, no entanto, continuamente um risco consideravelmente maior para os portadores (Figuras 3, 4a e 4b). Além disso, cabe expor que o câncer ovariano apresenta risco baixíssimo para os não-portadores (Figura 4b).<sup>3</sup>

### BRCA1 Breast risk for a 53 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
58	12.39	1.46
63	22.79	3.18
68	31.07	5.25
73	37.77	7.39
78	44.21	9.3
83	50.18	10.82
85	52.32	11.28

Figura 3. Risco de desenvolver CA de mama para mulheres de 53 anos, com ou sem mutação *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. Observa-se que, apesar do aumento no risco em ambos os grupos, os valores são consideravelmente mais expressivos no grupo que apresenta a mutação.

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

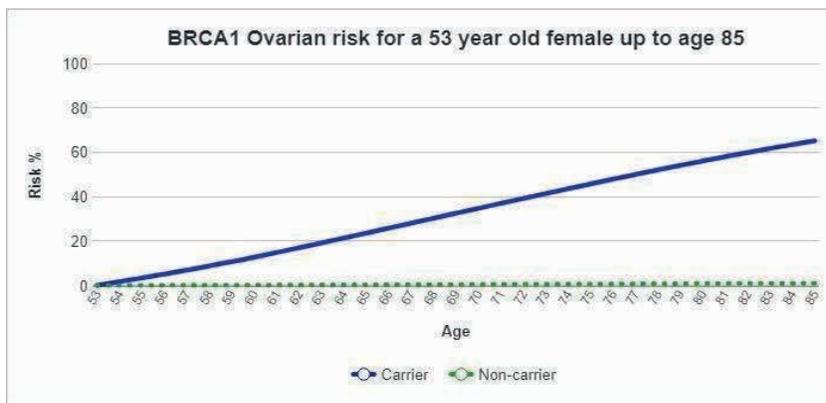


Figura 4a. Gráfico de linhas ilustrando o risco de desenvolver CA de ovário para mulheres afetadas ou não por mutação no gene *BRCA1*, entre 53 e 85 anos. Conclui-se que a mutação aumenta significativamente o risco para essa doença, que chega a mais de 60% aos 85 anos, em contraste com o grupo sem mutação, no qual a diferença entre as idades é mínima.

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

### BRCA1 Ovarian risk for a 53 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
58	8.73	0.11
63	19.1	0.24
68	30.24	0.4
73	41.36	0.57
78	52.03	0.74
83	61.68	0.89
85	65.14	0.95

Figura 4b. Risco de desenvolver CA de ovário para mulheres de 53 anos, com ou sem mutação *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. O risco de desenvolver essa doença é baixíssimo entre pessoas não portadoras da mutação, mas chega a 65,14% nos indivíduos portadores.

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

No âmbito do câncer pancreático, menor foi a correlação estabelecida entre mutação em *BRCA1* e o risco de ocorrência de câncer de mama, ocorrendo um pequeno aumento no risco tanto no grupo de portadores quanto de não-portadores (Figuras 5a e 5b).<sup>3</sup>

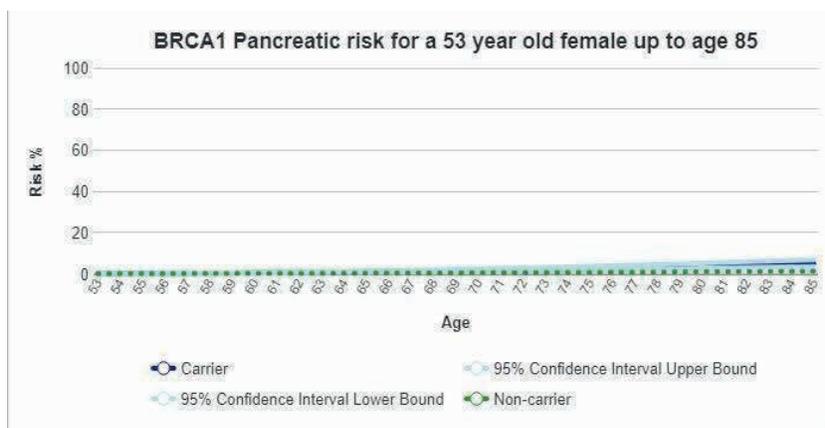


Figura 5a. Gráfico de linhas ilustrando o risco de desenvolver CA de pâncreas para mulheres afetadas ou não por mutação no gene *BRCA1*, entre 53 e 85 anos. Há um ligeiro aumento no risco em ambos os grupos, dificultando o estabelecimento de uma correlação entre a mutação e a doença.

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

### BRCA1 Pancreatic risk for a 53 year old female up to age 85

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
58	0.26	0.19	0.36	0.06
63	0.68	0.49	0.95	0.16
68	1.31	0.94	1.84	0.32
73	2.16	1.54	3.03	0.52
78	3.2	2.28	4.48	0.78
83	4.31	3.08	6.05	1.05
85	4.74	1.15		

Figura 5b. Risco de desenvolver CA de pâncreas para mulheres de 53 anos, com ou sem mutação *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. O risco é baixo em ambos os grupos e aumenta discretamente conforme a idade. Apesar do aumento do risco ser maior no grupo com a mutação (4,48%, em contraste a 0,99% no grupo não carreador), a diferença não é tão expressiva quanto nos cânceres de mama e de ovário.

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

### 3 | IPREVENT

Utilizou-se o *software iPrevent* objetivando o cálculo do risco de ocorrência de câncer de mama em mulheres a partir de características físicas, hábitos de vida e histórico familiar. Os atributos utilizados para cálculo foram: histórico médico, incluindo peso, altura, resultados de possíveis biópsias (NDA) e consumo de álcool e tabaco; histórico familiar, incluindo idade de diagnóstico e data de nascimento de todos os familiares anteriormente acometidos por cânceres de mama, ovário, pâncreas e próstata.<sup>4</sup>

O *software* calculou que o risco de ocorrência de câncer de mama em um período de dez anos futuros seria de 17,2% para as condições supracitadas, enquanto o mesmo risco seria de 2,9% para uma mulher mediana (Figura 6).<sup>4</sup>

Além disso, foi calculado o risco de ocorrência de câncer de mama no restante da vida da paciente, o qual seria de 28,8%, enquanto o mesmo risco seria de 9,1% para uma mulher mediana (Figura 7).<sup>4</sup>

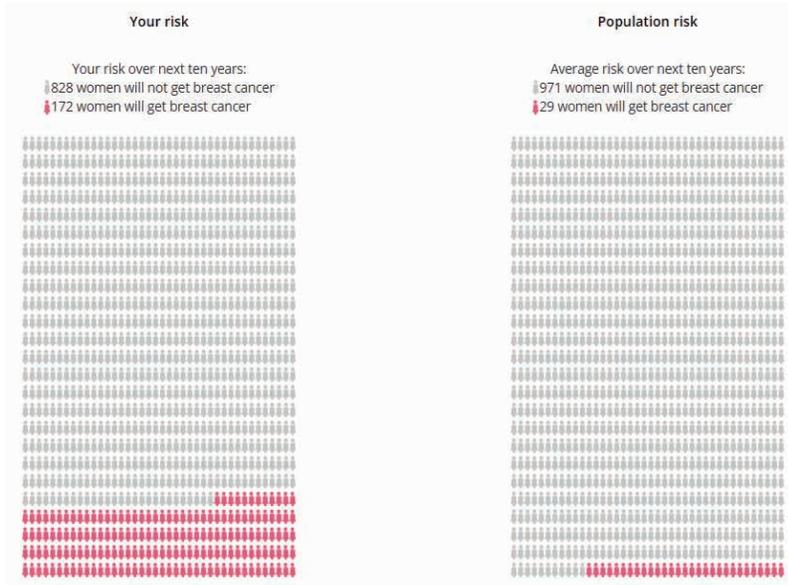


Figura 6. Representação visual do risco para CA de mama da paciente L.B. dentro de dez anos, em comparação ao risco populacional. À direita está representado o risco populacional, no qual entre mil mulheres, 29 desenvolvem CA de mama em 10 anos. À esquerda, representa-se o risco da paciente, se aplicado a uma amostra de mesmo tamanho. Nesse caso, 172 mulheres desenvolveriam a doença.

Fonte: *iPrevent*.<sup>4</sup>

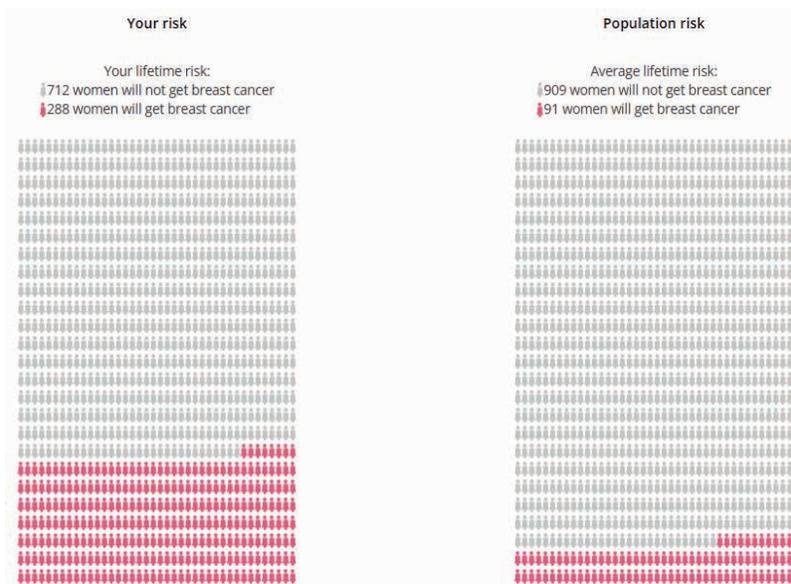


Figura 7. Representação visual do risco para CA de mama da paciente L.B. ao longo da vida, em relação ao risco populacional, no mesmo padrão descrito na Figura 6. Observa-se que o risco da paciente é cerca de três vezes maior que o risco populacional.

Fonte: *iPrevent*.<sup>4</sup>

## 4 | BCRISKTUOL

O risco apontado por essa ferramenta para a paciente é maior que o risco médio da população (Figura 8). Foi aferido que o risco estimado da paciente desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos é de 4,1%, enquanto o risco da população geral é de apenas 1,4%, sendo, portanto, 2,9 vezes mais alto. Já o risco vitalício da paciente desenvolver câncer de mama estimado foi de 28,1%, comparado ao risco da população geral de 10,6%, sendo 2,6 vezes mais alto.<sup>5</sup>

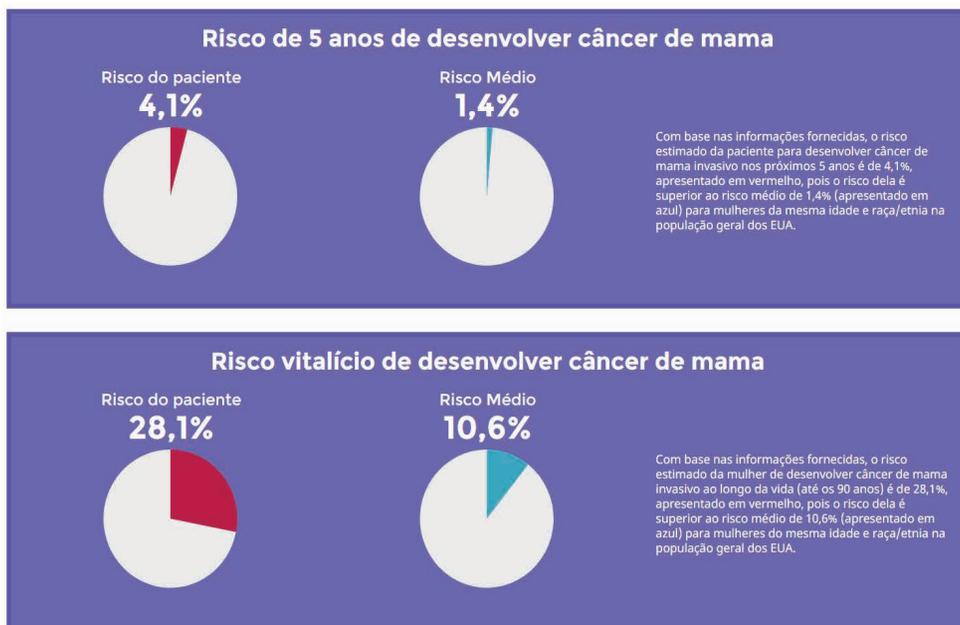


Figura 8. Gráficos representativos do risco para CA de mama da paciente L.B., dentro de 5 anos e vitalício, comparado ao risco médio populacional. Segundo os cálculos da ferramenta, o risco da paciente é quatro vezes maior que o risco populacional dentro de 5 anos (4,1% comparado a 1,4%) e cerca de três vezes maior levando em conta o risco vitalício (28,1% e 10,6%).

Fonte: *BCRiskTool*.<sup>5</sup>

Os atributos utilizados para a pesquisa foram: “NÃO tem histórico médico de câncer de mama ou de carcinoma ductal *in situ* (DCIS) ou carcinoma lobular *in situ* (LCIS) ou recebeu radioterapia anterior no tórax para tratamento de linfoma de Hodgkin; DESCONHECIDO para a mulher ter uma mutação no gene *BRCA1* ou *BRCA2* ou um diagnóstico de uma síndrome genética que pode estar associada a um risco elevado de câncer de mama”; idade (53); raça/etnia (branca); NÃO para “a paciente já fez uma biópsia de mama com diagnóstico benigno (não câncer)”; idade da mulher na época de sua primeira menstruação (16); idade da mulher quando ela deu à luz seu primeiro filho (21); e quantos parentes de primeiro grau da mulher (mãe, irmãs, filhas) tiveram câncer de mama (mãe e avó).<sup>5</sup>

## 5 | IBIS

O *software* estimou o risco de desenvolvimento de câncer de mama para esta paciente em 13,5% nos próximos dez anos e 30,4% ao longo da vida (Figura 9). Ademais, a probabilidade de mutação no gene *BRCA1* é de 21,95%, enquanto para o *BRCA2* é de 0,05%. Os atributos avaliados foram: idade (53 anos), menarca aos 16 anos e menopausa aos 50, altura (1.74m), peso (80 kg), uso de terapia de reposição hormonal há cinco anos, histórico familiar, incluindo mutação no gene *BRCA1* encontrada na mãe, e densidade BI RADS III na última mamografia.<sup>6</sup>

ID: L.B.

Age is 53-yrs.

Age at menarche 16-yrs.

Age at first birth 21-yrs.

Age at menopause 50 years.

Height is 1.74 m.

Weighs 80 kg.

On HRT last 5 years.

BI-RADS® density c [heterogeneous]

Risk after 10 years is 13.5%.

10 year population risk is 2.9%.

Lifetime risk is 30.4%.

Lifetime population risk is 10.8%.

Probability of a *BRCA1* gene is 21.95%.

Probability of a *BRCA2* gene is 0.05%.

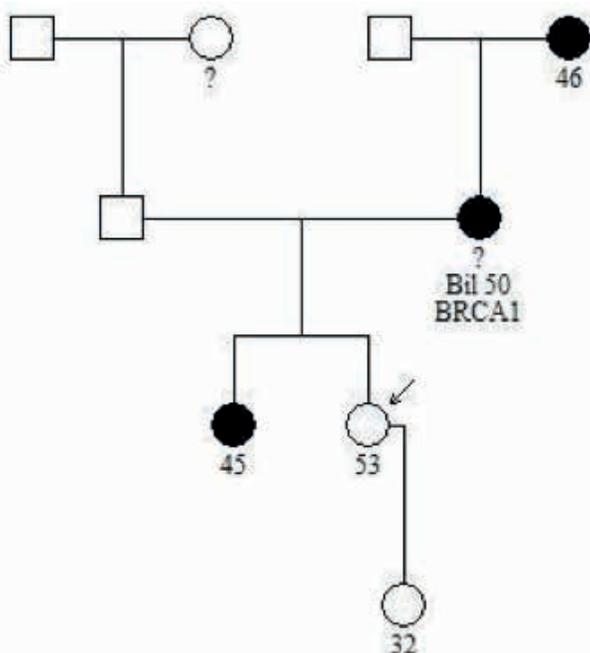


Figura 9a. Heredograma da paciente. Utilizaram-se os dados colhidos na história da paciente, que está indicada pela seta. Na figura, parentes do sexo feminino diagnosticadas com nódulos ou CA de mama estão indicadas pelos círculos pretos. Estão indicadas em texto as demais condições agravantes da mãe da paciente (mastectomia bilateral aos 50 anos e mutação em *BRCA1*).

Fonte: IBIS.<sup>6</sup>

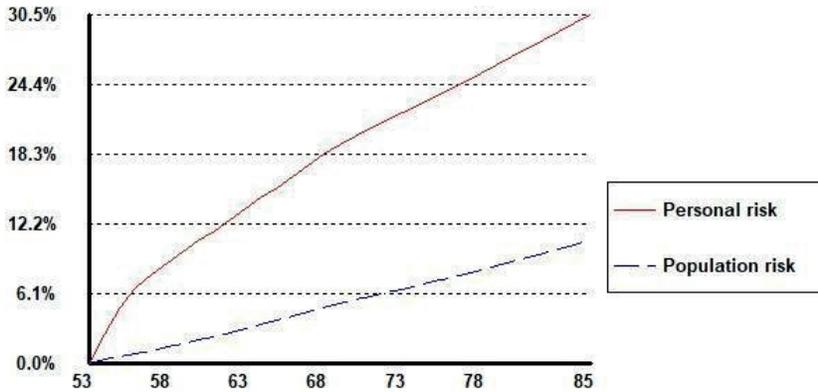


Figura 9b. Gráfico de risco pessoal e populacional. O risco vitalício da paciente desenvolver CA de mama é cerca de três vezes superior ao risco populacional (30,4% e 10,8%, respectivamente).

Fonte: IBIS.<sup>6</sup>

## 6 | RISKASSESSMENTTOOL:

Utilizou-se o conjunto de tabelas do *Cancer Research UK*, que correlacionam determinados sintomas com o risco da ocorrência de câncer em pacientes não diagnosticados previamente, auxiliando nas decisões acerca do manejo do paciente (Figura 10).<sup>7</sup>

Age, years	Risk as a single symptom				Breast lump/pain
	Breast pain	Nipple discharge	Nipple retraction	Breast lump	
40-49	0.17 0.16 to 0.17	1.2 -	a	4.8 3.6 to 5.4	4.9 -
50-59	0.80 0.52 to 1.2	2.1 0.81 to 5.1	2.6 -	8.5 6.7 to 11	5.7 -
60-69	1.2 0.73 to 2.0	2.3 -	3.4 -	25 17 to 36	6.5 -
≥70	2.8 1.4 to 5.4	23 -	12 -	48 35 to 61	>5 <sup>b</sup> -

Figura 10. Tabela de riscos, elaborada a partir dos sintomas presentes, como dor nos seios, presença de secreção ou retração nos mamilos e nódulo na mama (colunas) relacionados à faixa etária (linhas). Essa paciente está na faixa de 50 a 59 anos e apresenta nódulo de mama, o que representa um risco de 8,5 para câncer de mama.

Fonte: *Cancer Research UK*.<sup>7</sup>

A análise da tabela permitiu a atribuição de um risco de 8,5 para ocorrência de câncer de mama no caso da paciente supracitada. No caso, cabe rememorar que a paciente apresenta idade de 53 anos, situando-se na linha para a faixa etária que se estende entre os 50 e 59 anos, e os resultados de sua mamografia foram classificados como BI-RADS 3, indicando lesões provavelmente benignas, como cistos não-palpáveis complicados e massas ovaladas, situando-se na coluna que expõe nódulos mamários.<sup>7</sup>

## DISCUSSÃO

### 1 | ASPECTOS DA DOENÇA E FATORES DE RISCO

O câncer de mama é o câncer mais diagnosticado entre mulheres. É uma doença multifatorial, cujo principal fator de risco, segundo o Instituto Nacional do Câncer, é o avanço da idade, por conta das exposições acumuladas ao longo da vida, bem como pelas diversas alterações biológicas próprias do envelhecimento. Além disso, há outros fatores de risco bem definidos, relacionados à história reprodutiva, a hábitos de vida e a fatores genéticos/hereditários.<sup>1</sup>

O estímulo estrogênico, seja ele endógeno ou exógeno, é a principal influência no âmbito dos fatores endócrinos.<sup>1</sup> A liberação desse hormônio no tecido adiposo mamário estimula a proliferação celular via receptores de estradiol, o que leva a mutações e a erros na replicação do DNA, conseqüentemente associando-se ao surgimento e ao desenvolvimento de diversas malignidades. Essa via foi explorada em diversas pesquisas ao longo das últimas décadas, nas quais destacou-se a ação da aromatase, enzima catalisadora da conversão de androgênios em estrogênios, que consiste em um importante alvo terapêutico na prevenção de neoplasias mamárias.<sup>8</sup> Quanto mais prolongada for a exposição a esses estímulos, maior o risco de desenvolver a doença. Nesse sentido, é vital analisar a história reprodutiva da paciente, avaliando fatores como menarca precoce (com menos de 12 anos), menopausa após os 55 anos de idade, nuliparidade ou gravidez tardia (após 30 anos) e uso de hormônios exógenos, tanto na forma de contraceptivos orais, quanto de terapia hormonal pós-menopausa.<sup>1</sup>

Com relação aos fatores comportamentais, destaca-se o uso de álcool, o qual possui ação ativadora sobre a aromatase, além de influenciar a duração do ciclo menstrual, de maneira a causar aumento dos níveis de estrogênio na fase lútea ou diretamente no plasma, a depender da frequência de ingestão. O aumento endógeno desse hormônio possui um efeito cumulativo sobre as glândulas mamárias, que favorece o aparecimento de câncer. Há também evidências sólidas que correlacionam o sedentarismo e a obesidade a uma maior ocorrência de câncer de mama, mediante sua influência sobre o metabolismo hormonal, aumento na produção de fatores de crescimento (IGF e VEGF), inflamação crônica e estresse oxidativo. Esses fatores são mais relevantes em mulheres pós-menopausa.<sup>9</sup> A

exposição à radiação ionizante também configura um aspecto pertinente, visto que o risco para a doença aumenta proporcionalmente à frequência, à intensidade e/ou à magnitude da exposição que a paciente sofre ao longo da vida. Por fim, existem evidências sugestivas para classificar o tabagismo como fator de risco para o câncer de mama, mas essas são limitadas e não possibilitam conclusões precisas.<sup>1</sup>

Segundo dados fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), 5% a 10% dos casos de câncer de mama são do tipo hereditário. Conseqüentemente, observa-se a relevância do componente genético na caracterização dessa doença. As mutações mais comuns envolvem os genes *BRCA1* e *BRCA2*, podendo também ocorrer nos genes *PALB2*, *CHEK2*, *BARD1*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* e *TP53*.<sup>1</sup> A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários é definida por mutações envolvendo os dois primeiros genes. As proteínas BRCA, codificadas por esses genes, possuem importante ação em complexos macromoleculares envolvidos no reparo de DNA, na reativação da replicação e progressão mitótica. Garantem, portanto, a integridade cromossômica, de modo que a inativação de um ou ambos os alelos resultam em instabilidade genômica, desencadeando carcinogênese.<sup>10</sup> Indicadores de predisposição hereditária ao câncer de mama são: múltiplos casos de câncer de mama ou no mínimo um caso de câncer de ovário em parentes consanguíneos, câncer de mama em parente consanguíneo do sexo masculino. O risco é mais alto quanto mais cedo tenha sido obtido o diagnóstico.<sup>1</sup>

## 2 | CRITÉRIOS DE TESTAGEM E VIGILÂNCIA

Seguindo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2018, anexo II, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, não há preenchimento de critério suficiente para a realização de testagem de mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* dessa paciente. Para tanto, seria necessário que a paciente já tivesse sido diagnosticada com câncer de mama, pâncreas ou ovário.<sup>11</sup>

Consoante à diretriz para rastreio de diagnóstico de câncer de mama de 2022, da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o achado BI RADS III encontrado na paciente tem menos de 2% de chances de ser câncer. Mas, como não há completa certeza de que seja benigno, é indicado o acompanhamento com exames de imagem, repetidos em 6 a 12 meses e regularmente após isso até que o achado seja estável, o que normalmente se verifica após 2 anos de acompanhamento.<sup>12</sup>

Além disso, seguindo essa mesma diretriz, a categoria de risco da paciente é de risco aumentado de desenvolver câncer de mama, devido aos seguintes critérios: histórico familiar altamente sugestivo de predisposição genética a câncer de mama, além de risco vitalício para desenvolvimento da doença acima de 20% (28,1%, 28,8% ou 30,4%, a depender da ferramenta utilizada para os cálculos).<sup>4,5,6,12</sup> Portanto, as recomendações para triagem incluirão uma mamografia de triagem anual e/ou ressonância magnética da mama, bem como consultas regulares, nas quais a paciente deve questionar o médico

sobre estratégias para redução de risco. No geral, recomenda-se a mulheres que iniciem os exames de rastreamento aos 40 anos de idade, porém, para aquelas pertencentes à categoria de risco aumentado, a triagem pode começar mais cedo, aos 30 ou mesmo 25 anos, a depender da severidade dos fatores predisponentes.<sup>12</sup>

A diretriz também recomenda o direcionamento dessa paciente para o aconselhamento genético. Nos casos em que o histórico familiar da paciente indica predisposição a câncer de mama, ovário e/ou pâncreas, ou quando há algum caso de mutação *BRCA1* ou *BRCA2*, indica-se o encaminhamento para um profissional de saúde especializado em genética do câncer. Demais medidas, como realização de biópsia ou de tratamento para a doença, somente são recomendadas caso a paciente apresente sintomas ou resultado igual/superior a BI-RADS 4.<sup>12</sup>

### 3 | CÂNCER DE MAMA E A PACIENTE DO CASO CLÍNICO

Organizando os dados colhidos a partir das ferramentas utilizadas, foi elaborada a tabela abaixo (Tabela 1), que utilizou como critério o risco da paciente desenvolver câncer de mama e o tempo estimado para isso, seguindo os critérios de cada plataforma.<sup>2-7</sup>

Tabela 1. Resultados obtidos por cada plataforma referentes ao risco de CA de mama para a paciente L.B., em diversos períodos da vida. Observa-se que, a despeito de variações, o risco foi significativamente elevado em todas as análises.

Fonte: *QCancer, Ask2Me, iPrevent, BCRiskTool, IBIS e Cancer Research UK.*<sup>2-7</sup>

Ferramenta	Risco de desenvolver CA de mama	Tempo estimado
<i>QCancer</i>	16,09%	Já existente
<i>Ask2Me</i>	52,32%	Aos 53 anos (com mutação em <i>BRCA1</i> )
<i>Ask2Me</i>	11,28%	Aos 53 anos (sem mutação em <i>BRCA1</i> )
<i>iPrevent</i>	17,2%	Dentro de 10 anos
<i>iPrevent</i>	28,8%	Ao longo da vida
<i>BCRiskTool</i>	4,1%	Dentro de 5 anos
<i>BCRiskTool</i>	28,1%	Ao longo da vida
<i>IBIS</i>	13,5%	Dentro de 10 anos
<i>IBIS</i>	30,4%	Ao longo da vida
<i>RiskAssessmentTool</i>	8,5	Aos 53 anos

Pode-se observar que o risco calculado para o desenvolvimento de câncer de mama foi muito alto em todas as plataformas, sendo maiores do que a expectativa geral da população. Ainda, segundo a ferramenta *QCancer*, o risco da paciente já estar acometida é de 16,09%. Há variações pouco significativas nos dados encontrados, o que demonstra que há grande chance de haver predisposição genética para o desenvolvimento da doença pela paciente.<sup>2-7</sup>

## CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, conclui-se que o câncer de mama pode ser uma condição insidiosa, apresentando escassos sinais e sintomas em seus estágios iniciais, de modo que seja necessário dar a devida atenção ao estado das mamas, com o intuito de promover-se o diagnóstico precoce. O relato de caso apresentado enquadra-se em um potencial caso de câncer de mama, uma vez que o probando apresenta inúmeros fatores de risco, tais quais idade relativamente avançada (53 anos) e histórico familiar com múltiplos casos de câncer e outras manifestações nas mamas, além de sua última mamografia indicar a existência de massas de classificação BI-RADS 3, as quais requerem acompanhamento médico de rastreamento, tendo em vista a chance de vir a se tornar um achado maligno.

Para esta paciente, mesmo com a existência de um histórico familiar que corrobora para a suspeita da síndrome hereditária para câncer de mama e ovário, o Rol de Procedimentos da ANS não concede o direito à testagem para as mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Entretanto, caso esteja ao alcance financeiro, o médico responsável deve solicitar que a paciente realize a testagem, arcando com os custos para tal.

Caso a suspeita se concretize e a paciente apresente a mutação, a conduta adequada é a mastectomia bilateral e a ooforectomia bilateral, ambos como forma de profilaxia. Além disso, a testagem também é recomendada para os parentes próximos à probanda. A realização de exames de diagnóstico precoce como a mamografia e ressonância magnética também continuam fazendo parte da conduta a ser seguida.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido 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 [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>
2. Qcancer [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). Available from: <https://www.qcancer.org/>
3. ASK2ME™ - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/>

4. iPrevent [Internet]. Peter MacCallum Cancer Centre. 2017. Available from: <https://www.petermac.org/iprevent>
5. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
6. IBIS [Software] - Risk Evaluator Software [Internet]. ems-trials.org. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
7. Cancer decision support tools overview [Internet]. Cancer Research UK. 2016. Available from: [https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS\\_Overview0](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0)
8. Mohammed Alwan A, Tavakol Afshari J, Afzaljavan F. Significance of the Estrogen Hormone and Single Nucleotide Polymorphisms in the Progression of Breast Cancer among Female. Archives of Razi Institute [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 11];77(3):943–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9759246/>
9. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM [Internet]. 2017;24(4):549–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284222>
10. Venkitaraman AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? DNA Repair [Internet]. 2019 Sep;81:102668. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568786419302216>
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar, Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II: proposta de diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde. Ano de publicação: 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).
12. National Comprehensive Cancer Network, Diretriz de Rastreo e Diagnóstico para Câncer de Mama. Ano de publicação: 2022. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breastcancerscreening-patient.pdf>.