

BIOINFORMÁTICA: MUTAÇÕES E CÂNCER DE MAMA

Data de aceite: 01/11/2023

Taissa dos Santos Uchiya

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

Augusto Henrique de Oliveira

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Marcus Vinicius de Almeida

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

Íluri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é muito prevalente entre as mulheres e pode ser influenciado por fatores genéticos e ambientais. Nesse sentido, ferramentas de bioinformática emergem como meios de se estimar o risco de desenvolvimento de cânceres associados a mutações genéticas. **RELATO DE CASO:** Mulher, branca, 46 anos. Possível perimenopausa, histórico de uso de terapia de reposição hormonal, diagnosticada com carcinoma ductal invasivo. Histórico familiar de múltiplos cânceres e mutação *BRCA2* associada. **RESULTADOS:** A história clínica da paciente revela importante risco para mutações nos genes *BRCA*, apresentando probabilidade de 65,7% de desenvolver câncer ao longo da vida. Caso as mutações sejam confirmadas, o risco torna-se ainda maior. **DISCUSSÃO:** A paciente possui indicação para realizar o teste genético, essencial para o tratamento personalizado de câncer de mama. **CONCLUSÃO:** Há elevado risco de desenvolvimento de câncer, caso a paciente seja portadora das variantes *BRCA1/2*.

PALAVRAS-CHAVE: Bioinformática
1. *BRCA1* 2. *BRCA2* 3. Câncer de mama 4. Câncer de Ovário 5.

BIOINFORMATICS: MUTATIONS AND BREAST CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is very prevalent among women and can be influenced by genetic and environmental factors. In this sense, bioinformatics tools emerge as means of estimating the risk of developing cancers associated with genetic mutations. **CASE REPORT:** Female, caucasian, 46 years old. Possible perimenopause, history of hormone replacement therapy, diagnosed with invasive ductal carcinoma. Family history of multiple cancers and associated *BRCA2* mutation. **RESULTS:** The patient's clinical history reveals an important risk for mutations in the BRCA genes, with a probability of 65.7% of developing cancer throughout her life. If the mutations are confirmed, the risk becomes even greater. **DISCUSSION:** The patient has an indication for genetic testing, which is essential for the personalized treatment of breast cancer. **CONCLUSION:** There is a high risk of developing cancer if the patient is a carrier of the *BRCA1/2* variants. **KEYWORDS:** Bioinformatics 1. *BRCA1* 2. *BRCA2* 3. Breast cancer 4. Ovarian cancer 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres e o mais frequente no mundo entre os cânceres recém-diagnosticados. A priori, existem muitas evidências mostrando a influência do estilo de vida e dos fatores ambientais no desenvolvimento do câncer de mama (dieta hiperlipídica, consumo de álcool, falta de exercícios físicos), cuja eliminação (prevenção primária) pode contribuir para a diminuição da morbidade e mortalidade.²

Segundo o *National Cancer Institute* (NIH), *BRCA1* e *BRCA2* produzem proteínas supressoras do tumor. Essas proteínas reparam o DNA danificado e, portanto, desempenham um papel na garantia da estabilidade do material genético de cada célula. Quando um desses genes sofre uma mutação ou alteração, de forma que seu produto proteico não funcione corretamente, o dano ao DNA pode não ser reparado de maneira adequada. Como resultado, as células têm maior probabilidade de desenvolver alterações genéticas que podem levar ao desenvolvimento do câncer. Mutações hereditárias específicas em *BRCA1* e *BRCA2* aumentam o risco de câncer de mama e de câncer de ovário em mulheres, mas também já foram associadas ao aumento do risco de outros tipos de câncer. Pessoas que herdaram mutações *BRCA1* e *BRCA2* tendem a desenvolver câncer de mama e câncer de ovário em idades mais jovens do que aquelas que não têm essas mutações. Uma mutação *BRCA1* ou *BRCA2* pode ser herdada de qualquer um dos pais. Se um pai possui a mutação, cada um de seus filhos terá 50% de chance de herdar a mutação.³

A Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e/ou Ovário (HBOC) é caracterizada por famílias com história de câncer de mama e/ou ovário e associada a um padrão de herança autossômica dominante. Esta síndrome abrange cerca de 10% e 15% de todos os casos de câncer de mama e de ovário, respectivamente. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são genes de alta penetrância associados ao aumento de até 20x no risco para o desenvolvimento do câncer de mama e/ou ovário, apresentando maior predisposição ao câncer de pâncreas, ao melanoma e ao câncer de próstata.²

O diagnóstico sindrômico é realizado por meio do sequenciamento do DNA e da identificação das mutações dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. O teste é solicitado pelo profissional na medida em que o paciente apresenta histórico da doença e familiar compatíveis com os critérios indicados pelos órgãos de referência no assunto. A prevalência das variantes patogênicas dos genes *BRCA* na população é de 1/400-500, desconsiderando-se judeus da etnia Ashkenazi, entre os quais a prevalência é de 1/40.³

Nesse sentido, o uso de ferramentas de bioinformática, como o *software IBIS* e a ferramenta *ASK2ME*, desponta promissor na avaliação de riscos de desenvolvimento de câncer, analisando a probabilidade de uma paciente ser portadora de genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*. Utilizando essas plataformas de bioinformática, conseguimos estimar o risco de uma paciente diagnosticada com câncer de mama ser portadora de *BRCA1/2*, assim como de desenvolver cânceres relacionados, sendo revelado que ela possui risco aumentado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida.^{13,14}

RELATO DE CASO

P.V., mulher, 46 anos, branca, medindo 1,68 m de altura e pesando 83 kg. Paciente relata menarca aos 14 anos, primeira paridade aos 26 anos e ciclo menstrual irregular (possível perimenopausa). Relata ter iniciado terapia de reposição hormonal combinada há 2 anos, mas precisou interromper o uso, ao descobrir carcinoma ductal invasivo há 2 meses. Paciente relata que a mãe, 67 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos. Avó paterna, já falecida, também foi diagnosticada com câncer de ovário aos 50 anos. Irmã, 42 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral. Irmã, 43 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 38 anos e, ao realizar o teste genético, descobriu mutação em *BRCA2*. Irmã de 39 anos, sem alterações conhecidas.

Abaixo, heredograma ilustrando a história familiar da paciente (Figura 01):

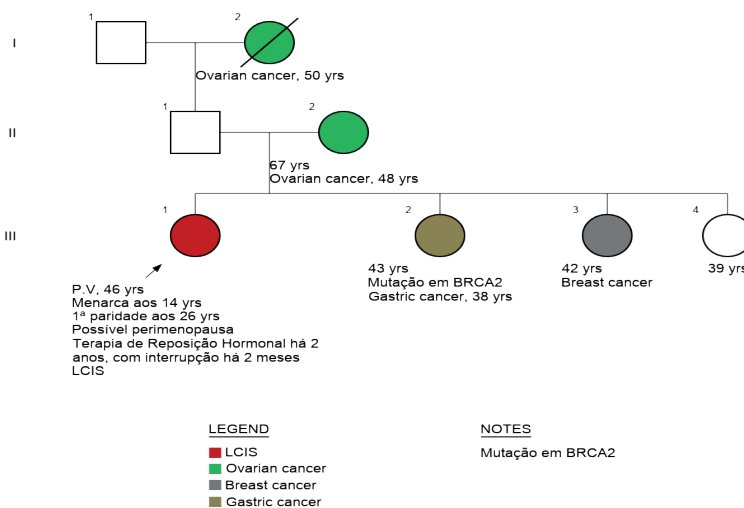


Figura 01: Heredograma da paciente do caso, evidenciando rico histórico familiar de cânceres relacionados à síndrome de câncer de mama e ovários hereditária.

Fonte: INVITAE.¹²

RESULTADOS

1 | GRÁFICO IBIS

A paciente possui grandes chances de apresentar mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, que são associadas a um risco aumentado de desenvolver diversos tipos de câncer, especialmente de mama e de ovário. Nesse caso, segundo o *software* IBIS, a paciente apresenta a probabilidade de 22,55% de apresentar a variante *BRCA1* e 6,71% de apresentar a variante *BRCA2*, à medida que a população em geral apresenta 0,12% e 0,20%, respectivamente. Além disso, a paciente tem um risco maior de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos e ao longo de sua vida, em comparação com a média da população geral, apresentando um risco de 18,1% em 10 anos e de 65,7% em toda a vida, ao passo em que a população geral apresenta um risco de 2,4% e 12,2%, respectivamente (Figura 02).¹³

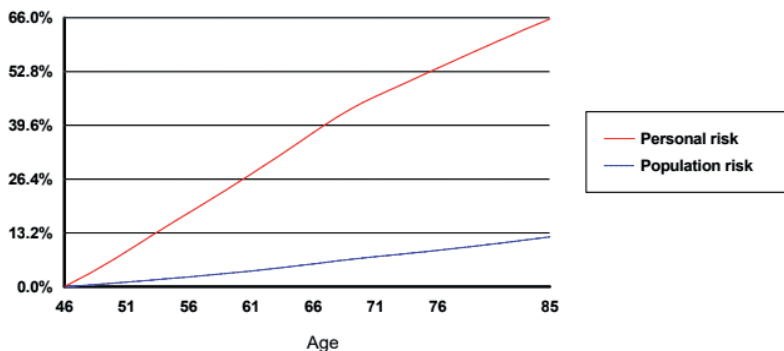


Figura 02: Risco de desenvolvimento de câncer na paciente (vermelho) e na população em geral (azul) de acordo com a idade. A paciente está em risco quando comparada à média da população geral, apresentando um risco de 18,1% em 10 anos e de 65,7% em toda a vida de desenvolver esse tipo de câncer.

Fonte: IBIS.¹³

2 | GRÁFICOS ASK2ME - BRCA1

- Câncer de Mama

Para uma paciente portadora do gene *BRCA1* apresenta um aumento de risco de 12.79%, aos 51 anos de idade, para 59.94%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA1* apresentam um aumento de 1.18%, aos 51 anos de idade, para 12.59%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama (Figura 03).¹⁴

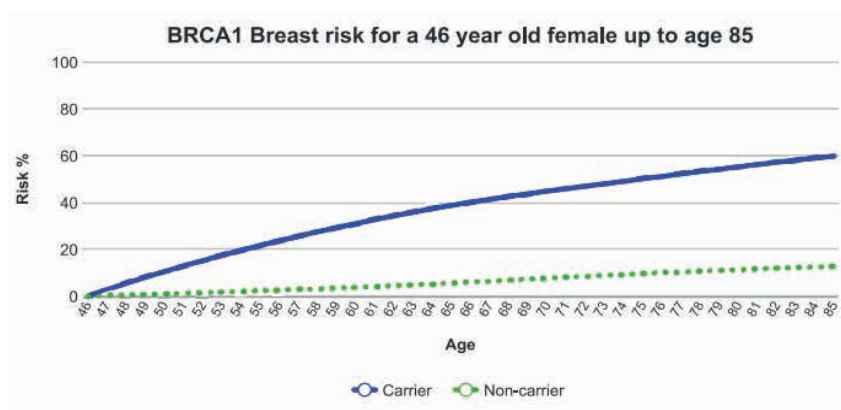


Figura 03: Risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente se ela for portadora de *BRCA1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 12.79% aos 51 anos, subindo para 59.94% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME¹⁴

- Câncer de ovário

Para uma paciente portadora do gene *BRCA1* apresenta um aumento de 5.51%, aos 51 anos de idade, para 66.83%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA1* apresentam um aumento de 0.08%, aos 51 anos de idade, para 1.04%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário (Figura 04).¹⁴

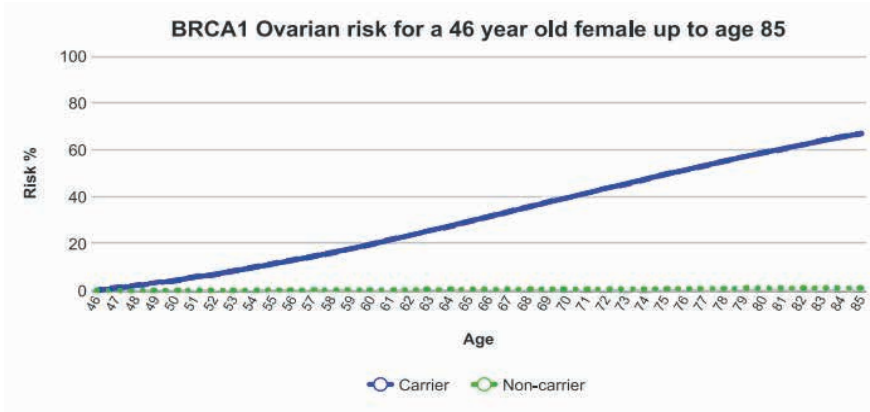


Figura 04: Risco de desenvolvimento de câncer de ovário pela paciente se ela for portadora de *BRCA1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 5,51% aos 51 anos, subindo para 66,83% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.¹⁴

- Câncer de pâncreas

Para uma paciente portadora do gene *BRCA1* apresenta um aumento de 0,11%, aos 51 anos de idade, para 4,82%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA1* apresentam um aumento de 0.03%, aos 51 anos de idade, para 0,96%, aos 81 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas (Figura 05).¹⁴

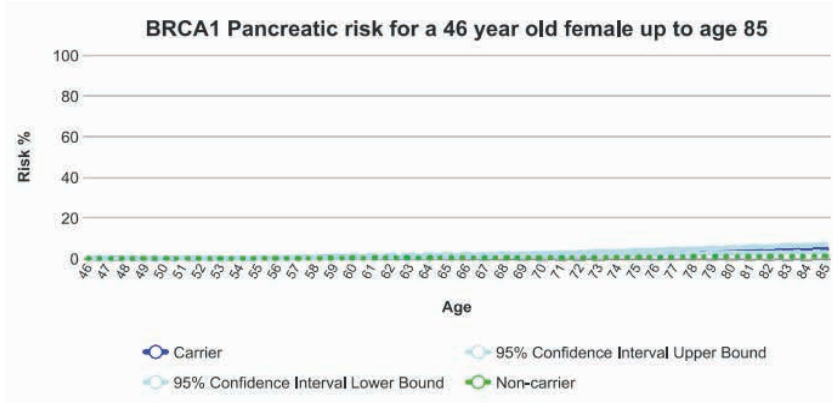


Figura 05: Risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas pela paciente se ela for portadora de *BRCA1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 0,11% aos 51 anos, subindo para 4,82% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.¹⁴

- Sumário

Os riscos estimados para os tipos de câncer abordados em pacientes portadores *BRCA1* em comparação aos não portadores são resumidos no gráfico abaixo (Figura 06):¹⁴

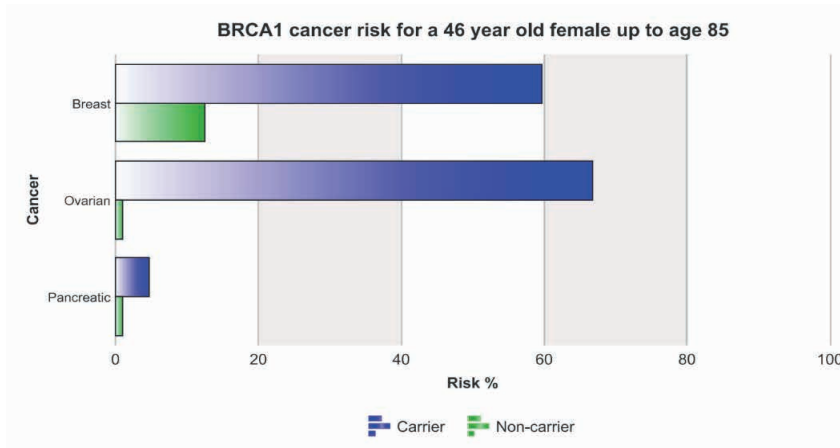


Figura 06: Risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher portadora de mutação de *BRCA1* de 46 anos até 85 anos. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver tais cânceres, especialmente os primeiros, agrava-se quando comparado à média populacional.

Fonte: ASK2ME.¹⁴

3 | GRÁFICOS ASK2ME - *BRCA2*

- Câncer de mama

Para uma paciente portadora do gene *BRCA2*, há um aumento de 9.63%, aos 51 anos de idade, para 54.26%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA2* apresentam um aumento de 1.18%, aos 51 anos de idade, para 12.59%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama (Figura 07).¹⁴

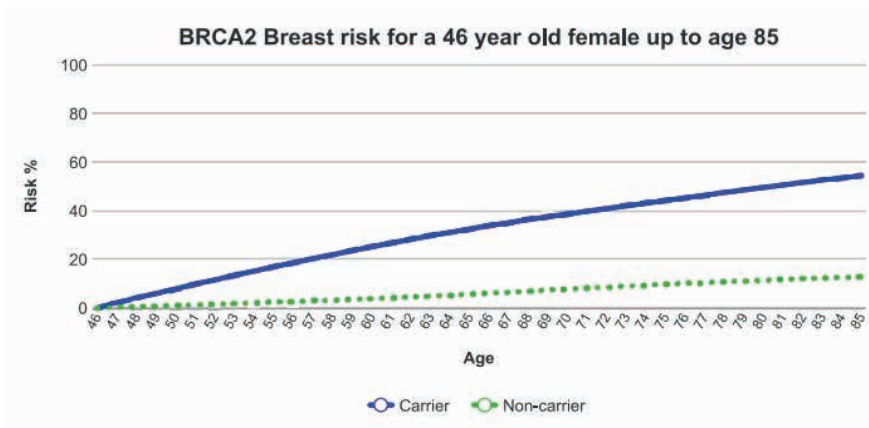


Figura 07: Risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente se ela for portadora de *BRCA2* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 9,63% aos 51 anos, subindo para 54,26% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.¹⁴

- Câncer de ovário

Para uma paciente portadora do gene *BRCA2* apresenta um aumento de 1.67%, aos 51 anos de idade, para 36.08%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA2* apresentam um aumento de 0.08%, aos 51 anos de idade, para 1.04%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário (Figura 08).¹⁴

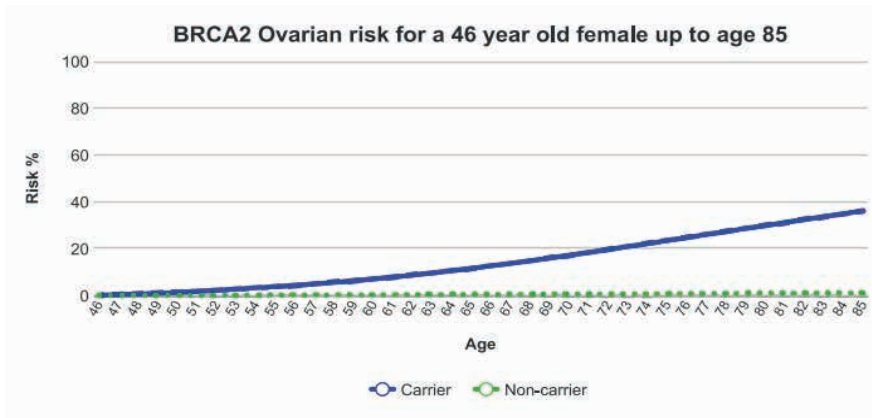


Figura 08: Risco de desenvolvimento de câncer de ovário pela paciente se ela for portadora de *BRCA2* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 1,67% aos 51 anos, subindo para 36,08% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.¹⁴

- Câncer de pâncreas

Para uma paciente portadora do gene *BRCA2* apresenta um aumento de 0.11%, aos 51 anos de idade, para 4.82%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA2* apresentam um aumento de 0.03%, aos 51 anos de idade, para 0.96%, aos 81 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas (Figura 09).¹⁴

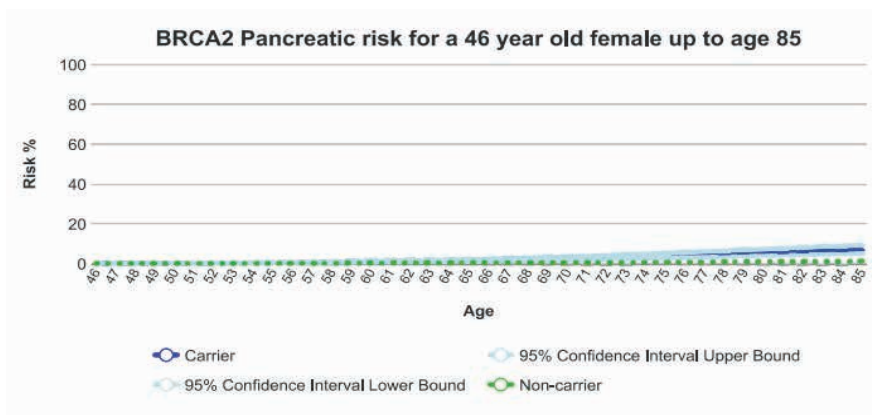


Figura 09: Risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas pela paciente se ela for portadora de *BRCA2* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 0,11% aos 51 anos, subindo para 4,82% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.¹⁴

- Sumário

Os riscos estimados para os tipos de câncer abordados em pacientes portadores *BRCA2* em comparação aos não portadores são resumidos no gráfico abaixo (Figura 10):¹⁴

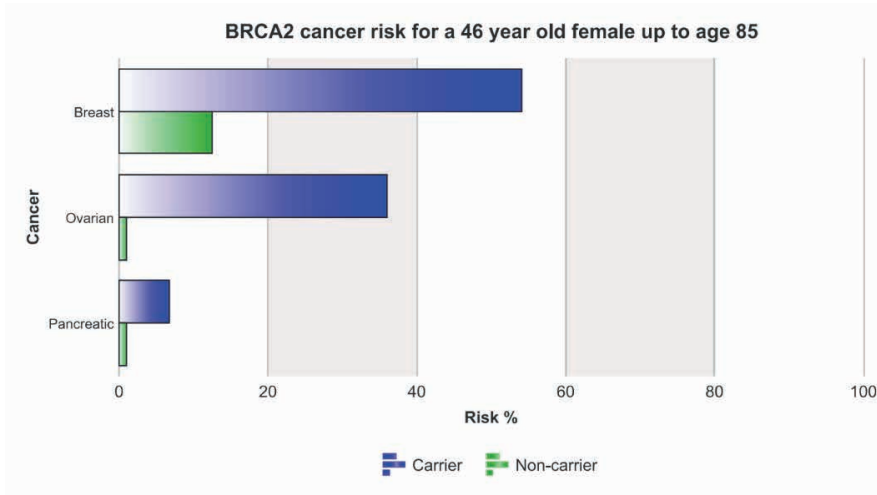


Figura 10: Risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher portadora de mutação de *BRCA2* de 46 anos até 85 anos. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver tais cânceres, especialmente os primeiros, agrava-se quando comparado à média populacional.

Fonte: *ASK2ME*.¹⁴

4 | TABELAS *BCRISK TOLL*

Com base nas informações fornecidas a respeito da paciente, observa-se que ela tem um risco aumentado de desenvolver câncer de mama invasivo tanto nos próximos 5 anos quanto ao longo da vida, em comparação com mulheres da mesma idade e raça/etnia na população geral dos EUA. Nesse sentido, o risco estimado da paciente de desenvolver câncer de mama invasivo nos próximos 5 anos é de 1,5%, apresentado em vermelho em comparação ao risco médio de 1% (apresentado em azul) (Figura 11). Já o risco estimado da paciente de desenvolver câncer de mama invasivo ao longo da vida (até os 90 anos) é de 16,3%, apresentado em vermelho, ao passo em que o risco médio é de 11,8% (Figura 12).¹⁵

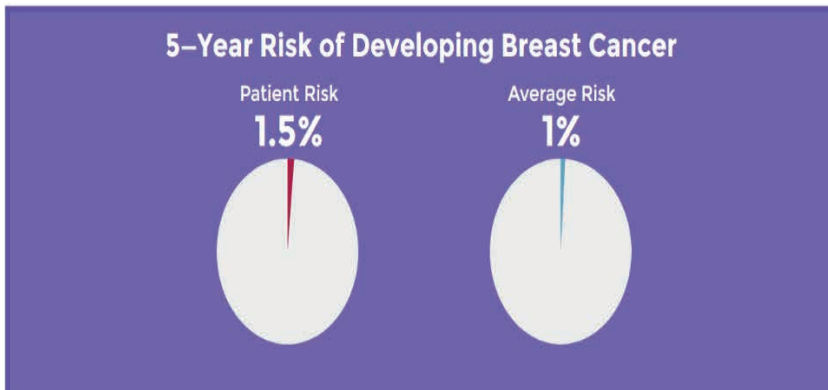


Figura 11: Risco de a paciente desenvolver câncer de mama nos próximos cinco anos em comparação com a população geral. Ela possui 1,5% de risco de desenvolver esse câncer, enquanto o risco médio é de 1% nesse intervalo de tempo.

Fonte: *BCRISKTOOL*.¹⁵

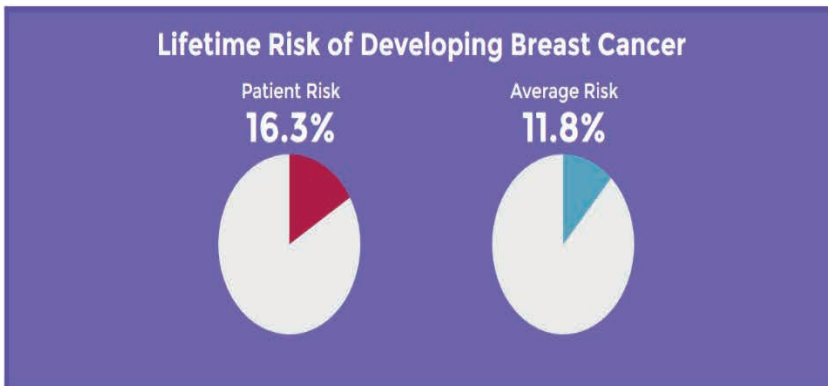


Figura 12: Risco de a paciente desenvolver câncer de mama ao longo da vida em comparação com a população em geral. Ela possui 16,3% de risco de desenvolver esse câncer, enquanto o risco médio é de 11,8% nesse intervalo de tempo.

Fonte: *BCRISKTOOL*.¹⁵

DISCUSSÃO

Primeiramente, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estabelece, em sua diretriz intitulada *“Breast Cancer Risk Reduction”*, elementos básicos de risco para o câncer de mama nos casos em que não se sabe o risco familiar ou em que há resultado negativo para predisposição genética, ou seja, os fatores de risco que são comuns a toda a população (Quadro 01):¹¹

Quadro 01: Adaptado pelos autores, indicando fatores que influenciam o desenvolvimento de câncer de mama.

Fonte: *NCCN Guidelines Version 1.2022: Breast Cancer Risk Reduction: Elements of Risk (BRISK-3)*.¹¹

Elementos de aumento do risco:

- Histórico familiar positivo para câncer de mama e ovários
- Idade avançada
- Etnia/raça
- Estilo de vida
 - Alto Índice de Massa Corporal
 - Consumo de álcool
 - Ação atual ou anterior de terapia hormonal
- História reprodutiva
 - Idade da menarca
 - Nuliparidade / poucos partos
 - Idade avançada no nascimento do primeiro filho vivo
 - Idade na menopausa
- Outros
 - Histórico de neoplasias ou hiperplasias mamárias
 - Número de biópsias
 - Procedimentos feitos com a intenção de diagnosticar o câncer;
 - Densidade da mama na mamografia (heterogeneidade e/ou densidade aumentada);
 - Radioterapia e exposição geral à radiação

Elementos de redução de risco

- Menopausa precoce
- Agente anterior de redução de risco
- Exercício físico
- Amamentação

Observando-se os fatores de aumento de risco da paciente ao câncer de mama com base no seu histórico, é possível listá-los da seguinte forma: (1) Terapia de reposição hormonal com duração de 2 anos; (2) Histórico familiar de Câncer de mama e de ovário (desconsiderando a detecção de mutação de *BRCA1*); e (3) Nuliparidade. Um adendo que deve ser explicitado é que não se tem informações sobre o estilo de vida da paciente, o que impactaria positiva e concomitantemente aos outros aspectos de sua história clínica, entretanto, a paciente reúne elementos que aumentam as chances de origem do câncer e que motivam a realização de uma investigação mais minuciosa.¹¹

CRITÉRIOS GERAIS DE TESTAGEM

De acordo com a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), pelo fato dessa paciente ter sido diagnosticada com câncer de mama e sua mãe diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos, sua avó paterna, já falecida, também diagnosticada com câncer de ovário aos 50 anos, além de sua irmã diagnosticada com câncer de mama aos 42 anos, ela atende aos critérios de solicitação do teste genético dos genes *BRCA1* e *BRCA2*:⁹

- Critério (110.7 – 1.b.II): Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e/ou ovário;

- Critério (110.7 – 1.d.I): Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama feminino em idade ≤ 50 anos;
- Critério (110.7 – 1.d.III): Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de ovário em qualquer idade.

RASTREIO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

A educação acerca dos sinais e sintomas do câncer de mama, especialmente daqueles associados às variantes patogênicas de *BRCA*, é vital para o diagnóstico precoce e para um melhor prognóstico. Nesse sentido, entre mulheres, a NCCN recomenda que sejam promovidas orientações sobre aspectos gerais e de funcionamento das mamas desde os 18 anos, embora, antes dessa idade, seja comum que os profissionais de saúde já providenciem esse tipo de orientação, especialmente se a mulher possui histórico familiar de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Em relação à realização do exame clínico da mama, a partir dos 25 anos, mulheres que atendem aos critérios já discutidos são orientadas a realizá-lo a cada 6-12 meses, sendo o autoexame uma técnica que deve ser estimulada. Já no caso dos homens, a partir dos 35 anos, ocorre o início da educação e do treino do autoexame da mama, com exame clínico anualmente.¹⁰

Especificamente sobre a parte do rastreio, mulheres com idade entre 25 e 29 anos devem realizar Imagem por Ressonância Magnética (IRM) com contraste anual (ou mamografia com consideração de tomossíntese, se a ressonância estiver indisponível) ou individualizada com base na história familiar se houver diagnóstico de Câncer de mama antes dos 30 anos. Já se ela tiver entre 30 a 75 anos, como no caso clínico, é preferida a mamografia anual com consideração de tomossíntese e IRM da mama com contraste. Durante o aconselhamento genético, deve haver discussão sobre o grau de proteção, opções de reconstrução e riscos quando for desejada a mastectomia para redução de riscos. Além disso, a história familiar e o risco residual de câncer de mama com idade e expectativa de vida devem ser considerados durante o aconselhamento, sendo a abordagem de aspectos psicossociais e de qualidade de vida dessa intervenção importante na adesão ao tratamento, incluindo considerar outros agentes de redução de risco, incluindo discussão de riscos e de benefícios. Em contrapartida, quando o paciente for homem, deve-se ponderar rastreio com mamografia anual quando ele apresentar ginecomastia a partir dos 50 anos ou 10 anos após o caso mais precoce de câncer de mama masculino conhecido na família (o critério que ocorrer primeiro).¹⁰

Assim, após avaliar o histórico familiar e pessoal da paciente, percebe-se que ela atende a alguns critérios de rastreio genético, especialmente para variantes patogênicas comumente associadas a câncer de mama, como *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse sentido, a fim

de se estruturar o melhor plano de manejo, a NCCN recomenda a realização da testagem genética, visto que quanto mais precoce for a identificação da mutação causadora do câncer, maiores são as chances de uma intervenção adequada e um prognóstico positivo. Dessa forma, o esquema abaixo resume bem as etapas a serem seguidas após a confirmação de que os pacientes atendem aos critérios de triagem para rastreamento (Figura 13):¹⁰

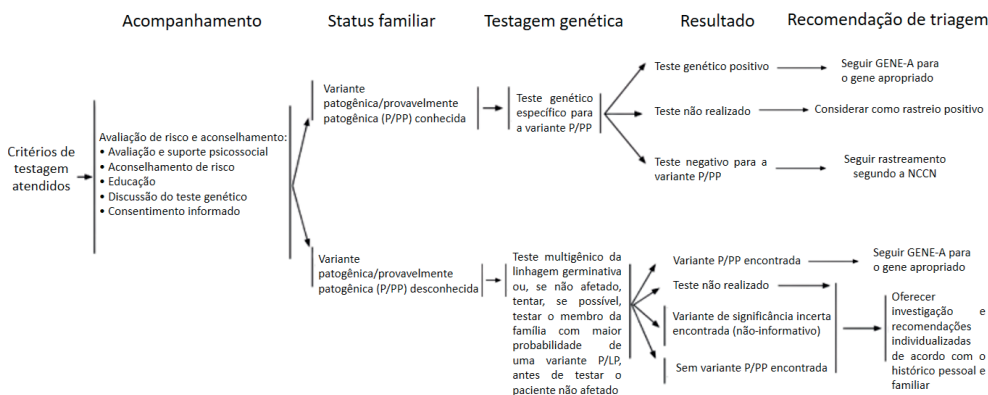


Figura 13: Fluxograma criado pelos autores, indicando as etapas a serem seguidas após a confirmação de que o paciente atende aos critérios para testagem e rastreamento de câncer de mama.

Fonte: *NCCN Guidelines Version 2.2023: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Genetic Testing Process (GENE-1)*.¹⁰

Resumidamente, após o diagnóstico de câncer e antes da realização do teste genético, é imprescindível que o profissional se comprometa a realizar o acompanhamento do paciente ao longo de seu tratamento. Nessa conjuntura, através da criação do vínculo médico-paciente, será possível entender a realidade desse indivíduo, suas subjetividades e suas fragilidades. Estabelecido esse elo, o bom profissional de saúde deve confirmar o quanto o paciente entende sobre o teste genético, seus riscos e suas implicações para a sua vida, e esclarecer eventuais dúvidas. Em seguida, após essas etapas, caso seja identificada uma variante patogênica/provavelmente patogênica, a exemplo do *BRCA1*, o aconselhamento genético deverá abranger, além da intervenção medicamentosa, esclarecimento acerca de possíveis indicações de mudanças para que o acometimento do paciente seja o mais brando possível.¹⁰

Por fim, como na família dela há alguns casos de câncer, além da confirmada presença de *BRCA1* no câncer de sua irmã, os demais membros da família da paciente podem se submeter ao teste genético. Nesse contexto, esses indivíduos também devem ser orientados acerca dos fatores de risco de câncer modificáveis e das manifestações dos sinais e sintomas das neoplasias malignas do espectro do Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Dessa forma, o rastreamento, obedecendo às recomendações de faixa etária, são indispensáveis para o acompanhamento familiar e para o diagnóstico da doença em estágio inicial.¹⁰

FATORES BIOLÓGICOS DA DOENÇA

O *BRCA1* é composto por 22 exons codificantes distribuídos em 100 kb de DNA genômico. Este gene codifica 1.863 aminoácidos, e mais de 200 diferentes mutações germinativas associadas à suscetibilidade ao câncer foram identificadas. Muitos alelos de *BRCA1* que predispõem a doenças têm mutações de perda de função, a maioria das quais resulta em truncamento prematuro da proteína.⁴

O *BRCA1* tem sido implicado na regulação transcricional de vários genes ativados em resposta a danos no DNA. A primeira linha de evidência veio de uma observação de que o terminal C de *BRCA1* se liga e ativa a maquinaria transcricional basal. Uma série subsequente de estudos demonstrou que o terminal C do *BRCA1* humano (aminoácidos 1528-1863) forma complexos com a RNA polimerase II através da RNA helicase. Essa interação parece envolver várias proteínas associadas ao complexo central da polimerase.⁴

Mais recentemente, outras regiões do *BRCA1* também contribuíram para a regulação da transcrição em conjunto com a holoenzima da RNA polimerase II. A porção interna do *BRCA1* se liga a um grande número de fatores de transcrição, que podem mediar sinais para a RNA polimerase II. De fato, a ativação transcricional por *BRCA1* é suportada por sua capacidade de interagir direta ou indiretamente com vários fatores transcricionais.⁴

Além disso, um estudo recente relata que *BRCA1* e *STAT1* cooperam para regular a proteína p21. *BRCA1* se liga ao domínio de ativação transcricional de *STAT1*. A ligação de *BRCA1* a *STAT1* leva à indução de um subconjunto de genes regulados por IFN- γ . A ativação transcricional mediada por *STAT1* por radiação UV depende da fosforilação de Ser727 por p38/ MAPK, e *BRCA1* associa-se principalmente com *STAT1* fosforilado por Ser727. Essas descobertas levantam a possibilidade intrigante de que o *BRCA1* funcione como uma proteína de ligação, conectando danos ao DNA e vias de resposta ao estresse para executar respostas celulares específicas, como a parada do ciclo celular ou a apoptose (Figura 14).⁴

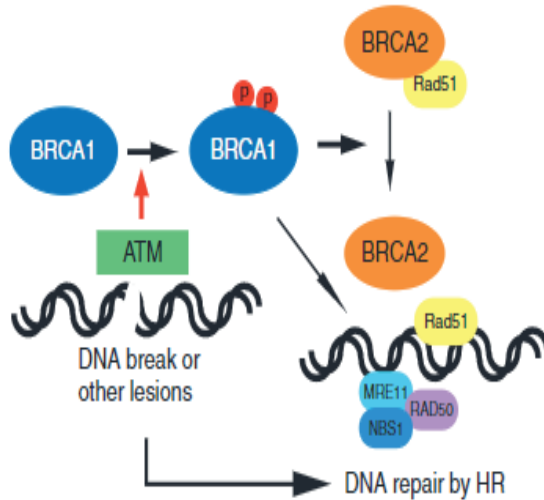


Figura 14: Representação esquemática das proteínas BRCA1 e BRCA2 no reparo ao dano do DNA. A figura ilustra a cadeia de eventos protagonizada pelos genes *BRCA*, no contexto celular.

Fonte: *Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage.*⁴

Os papéis desempenhados por *BRCA1* e *BRCA2* no reparo de fitas duplas de DNA (DSB) parecem diferir. As evidências disponíveis indicam um papel mais direto do *BRCA2*. Células deficientes em *BRCA2* exibem maior sensibilidade à radiação ionizante, indicativo de um defeito no reparo de DSB, enquanto o ponto de verificação do ciclo celular, a apoptose e as respostas aos danos no DNA permanecem intactas. Além disso, as células deficientes em *BRCA2* acumulam quebras cromossômicas e trocas mitóticas aberrantes durante o cultivo. Células deficientes em Rad51 apresentam fenótipos semelhantes, fornecendo evidências genéticas de que as interações de *BRCA2* com Rad51 são fundamentais para a manutenção da divisão celular e da estrutura cromossômica.⁴

Estudos recentes mostraram que o *BRCA2* regula a localização intracelular e a função de Rad51, sendo um membro da família de proteínas RAD51 que assistem na reparação de quebras na dupla cadeia de DNA. Em células deficientes em *BRCA2*, o transporte nuclear de Rad51 é prejudicado, sugerindo que *BRCA2* move Rad51 do local de síntese para o local de processamento de danos ao DNA. Um modelo possível é que o complexo *BRCA2*-Rad51 reside em dois estados na Vivo: um estado inativo, que impede a ligação do DNA de fita simples por Rad51, e um estado ativo, no qual Rad51 forma filamentos de nucleoproteínas para serem transferidos para locais de dano ao DNA por *BRCA2*. Especula-se que a transição do estado inativo para o ativo envolve modificações pós-traducionais, como a fosforilação induzida por danos no DNA, desencadeando uma mudança estrutural substancial no complexo *BRCA2*-Rad51 para liberar Rad51 de *BRCA2*.⁴

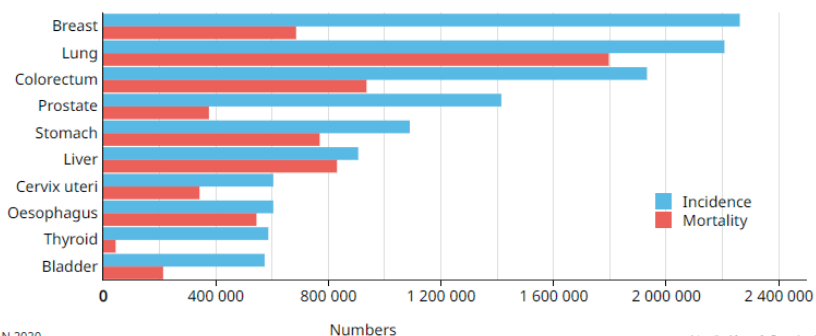
EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres, sendo que 5 a 10% dos pacientes com câncer de mama são geneticamente predispostos ao câncer. Nesse sentido, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, o número de novos casos de câncer de mama ultrapassou 2 milhões o estimado, representando 11,6% de todos os novos casos de câncer no mundo, em ambos os sexos. Geograficamente, observa-se que, por exemplo, na faixa etária de 0 a 74 anos, o risco cumulativo de desenvolver esse tipo de câncer foi de 9,32 na América do Norte, 2,81 a 4,17 na Ásia e, na Austrália e na Nova Zelândia, houve o valor mais alto, de 10,16. Dessa forma, ao redor do mundo, percebe-se que esse tipo de câncer é comum e afeta um número grande de pessoas, sendo o risco cumulativo de desenvolvê-lo variável. Ademais, famílias com história de múltiplos cânceres de mama ou ovário representam aproximadamente 15% de todos os pacientes com câncer de mama, evidenciando importante influência genética nessa doença.⁵

De maneira geral, cabe comentar que mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são umas das principais causas de câncer de mama. Nesse sentido, estima-se que a prevalência dessas variantes patogênicas na população em geral, excluindo-se judeus Ashkenazi, seja de aproximadamente 1 caso a cada 400-500 indivíduos. À luz desse entendimento, em judeus Ashkenazi, importante grupo de risco para essa doença, a prevalência das variantes c.68_69delAG de *BRCA1*, c.5266dupC, e c.5946delT de *BRCA2* são de 1 caso em 40 indivíduos. Portanto, quando selecionados casos de câncer de mama sem distinção de grupos específicos, observa-se que mutações de *BRCA1/2* correspondem a 4.2%-6.1% dos casos, enquanto tais mutações correspondem a 8.3%-14.7% dos casos de câncer de ovário.⁵

Por fim, vale salientar que, segundo a OMS, o câncer de mama é o câncer mais diagnosticado no mundo, tendo ultrapassado o câncer de pulmão em 2020 (Figura 15).¹⁶ Nesse sentido, nas últimas décadas, a quantidade de pessoas diagnosticadas com câncer aumentou consideravelmente, assim como o número de mortes: se em 2000 eram diagnosticadas 10 milhões de pessoas por ano, havendo 6,2 milhões de mortes por conta da doença, em 2020, esses números subiram para aproximadamente 19,3 milhões de diagnósticos e 10 milhões de mortes. Dessa forma, pode-se dizer que “uma a cada cinco pessoas desenvolverá câncer”, assim como “mais de uma em cada seis mortes é devido ao câncer”, sendo que as projeções atuais indicam que esses números tendem a aumentar, caso não haja mudanças de estilo de vida na população. Para tanto, a adoção de medidas de redução de comportamentos de risco, como detalhado no quadro 01, podem ser úteis: dietas saudáveis, atividade física regular, abstenção de álcool e tabaco, assim como qualidade de vida para um envelhecimento saudável, são fatores chave para a reversão dessa carga de câncer.⁶

Estimated number of incident cases and deaths World, both sexes, all ages (excl. NMSC)



Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2023

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 15: Número estimado de casos e mortes por câncer no mundo (geral), incluindo pessoas de todos os sexos e idades. Na figura, as maiores incidências de câncer são dos seguintes tipos: mama, pulmão e colorretal.

Fonte: GLOBOCAN 2020¹⁰

TRATAMENTO

Após o diagnóstico de câncer de mama, deve-se realizar novamente o exame clínico da paciente, pedir uma mamografia bilateral, determinar o estadiamento do tumor, o tipo histológico e qual status de receptor, além de realizar o aconselhamento genético e a quantificação de riscos. Em seguida, de maneira conjunta com a paciente, deve-se abordar as duas principais formas de tratamento: cirurgia e quimioterapia.¹⁰

Cirurgia

Na abordagem cirúrgica, há diferenças entre cânceres com e sem as variantes patogênicas *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse sentido, portadoras dessas mutações têm maiores chances de desenvolver um câncer secundário ao câncer de mama, seja ele do mesmo lado (ipsilateral) ou do lado oposto (contralateral).⁷ Desse modo, é relatado que a realização de mastectomia bilateral, quando comparada à mastectomia unilateral é mais eficaz no aumento da sobrevivência geral da paciente, sendo essa abordagem a mais indicada.⁸ Assim, no caso da paciente, caso seja confirmada mutação *BRCA1/2*, o médico responsável pode recomendar essa abordagem.¹⁰

Quimioterapia

Dentre os principais agentes utilizados na quimioterapia, vale destacar:⁸

- I. Taxanos: estabilizadores de microtúbulos que têm ação de bloquear a proliferação celular e, conseqüentemente, ativar vias de apoptose. Nesse sentido, destacam-se os taxanos docetaxel e paclitaxel;
- II. Agentes de platina: ligantes de DNA que conseguem quebrar a dupla fita.

Nessa conjuntura, cabe comentar que o uso de terapia neoadjuvante, nessa abordagem, têm apresentado resultados promissores de exacerbar os efeitos dos agentes de platina;

- III. Inibidores de PARP: bloqueadores das enzimas Poli (ADP-ribose) polimerases, responsáveis por etapas vitais dos mecanismos de reparo de danos no DNA. Nesse sentido, essa inibição provoca instabilidade cromossômica, trava o ciclo celular e ativa vias de morte celular programada;

No caso da paciente, o uso dos inibidores de PARP emerge como uma boa abordagem quimioterápica, caso seja confirmada a presença das variantes patogênicas *BRCA1/2*. Nesse cenário, urge salientar que nesses tipos de mutações, tal classe de medicamentos, além dos efeitos já citados, também estimulam quebras de fita simples do DNA (SSBs), gerando, após a replicação celular, fitas duplas irreparáveis, resultando em células cancerosas *BRCA1* e *BRCA2* defeituosas e inviáveis.⁸

PREVENÇÃO

A mastectomia bilateral de redução de risco e a salpingo-ooforectomia redutora de risco são os métodos mais eficazes para reduzir respectivamente o risco de câncer de mama e de ovário entre as portadoras da mutação *BRCA1/2*.¹⁰

Sabendo-se que as portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm mais chances de desenvolver câncer de mama e ovário, há algumas estratégias de prevenção. Estas estão baseadas nos guidelines publicados pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (Quadro 02):¹⁰

Quadro 02: Estratégias de prevenção do câncer de mama e de ovário para as portadoras da mutação *BRCA1/2*. Dependendo da histórica clínica da paciente, ela pode atender a critérios específicos que são base para indicação de exames de rastreio e prevenção.

Fonte: *NCCN Guidelines Version 2.2023: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Genetic Testing Process (GENE-1)*⁹

Procedimento	NCCN
Mama	
Auto-exame de Mama	Iniciar aos 18 anos de idade
Exame Clínico da Mama	Iniciar aos 25 anos de idade. Repetir a cada 6-12 meses.
Mamografia	Iniciar aos 30 anos de idade (20-29 apenas se RM indisponível ou histórico familiar positivo. Repetir anualmente
Mastectomia Redutora de Risco	Considerar como opção viável, mas discutir o grau de proteção, as opções de reconstrução e os riscos potenciais.
Quimioprevenção	Considerar como opção.
Ressonância Magnética	Iniciar aos 25 anos de idade. Repetir anualmente.
Ultrassom da Mama	Não relevante
Ovário	
Exame de CA-125	Considerar aos 30-35 anos de idade (combinado com ultrassom transvaginal), se não houver salpingo-ooforectomia redutora de risco.
Quimioprevenção	Considerar o uso de contraceptivos orais.
Salpingo-ooforectomia Redutora de Risco	Recomendável entre 35-40 anos de idade (razoável adiar até a idade de 40-45 anos) e após a conclusão da gravidez.
Ultrassom Transvaginal	Considerar a partir dos 30-35 anos de idade (combinando com o CA-125), se não tiver havido salpingo-ooforectomia redutora de risco.

CONCLUSÃO

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais diagnosticado em mulheres, sendo que a tendência é de que o número de casos e mortes continue a aumentar nas próximas décadas. Entre os principais riscos para o desenvolvimento desse tipo de câncer, vale citar envelhecimento, histórico familiar positivo e mutações genéticas, a exemplo da presença das variantes patogênicas *BRCA1* e *BRCA2* na história clínica. Nesse sentido, o rastreio e a prevenção são fatores chave para o diagnóstico precoce e, na maioria dos casos, melhor prognóstico, com possibilidade de terapias mais brandas e com menos sequelas. Dessa forma, o uso das ferramentas de bioinformática é valioso, principalmente em situações como a da paciente do relato: mesmo sem o teste genético, foi possível inferir que ela possui risco elevado para o desenvolvimento de cânceres de mama, ovário e pâncreas, principalmente caso sejam confirmadas mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Assim, no caso de suspeita de câncer de mama, o paciente deve procurar assistência médica o quanto antes, apoiando-se nos profissionais da rede de saúde para acesso a informações e esclarecimentos. Já quando o paciente se encaixa nos critérios para acompanhamento e testagem genética para mutações relacionadas com esse tipo de câncer, como no relato

de caso, é importante que ele seja acolhido durante todas as etapas desse processo, a fim de que ele tenha uma rede de apoio, caso seja necessário avançar para um tratamento mais insidioso. Com o diagnóstico, é imprescindível que o médico responsável tenha conhecimento sobre os mecanismos de ação dessa doença, assim como esteja atualizado sobre os tratamentos mais indicados, especialmente em tumores *BRCA1/2*. Contudo, além de conhecer os sinais e os sintomas indicativos da doença, é preciso que o profissional de saúde consiga discutir e esclarecer ao paciente e a sua família o quadro, enfatizando a importância da adesão ao tratamento, da adoção de medidas protetivas e da testagem dos demais membros da família, caso eles se encaixem nos critérios estabelecidos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos que não há qualquer conflito de interesses envolvido na publicação 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. 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>
2. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - NCI. 25 de novembro de 2020, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
3. CARVALHO, Simone da Costa e Silva. Caracterização molecular da Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e/ou Ovário. 2019. Tese (Doutorado em Genética) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. doi:10.11606/T.17.2020.tde-11022020-144232
4. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004 Nov;95(11):866-71. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x. PMID: 15546503.
5. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2020 Aug 29;
6. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acessado 11 de fevereiro de 2023.

7. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2017 Feb;4(1):10.15761/ICST.1000228. doi: 10.15761/ICST.1000228. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28706734; PMCID: PMC5505673.
8. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, Kim-Sing C, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B, Sun P, Narod SA. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014 Feb 11;348:g226. doi: 10.1136/bmj.g226. PMID: 24519767; PMCID: PMC3921438.
9. PROPOSTA DE DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE. [S. l.], 2018. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf. Acesso em: 11 fev. 2023.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)Genetic/Familial. High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2023 — January 10, 2023
11. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Citado em 11 fev 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
12. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
13. Risk Evaluator Software [Internet]. ems-trials.org. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
14. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
15. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
16. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. larc.fr. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

ÁLVARO SOUZA COZER: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0091596230954562>

ANA CLARA VACCARI SANT'ANNA PONTES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3547304315249732>

ANDRÉ MANHÃES MACHADO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0364675276490227>

AUGUSTO HENRIQUE DE OLIVEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2587095766521881>

CAROLINA LAVANHOLLE VENTORIN: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3241811449244810>

CAROLINA LOZER SANTANA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9499518999894478>

DAVID GONÇALVES DOS SANTOS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/4639655121225616>

DÉBORA DUMMER MEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

EMANUELLY VICTÓRIA ANDRADE FONSECA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/8388775032998243>

FELYPE TONINI VIAL: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0946813097751952>

GABRYELLA HADDAD TORRES: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0913843624596376>

HELENA NAPOLI DA CUNHA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1946955072346146>

IÚRI DRUMOND LOURO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

JÉSSICA OLIVEIRA DE SOUZA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2011555443653158>

JOÃO LUCAS NASCIMENTO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6844750852041789>

JOÃO PEDRO GREGÓRIO DE ALMEIDA E SILVA: Universidade Federal do
Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0352467306276025>

LETÍCIA ALVES PEREIRA COELHO: Universidade Federal do Espírito Santo-
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9313285456026772>

LUCAS FERREIRA GAMA MARQUINI: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9718185798374535>

LUMA SANTOS DE OLIVEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2869229681882296>

MARCUS VINICIUS DE ALMEIDA: Universidade Federal do Espírito Santo-
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/0678862195103035>

MATHEUS CORREIA CASOTTI: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

MELISSA DOS SANTOS MATOS: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9167155720911178>

PÂMELA DE SOUZA CAMPANHA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2689098502453979>

PAULO VICTOR SCHULTZ PASSON: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/8811589469440236>

PEDRO SANTANA PRATES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9485492779927051>

SAYURI HONORIO DE PAULA SEGÁUA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3587861047094781>

SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>

TAISSA DOS SANTOS UCHIYA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

VINGRID CAROLINE VARGAS SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6079240845672655>

VINICIUS EDUARDO DALEPRANE: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>