

ALÉM DOS NÚMEROS: ESTADIAMENTO E FATORES DE RISCO NO CÂNCER DE MAMA - UM ESTUDO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2024

Caroline Franco Inocêncio

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

Ana Paula Brandão Bellucio

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

Pedro Carrilho Molisani Bringel Rego

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Íuri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil com risco estimado de desenvolvimento da doença de 66,54 casos /100.000 mulheres.

RELATO DE CASO: Mulher, 57 anos, 2 nódulos mamários BIRADS 4 e 5, nódulos endometriais e cervical. História familiar de câncer de próstata e mastectomia.

RESULTADOS: Paciente apresenta mais de 40% de chance de desenvolver câncer de mama se confirmada mutação de *BRCA1* ou *BRCA2* (ASK2ME). **DISCUSSÃO:** O estadiamento do câncer considera tamanho tumoral, linfonodos e metástases. Fatores de risco incluem gênero, idade e histórico reprodutivo. A hereditariedade desempenha papel crucial, com testes genéticos sendo recomendados. Ademais, deve-se prosseguir com biópsia para identificar a qualidade dos nódulos. **CONCLUSÃO:** A identificação de mutações nos genes *BRCA 1* e *2* é necessária para tratamentos e medidas preventivas adequadas. Assim, o caso deve prosseguir com aconselhamento genético e continuação do rastreamento.

PALAVRAS-CHAVE: Genética Médica 1. Neoplasia de mama 2. Aplicações da Informática Médica 3.

BEYOND THE NUMBERS: STAGING AND RISK FACTORS IN BREAST CANCER - A CASE STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the leading cause of cancer death in women in Brazil with an estimated risk of developing the disease of 66.54 cases/100,000 women.

CASE REPORT: Woman, 57 years old, 2 BIRADS 4 and 5 breast nodules, endometrial and cervical nodules. Family history of prostate cancer and mastectomy. **RESULTS:** The patient has a more than 40% chance of developing breast cancer if a *BRCA1* or *BRCA2* mutation is confirmed. (ASK2ME). **DISCUSSION:** Cancer staging considers tumor size, lymph nodes and metastases. Risk factors include gender, age and reproductive history. Heredity plays a crucial role, with genetic testing being recommended. Furthermore, a biopsy must be carried out to identify the quality of the nodules. **CONCLUSION:** The identification of mutations in the *BRCA 1* and *2* genes is necessary for adequate treatments and preventive measures. Therefore, the case should proceed with genetic counseling and continued screening.

KEYWORDS: Genetics, Medical 1. Breast Neoplasm 2. Medical Informatics Applications3.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma realidade impactante no Brasil, sendo o tipo mais comum entre as mulheres, excluindo os tumores de pele não melanoma.¹ No Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer nesse grupo, tendo uma taxa de mortalidade, ajustada por idade pela população mundial, de 11,71 óbitos/100.000 mulheres, em 2021.² Dados epidemiológicos recentes apontam para uma incidência significativa no Brasil, sendo estimados 73.610 casos novos de câncer de mama em 2023, com um risco aproximado de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres.³

Além dos fatores de risco convencionais, como idade, histórico familiar e hormônios, a genética desempenha um papel crucial no desenvolvimento do câncer de mama. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são particularmente relevantes nesse contexto. Mutações nestes genes estão associadas a um maior risco de desenvolver câncer de mama e ovário. Indivíduos portadores dessas mutações têm uma probabilidade aumentada de desenvolver esses tipos de câncer ao longo da vida.³

A oncogenética, ramo da genética que estuda as predisposições genéticas para o

câncer, desempenha um importante papel na identificação de mutações genéticas, como no caso da paciente mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.⁴ O aconselhamento genético (AG) ajuda na identificação dessas mutações em pacientes e em suas famílias, permitindo uma abordagem preventiva e personalizada no tratamento.⁵

O diagnóstico precoce continua sendo a principal estratégia na luta contra o câncer de mama. Exames regulares, como a mamografia, são essenciais, especialmente para mulheres com histórico familiar de câncer de mama. Ainda, é importante o conhecimento dos principais sinais e sintomas associados a essa doença, que incluem: nódulos, geralmente endurecidos, fixos e indolores; pele da mama avermelhada ou parecida com casca de laranja, alterações no mamilo e saída espontânea de líquido de um dos mamilos. Por fim, há casos em que pequenos nódulos no pescoço ou nas axilas surgem concomitantemente.⁶

A conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce contribui para a construção de estratégias mais eficazes no combate ao câncer de mama, levando a um maior índice de cura. 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 AG para casos semelhantes.⁷

RELATO DE CASO

N.V, mulher, 57 anos, parda, medindo 1,69m e pesando 55kg. Refere menarca aos 15 anos, 2 filhas (27 e 35 anos), menopausa aos 51 anos, em terapia de reposição hormonal desde os 47 anos. Em mamografia realizada há 1 mês, foram encontrados 2 nódulos, um BIRADS 4 e outro BIRADS 5. Em exame físico, foi notado um nódulo cervical, indolor e aderido a planos profundos, além de mucosas hipocoradas. Em hemograma, foi confirmada anemia (Hemoglobina < 11g/dL). Em ultrassom de 2022, foram notados pequenos nódulos endometriais. Refere que sua mãe, de 80 anos, realizou mastectomia unilateral aos 65 anos, após notar “carocinhos” na mama. Pai faleceu aos 67 anos, após complicações em cirurgia de retirada de tumor de próstata. Possui uma irmã, 37 anos, hígida. Nega etilismo. Refere ter bronquite crônica (DPOC) desde os 45 anos, após uso crônico de tabaco (15maços/dia), desde os 22 anos. Nega outras comorbidades.

RESULTADOS

No intuito de investigar o caso clínico em questão, foram utilizadas ferramentas digitais para calcular parâmetros relacionados ao risco de desenvolvimento de diversos cânceres, como o câncer de mama.

1. Ferramenta QCancer da empresa *ClinRisk*

O *QCancer* calcula o risco de um paciente ter um câncer atualmente, mas ainda não diagnosticado, levando em consideração fatores de risco e sintomas atuais. Os dados da paciente considerados pela ferramenta foram: fumante moderada; doença obstrutiva crônica das vias aéreas; caroço na mama; caroço no pescoço; anemia. A partir disso, o risco calculado para a paciente ter qualquer câncer não especificado é de 35.87%. Os riscos para a paciente ter câncer de mama foi de 9.38%. Foram calculados os riscos para outros tipos de neoplasias malignas, especificadas na (Tabela 1).⁸

Câncer	Tipo	Risco
Ausência de câncer		64.13%
Algum câncer		35.87%
	Outro	15.6%
	Mama	9.38%
	Sangue	5.13%
	Pulmão	4.91%
	Colorretal	0.26%
	Gastroesofágico	0.18%
	Ovário	0.16%
	Retal	0.1%
	Cervical	0.06%
	Pancreático	0.03%
	Uterino	0.02%

Tabela 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 35.87% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 9.38% para câncer de mama, e outras chances consideravelmente menores para câncer colorretal, câncer cervical, câncer pancreático, leucemia, câncer uterino, câncer gastro-esofágico, câncer de trato renal e câncer de pulmão. Há uma chance de 64.13% de não haver câncer.

Fonte: *QCancer*⁸

2. Ferramenta "Risk Assessment Tools"

A ferramenta em questão se baseia em algoritmos que calculam o risco estimado de uma paciente apresentar um câncer não diagnosticado, que é apresentado como um valor preditivo positivo (PPV), relacionado aos seus sintomas. Abaixo (Figura 1), estão apresentados os PPV de Câncer de Mama para sintomas combinados à faixa etária atual do paciente. Os sintomas apresentados são dor na mama, secreção do mamilo, retração do mamilo, nódulo mamário e nódulo mamário associado à dor. As faixas etárias apresentadas são de 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 anos ou mais. A paciente do caso apresenta nódulos mamários aos 57 anos, o que evidencia PPV de 6.7 a 11. Em seguida (Figura 2), estão demonstrados os PPV de Câncer de Útero para marcadores de risco individuais ou para pares de marcadores de risco combinados, sendo eles: plaquetose, glicose alta, hemoglobina baixa, hematúria, dor abdominal, secreção vaginal, sangramento

pós-menopausa. A paciente do caso apresenta a hemoglobina baixa como único marcador de risco presente, o que corresponde na figura ao PPV no valor de 0,1.⁹

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 -	-	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 ^a -

Figura 1. Demonstram-se na tabela os PPV para cada sintoma (dor na mama, secreção do mamilo, retração do mamilo, nódulo mamário e nódulo mamário associado à dor) e para a faixa etária atual do paciente (40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 anos ou mais). Esses dados indicam que a paciente apresenta PPV de 6.7 a 11, devido à presença de nódulos mamários aos 57 anos.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁹

	High platelets (test)	High glucose (test)	Low haemoglobin (test)	Haematuria	Abdominal pain	Vaginal discharge	Post-menopausal bleeding	
	0.1	0.1	0.1	0.7	0.1	1.1	4.0	Risk as a single symptom – first presentation to GP
	0.1	0.1	0.1	0.5	0.1	0.8	3.2	
	0.1	0.2	0.1	1.0	0.1	1.5	5.2	
		0.1	0.1	1.9	0.1	1.4	5.4	High platelets (test)
		0.1	0.1	–	0.1	–	3.1	
		0.2	0.2	–	0.2	–	10.2	
			0.2	1.1	0.3	0.6	3.4	High glucose (test)
			0.1	–	0.1	–	1.3	
			0.2	–	0.5	–	9.5	
				2.7	0.2	0.6	6.4	Low haemoglobin (test)
				–	0.1	–	–	
				–	0.4	–	–	
					0.7	2.2	9.1	Haematuria
					–	–	–	
					–	–	–	
					0.2	0.5	2.9	Abdominal pain
					0.1	0.2	1.6	
					0.1	1.3	5.7	
							8.3	Vaginal discharge
							–	
							–	
							9.6	Post-menopausal bleeding
							6.2	
							17.8	

Figura 2. Demonstram-se na tabela os PPV para os marcadores de risco individuais (plaquetose, glicose alta, hemoglobina baixa, hematúria, dor abdominal, secreção vaginal, sangramento pós-menopausa) ou para pares de marcadores de risco combinados. A paciente do caso apresenta a hemoglobina baixa como único marcador de risco presente, o que corresponde ao PPV no valor de 0,1. Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁹

3. Ferramenta "Breast Cancer Risk Assessment Calculator - NCI"

A ferramenta *Breast Cancer Risk Assessment Calculator* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de mama a partir de um questionário que aborda a histórico pessoal e familiar de câncer, presença ou não de mutação em *BRCA1* e *BRCA2*, idade atual, idade da primeira menstruação, idade do primeiro parto, etnia e nacionalidade. O resultado é fornecido como risco absoluto, em porcentagem, de desenvolvimento de câncer nos próximos 5 anos e até os 90 anos (risco absoluto ao longo da vida). A ferramenta também apresenta o risco absoluto médio de pacientes da mesma etnia e idade para desenvolvimento de câncer de mama para comparação. Abaixo (Figura 3), o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida da paciente é evidenciado no valor de 4,5%, enquanto o valor médio para pacientes de mesma faixa etária e etnia é de 6,2%. Em seguida (Figura 4), o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama nos

próximos 5 anos é evidenciado no valor de 0,7%, enquanto o valor médio para paciente da mesma faixa etária e etnia é de 0,9%.¹⁰



Figura 3. A figura mostra o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida para para a paciente, no valor de 4,5%, e o risco absoluto médio de desenvolvimento de câncer ao longo da vida para pacientes de mesma faixa etária e etnia, no valor de 6,2%.

Fonte: National Cancer Institute.¹⁰



Figura 4. A figura mostra o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama nos próximos 5 anos para para a paciente, no valor de 0,7%, e o risco absoluto médio de desenvolvimento de câncer de mama nos próximos 5 anos para pacientes de mesma faixa etária e etnia, no valor de 0,9%.

Fonte: National Cancer Institute.¹⁰

Ferramenta “ASK2ME”

A ferramenta *ASK2ME* calcula o risco de desenvolvimento de câncer do indivíduo a partir da idade atual, considerando suas mutações genéticas. A seguir, analisa-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e pancreático da paciente considerando mutação em *BRCA1* e depois de *BRCA2*. Para a paciente, o cálculo de risco demonstrado (Figura 5) mostra uma chance de 47.75% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 63.65% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 4.63% de desenvolvimento de câncer pancreático até os 85 anos. Já se a mutação fosse do gene *BRCA2* (Figura 6), o cálculo mostra uma chance de 44.33% de desenvolvimento de câncer de mama, 34,06% de desenvolvimento de câncer de ovário e 6,53% de desenvolvimento de câncer pancreático.¹¹

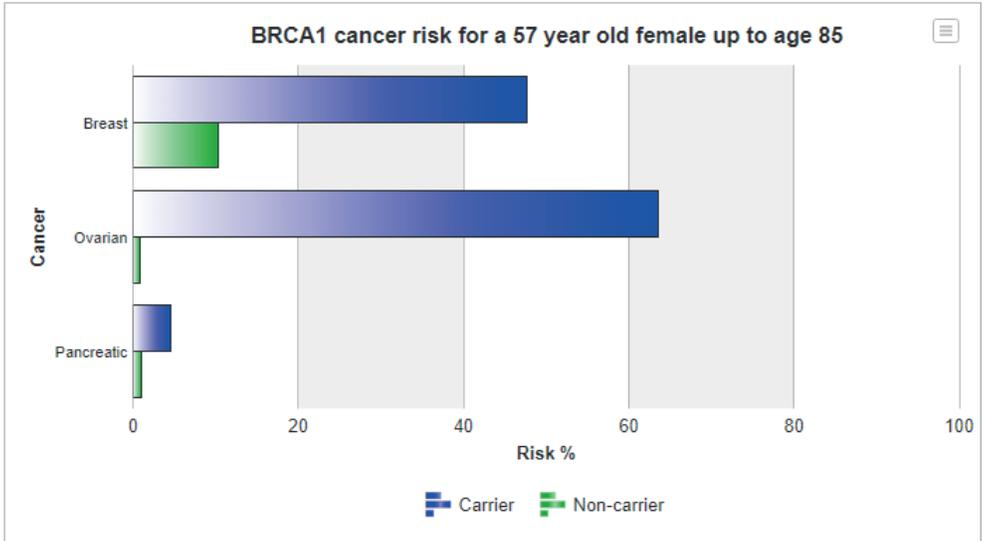


Figura 5. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora. Observa-se, que a paciente portadora da mutação de *BRCA1* apresenta risco aumentado para o desenvolvimento dos cânceres citados, sendo o risco potencializado intensamente para câncer de mama e principalmente de ovário.

Fonte: ASK2ME.¹¹

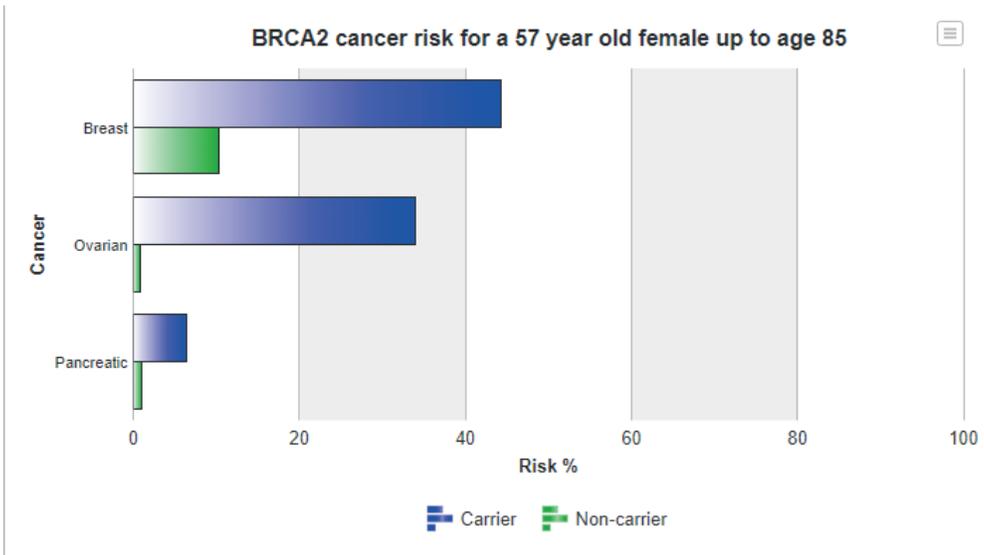


Figura 6. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora. Observa-se, que a paciente portadora da mutação de *BRCA1* apresenta risco aumentado para o desenvolvimento dos cânceres citados.

Fonte: ASK2ME.¹¹

4. Ferramenta “IBIS”

O programa *IBIS* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de mama considerando que a paciente é uma mulher de 57 anos que passou pela menarca aos 15 anos, em climatério, com menopausa aos 51 anos, sem histórico familiar de câncer de ovário, de mama ou de estômago, porém essa ferramenta não leva em consideração alguns aspectos da história clínica da paciente (Figura 7). Os riscos obtidos foram de 2.6% em 10 anos e de 7.3% durante toda a vida, enquanto para a população geral o risco em 10 anos é de 3.4% e de 9.8% durante toda a vida (Figura 8).¹²

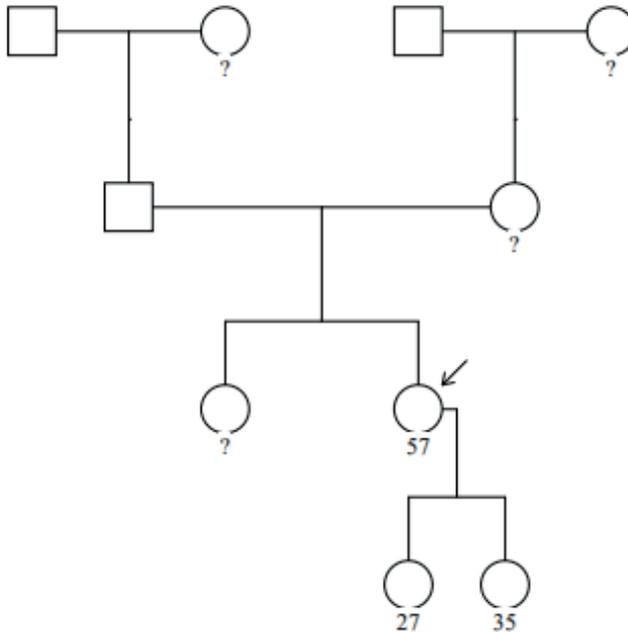


Figura 7. Heredograma de uma mulher sem histórico familiar de câncer de ovário, de mama ou de estômago com 2 filhas hígidas. Esse tipo de informação é relevante para avaliar o risco de uma pessoa desenvolver certos tipos de câncer com base em antecedentes familiares, uma vez que alguns tipos de câncer – como o de câncer de mama cuja presença está sendo avaliada na paciente em questão – têm uma predisposição genética. No entanto, é importante ressaltar que a ausência de histórico familiar não elimina completamente o risco de desenvolver câncer, pois outros fatores, como estilo de vida e história reprodutiva, também desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença.

Fonte: *IBIS*.¹²

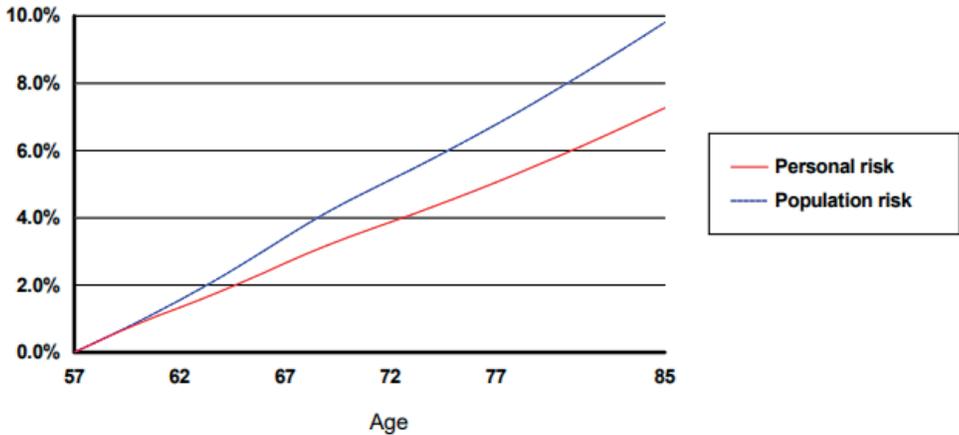


Figura 8. Risco de desenvolvimento de câncer de mama durante a vida da paciente (7.3%) comparado com o risco da população geral (9.8%). Isso sugere que, em termos relativos, a paciente tem uma probabilidade inferior de desenvolver câncer de mama em comparação com a média da população. No entanto, é importante ressaltar que esses números são estatísticas gerais e que o risco individual pode variar dependendo de fatores como histórico familiar, estilo de vida, exposição a fatores de risco conhecidos, entre outros.

Fonte: IBIS.¹²

6. Ferramenta “*Invitae*”

O programa *Invitae* é utilizado na montagem do heredograma da paciente com suspeita de câncer de mama: uma mulher de 57 anos, medindo 169 cm e pesando 55 kg, possui anemia e bronquite crônica (DPOC) desde os 45 anos de idade. Possui 2 filhas e 1 irmã hípidas, porém um pai falecido aos 67 anos após complicações em cirurgia para retirada de um tumor de próstata. (Figura 9).¹³

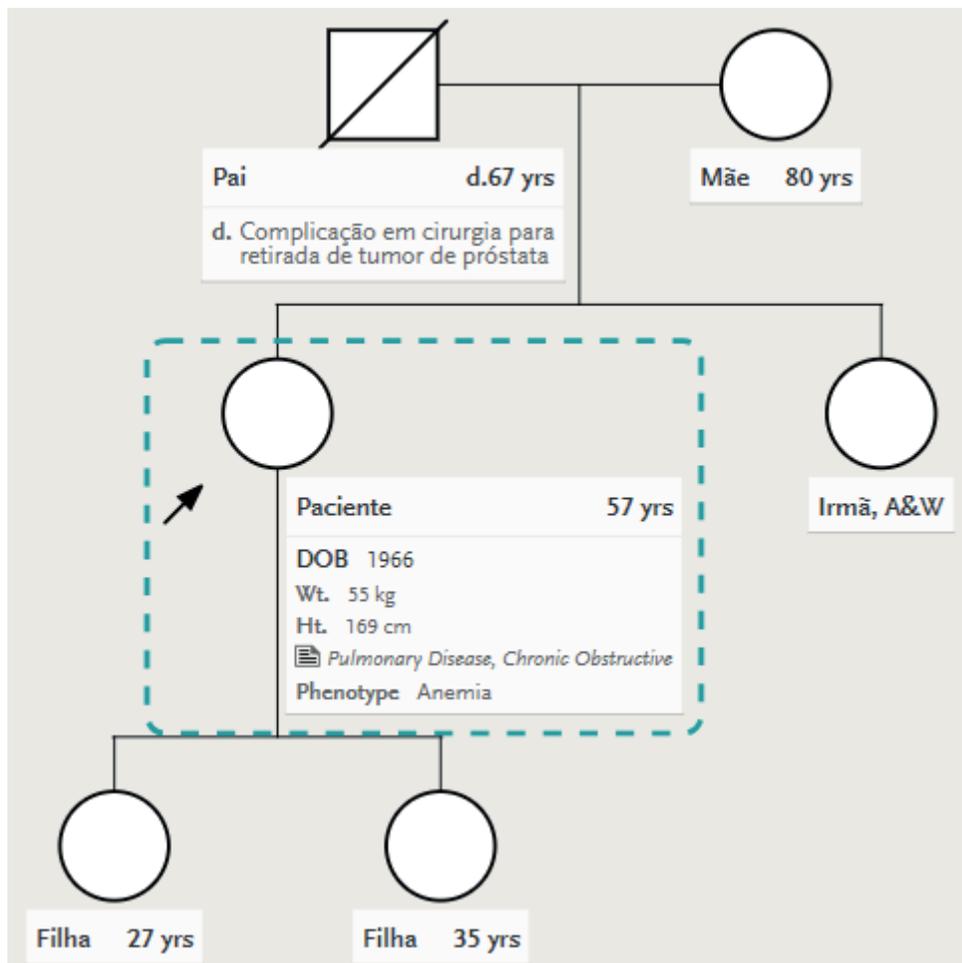


Figura 9. Heredograma de paciente mulher com suspeita de câncer de mama, medindo 169 cm e pesando 55 kg, possui anemia e bronquite crônica (DPOC). Possui 2 filhas, 1 irmã hígida (*Alive and Well* - A&W) e mãe também, mas um pai falecido aos 67 anos após complicações em cirurgia para retirada de um tumor de próstata.

Fonte: *Invitae*.¹³

DISCUSSÃO

Câncer de mama

O câncer de mama tem início nas células da mama. Quase todos os cânceres de mama são de um subtipo chamado carcinomas. Carcinomas são cânceres que se iniciam nas células que revestem as superfícies internas ou externas do corpo. Existem diferentes tipos de carcinoma de mama, a maioria dos quais se origina nas unidades lobulares ductais terminais. Os tipos mais comuns são ductal ou lobular, sendo o ductal o mais comum. O carcinoma lobular é o segundo tipo mais comum de câncer de mama e pode apresentar

padrões de crescimento diferentes dos carcinomas ductais. Qualquer pessoa pode desenvolver câncer de mama, incluindo aquelas designadas como do sexo masculino ao nascimento. Embora existam algumas diferenças entre aqueles designados como do sexo masculino e aqueles designados como do sexo feminino ao nascimento, o tratamento é muito semelhante para todos os gêneros.¹⁴

As células cancerosas não se comportam como as células normais. Elas formam uma massa chamada tumor primário, que pode crescer nos tecidos circundantes. O câncer de mama invasivo é aquele que se espalhou dos ductos de leite ou glândulas de leite (lóbulos) para o tecido mamário circundante ou para gânglios linfáticos próximos. Ademais, ao contrário das células normais, as células cancerosas podem se espalhar e formar tumores em outras partes do corpo, o que é chamado de metástase. Nesse processo, as células cancerosas se desprendem do primeiro tumor (primário) e viajam através dos vasos sanguíneos ou linfáticos para locais distantes. Uma vez em outros locais, as células cancerosas podem formar tumores secundários. O câncer que se espalhou para uma parte próxima do corpo, como os linfonodos axilares, é chamado de metástase local. Pode ser referido como doença local/regional ou localmente avançada. O câncer que se espalhou para uma parte distante do tumor primário é chamado de metástase à distância. O câncer de mama pode metastizar para quase qualquer lugar, mas geralmente se espalha para os ossos (incluindo a coluna), pulmões, fígado, cérebro ou linfonodos distantes. O câncer de mama que se metastiza para outras partes do corpo ainda é chamado de câncer de mama.¹⁴

O estadiamento do câncer é uma maneira de descrever a extensão do câncer no momento do primeiro diagnóstico. Ele determina a quantidade de câncer em seu corpo, onde está localizado e qual subtipo você possui. Isso é chamado de estadiamento. Com base nos exames, seu câncer será atribuído a um estágio. O estadiamento ajuda a prever o prognóstico e é necessário para tomar decisões sobre o tratamento e prognóstico. O prognóstico é o curso que provavelmente seu câncer seguirá. O *American Joint Committee on Cancer* representa um tipo de sistema de estadiamento, abrangendo categorias anatômicas e prognósticas. No primeiro, o estágio é determinado pela extensão do câncer, considerando o tamanho do tumor (T), estado dos linfonodos (N) e presença de metástase à distância (M). No segundo, além dos critérios anatômicos do TNM, são incluídos o grau do tumor e o status dos biomarcadores como HER2, ER e PR. Os estágios prognósticos são divididos em clínicos (c) e patológicos (p), sendo este último aplicável a quem passou por cirurgia como tratamento inicial para o câncer de mama. O estadiamento é realizado antes e depois da cirurgia, fornecendo detalhes mais específicos sobre o tamanho do câncer e o estado dos linfonodos. O estágio clínico (c) é determinado antes de qualquer tratamento, baseando-se em exame físico, biópsia e exames de imagem, enquanto o estágio patológico (p) é obtido examinando o tecido removido durante a cirurgia. A combinação de informações durante exames físicos, exames de imagem, biópsias e cirurgias resulta em um estágio

final numerado, levando em conta o que pode ser sentido, visto e descoberto durante esses procedimentos. Em muitos casos, nem todas as informações estão disponíveis inicialmente, sendo possível reunir mais dados à medida que o tratamento progride. Além disso, é importante notar que os médicos podem apresentar as informações sobre o estágio do câncer de maneiras diversas.¹⁴

Os fatores de risco para o câncer de mama podem variar e são influenciados por diversos elementos. Para indivíduos que não são considerados em risco para o câncer de mama hereditário ou familiar, é recomendada uma avaliação de outros fatores de risco que contribuem para um aumento no risco de câncer de mama. Entre esses fatores, destacam-se elementos demográficos, como gênero feminino, idade e etnia/raça. A história reprodutiva também é um fator a ser considerado, incluindo nuliparidade, intervalo prolongado entre a menarca e a idade do primeiro parto, menarca precoce ou menopausa tardia. A realização regular de atividades físicas apresenta redução nos riscos de desenvolvimento de câncer de mama. O índice de massa corporal (IMC) é um fator de risco independente para o câncer de mama, especialmente em mulheres brancas, com estudos estabelecendo a associação entre alto IMC, ganho de peso na idade adulta e um aumento no risco de câncer de mama em indivíduos pós-menopáusicos, atribuído ao aumento nos níveis circulantes de estrogênio do tecido adiposo. Além disso, a associação entre IMC e risco de câncer de mama pós-menopáusico é mais forte para tumores positivos para os hormônios. Fatores de estilo de vida, como terapia hormonal atual ou anterior, consumo de álcool e, em menor medida, tabagismo, também contribuem para o risco de desenvolver câncer de mama.¹⁴

Mudanças na densidade mamária foram sugeridas como um fator de risco para o câncer de mama. Tecido mamário denso, medido por mamografia, é reconhecido como um importante fator de risco para o câncer de mama. Longitudinalmente, mudanças na densidade mamária têm sido associadas a alterações no risco de câncer de mama.¹⁴

A paciente do relato de caso abordado apresentou 2 nódulos em mamografia, um BIRADS 4 e um BIRADS 5, além da presença de nódulo cervical indolor e aderido a planos profundos. Em adição aos sintomas, a paciente apresenta histórico de reposição hormonal e de tabagismo. Ademais, sua mãe foi submetida à mastectomia unilateral aos 65 anos em função da presença de anormalidades na mama. Diante dos achados, suspeita-se que a paciente possa ser portadora de neoplasia na mama. Nesse sentido, é recomendado, para as classificações BI-RADS 4 e 5 (indicativas de suspeita ou fortemente sugestivas de malignidade), realizar um diagnóstico tecidual por meio de biópsia com agulha central orientada por imagem. Ao realizar a biópsia com agulha central, é vital obter concordância entre o relatório patológico e as constatações da imagem. Por exemplo, uma biópsia com resultado benigno associada a uma massa de categoria 5 com espiculação (altamente sugestiva de malignidade) é divergente e evidentemente não constituiria um diagnóstico aceitável. Quando ocorre divergência entre patologia e imagem, a excisão cirúrgica é aconselhada. Aqueles com um resultado benigno que apresenta concordância entre

patologia e imagem podem retomar a triagem de rotina ou serem acompanhados por exame físico e/ou imagem a cada 6 a 12 meses por até 1 ano para verificar alterações. Se os resultados do exame ou da imagem permanecerem inalterados, a triagem de rotina pode ser reiniciada. Caso a lesão aumente de tamanho ou modifique suas características benignas, a excisão cirúrgica é recomendada.¹⁵

Relações de hereditariedade e Aspectos Genéticos

A hereditariedade desempenha um papel significativo no desenvolvimento do câncer de mama, e aproximadamente 1 em cada 10 casos de câncer de mama são considerados hereditários. Dependendo da história familiar ou de outras características do câncer, o profissional de saúde pode encaminhar o paciente para testes genéticos hereditários, visando compreender melhor a natureza do câncer. Um aconselhador genético ou profissional treinado fornecerá informações detalhadas sobre os resultados desses testes, que podem orientar o planejamento do tratamento.¹⁶

Os genes *BRCA* são particularmente relevantes nesse contexto. Todos possuem os genes *BRCA*, que desempenham um papel crucial na prevenção do crescimento tumoral, auxiliando na reparação de células danificadas e no crescimento celular normal. Mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* aumentam o risco não apenas de câncer de mama, mas também de câncer de ovário, próstata, colorretal, pancreático e melanoma de pele. Além disso, essas mutações podem impactar a eficácia de certos tratamentos.¹⁶

A realização de testes genéticos para avaliação de predisposição ao câncer, embora ofereça benefícios substanciais no contexto da prevenção e tratamento personalizado, pode também apresentar desafios significativos. Além das implicações médicas, a obtenção de informações sobre riscos genéticos pode desencadear alterações psicológicas, como ansiedade e depressão, diante da perspectiva de enfrentar possíveis desafios de saúde. Adicionalmente, existe a preocupação legítima quanto à discriminação socioeconômica no mercado de trabalho, uma vez que a divulgação de informações genéticas pode suscitar preconceitos e estigmatização. Essas preocupações, por vezes, podem resultar em relutância por parte dos indivíduos em se submeterem aos testes genéticos, devido às possíveis implicações emocionais e sociais associadas. Portanto, uma abordagem ética e cuidadosa na condução desses testes é crucial, considerando não apenas os aspectos médicos, mas também os impactos psicossociais e éticos que permeiam essa prática.¹⁶

O histórico familiar da paciente em questão é sugestivo de mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, na medida em que há suspeita de neoplasia tanto de sua origem materna, evidenciada pela presença de anormalidades na mama, seguida por mastectomia, quanto de sua origem paterna, evidenciada pela necessidade de cirurgia de retirada de tumor na próstata. Nesse sentido, testes genéticos para confirmação das mutações em análise são recomendados, visando ao melhor prognóstico e acompanhamento do câncer.¹⁶

Opções de Tratamento

Existem diversas opções de tratamento para o câncer de mama, e vários fatores influenciam a resposta do câncer ao tratamento. É crucial ter conversas regulares com a equipe de cuidados médicos sobre os objetivos para o tratamento e o plano terapêutico. Dentre os principais tratamentos destacam-se: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia-alvo para HER2, terapia endócrina e imunoterapia. A cirurgia é uma operação ou procedimento para remover o câncer do corpo. Embora não seja o tratamento principal para o câncer de mama metastático, a cirurgia pode ser considerada como uma opção de cuidados de suporte, especialmente se o tumor primário causar dor, desconforto ou problemas de saúde. A radioterapia pode ser uma alternativa à cirurgia. Para tratar metástases, a cirurgia pode ser uma opção para removê-las. É fundamental buscar a opinião de um cirurgião experiente, especializado no tipo de cirurgia necessário. Hospitais que realizam muitas cirurgias frequentemente apresentam melhores resultados.¹⁴

A radioterapia utiliza radiação de alta energia para matar células cancerígenas e reduzir tumores. Pode ser administrada sozinha ou antes ou depois da cirurgia, para tratar ou retardar o crescimento do câncer. A radioterapia pode ser usada como cuidado de suporte para aliviar a dor ou desconforto causado pelo câncer. Existem diferentes tipos de radioterapia, como a radioterapia de mama inteira, a irradiação parcial da mama e a irradiação regional de linfonodos.¹⁴

A quimioterapia mata células que se dividem rapidamente no corpo, incluindo células cancerígenas e algumas células normais. Pode envolver o uso de um único medicamento (agente único) ou uma combinação de vários medicamentos (regime de múltiplos agentes). A quimioterapia pode ser administrada por infusão intravenosa ou como comprimidos. Os agentes incluem antraciclinas, taxanos e antimetabólitos.¹⁴

Se o câncer de mama for positivo para HER2, terapias direcionadas específicas podem ser utilizadas. Estas incluem anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase e conjugados de drogas. A terapia-alvo para HER2 é frequentemente administrada em combinação com a quimioterapia.¹⁴

A terapia endócrina é usada para tratar cânceres de mama que são sensíveis a hormônios, bloqueando a ação dos hormônios, como estrogênio e progesterona. Pode incluir medicamentos que inibem a produção de hormônios, como inibidores da aromatase, ou medicamentos que bloqueiam os receptores hormonais, como o tamoxifeno.¹⁴

A imunoterapia tenta reativar o sistema imunológico contra as células tumorais. Pode ser administrada sozinha ou em combinação com outros tratamentos. Os inibidores de checkpoints imunológicos, como pembrolizumabe, são exemplos dos inibidores de PARP. Esses inibidores são usados em pacientes com mutações *BRCA1* ou *BRCA2*. Eles bloqueiam a proteína PARP, essencial para reparar células cancerígenas danificadas, levando à morte dessas células. As opções de tratamento são personalizadas com base

nos receptores hormonais e no status HER2 do tumor, além de outros fatores individuais. É essencial discutir com a equipe médica para determinar a abordagem mais eficaz para cada paciente.¹⁴

No caso da paciente, os achados mamográficos de um nódulo BI-RADS 4 e outro BI-RADS 5 indicam a necessidade de realização de biópsia para dar continuidade ao tratamento. Em caso de biópsia com resultado benigno, o acompanhamento clínico é indicado. Caso o resultado da biópsia seja maligno, o tratamento oncológico é necessário, sendo personalizado de acordo com as características específicas para o tipo de câncer e prognóstico da paciente.¹⁷

Rastreamento e Prevenção

O ponto de partida para triagem e avaliação de anomalias mamárias é um conjunto de achados clínicos, que inclui pelo menos um histórico médico e familiar completo, seguido de avaliação de risco de câncer de mama, aconselhamento para redução de risco e um exame clínico das mamas mesmo em indivíduos assintomáticos. A frequência em que essa análise será feita depende da idade e da avaliação de risco da paciente, a fim de maximizar a detecção precoce do câncer de mama e assegurar uma avaliação contínua dos riscos, particularmente em regiões onde o rastreo mamográfico pode não ser facilmente acessível. Nesse contexto, o rastreo apenas pelo exame clínico é recomendado para mulheres assintomáticas, com idade inferior a 30 anos.¹⁶

Outro exame que pode ser utilizado como ferramenta complementar no diagnóstico e na prevenção do câncer de mama é a mamografia. Há a mamografia de rastreamento, que consiste em duas imagens de raios-X padrão de cada mama, além da mamografia diagnóstica, que inclui visualizações adicionais, como visualizações de compressão localizada ou ampliações, para investigar o achado em questão. A mamografia diagnóstica está associada a maior sensibilidade, mas menor especificidade em comparação à mamografia de rastreamento. Esse exame é indicado para rastreamento de câncer de mama em caso de presença de sintomas, como nódulo mamário palpável, alterações no mamilo, lesões na pele (eritema, descamação, úlceras), dor na mama e massas axilares, associados a idade maior ou igual a 40 anos.¹⁷

Frequentemente, especialmente para massas ou assimetrias, a ultrassonografia diagnóstica também é realizada. Existem algumas circunstâncias clínicas, como uma massa com baixa suspeita ou uma suspeita de cisto simples, nas quais a ultrassonografia seria preferida como a primeira modalidade de imagem e pode ser suficiente para indivíduos com idade entre 30 e 39 anos. Cada modalidade de imagem pode ser positiva ou negativa, o que permite quatro resultados: os resultados de ambas as modalidades de imagem são negativos; ambos são positivos; a mamografia é positiva e a ultrassonografia é negativa; e a mamografia é negativa e a ultrassonografia é positiva. Em geral, uma categoria de

avaliação de imagem combinada “final” é renderizada após um “recall” da triagem, que é a avaliação de resultado de imagem mais suspeita. As avaliações finais mamográficas são exigidas pela Lei e Programa de Padrões de Qualidade de Mamografia (MQSA) e são relatadas usando as categorias de avaliação ACR BI-RADS, que classificam a probabilidade dos achados mamários em seis categorias de avaliação final.¹⁷

O sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) é uma classificação utilizada para descrever os achados de imagem da mama, especialmente em exames como mamografia, ultrassom e ressonância magnética. No contexto do BI-RADS, as categorias 4 e 5, apresentadas pela paciente, têm significados distintos. A classificação BI-RADS 4 refere-se a alterações cujo potencial de malignidade é variável, sendo que nódulos irregulares e agrupamentos de microcalcificações são considerados. Quanto mais irregular for o nódulo e quanto maior e mais irregular for o agrupamento de microcalcificações, maior é a probabilidade de ser câncer.¹⁸ Por outro lado, a categoria BI-RADS 5 está geralmente associada ao câncer de mama. Cerca de 95% das vezes, as lesões classificadas como BI-RADS 5 são diagnosticadas como câncer. No entanto, os restantes 5% representam lesões benignas com características de imagem altamente suspeitas, como processos inflamatórios/infecciosos e cicatrizes radiais. É importante destacar que, mesmo quando o resultado é benigno, não se deve descartar a necessidade de uma nova biópsia, exames complementares ou acompanhamento em intervalos precoces, dada a complexidade e a variabilidade dessas condições.¹⁹

CONCLUSÃO

Diante dos dados do caso, torna-se claro o imperativo de uma abordagem integradora. Essa deve abranger diversos aspectos médicos e emocionais, haja vista o histórico familiar da paciente. Seu pai faleceu durante uma cirurgia de remoção de tumor na próstata, e sua mãe passou por uma mastectomia unilateral após notar anomalias na mama. A minuciosa análise das características clínicas da paciente, de seu histórico familiar e dos fatores genéticos pode evidenciar indícios suspeitos de câncer de mama, revelando-se essencial para diagnóstico precoce e prognóstico positivo.

Considerando a história clínica da paciente, foram utilizadas 5 plataformas digitais com intuito de avaliar o risco para o desenvolvimento de câncer. Nesse contexto, as ferramentas *QCancer* e *Risk Assessment Tools* estimaram riscos elevados para desenvolvimento de câncer de mama, entre outros tipos de câncer, quando comparados ao risco médio para a mesma população.^{8, 9} Em contrapartida, a ferramenta *Breast Cancer Risk Assessment Calculator* e a calculadora do IBIS determinaram riscos inferiores de desenvolvimento de câncer de mama tanto para os próximos anos, quanto ao longo da vida, comparados à média geral de risco. Isso levando em consideração que não foi declarada a presença de mutações em *BRCA 1* e *BRCA 2*, devido à falta de testes genéticos que confirmem essas

anomalias no caso.^{10, 12} Por fim, a ferramenta *ASK2ME* demonstrou que a mutação em *BRCA* representa maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama em portadores, assim como outros cânceres, em contrapartida com aqueles que não têm a variante patogênica.¹¹

Sendo assim, a identificação precoce e a avaliação de risco por meio de testes genéticos, como aqueles conduzidos para mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, emergem como instrumentos cruciais na detecção de indivíduos com elevado risco de desenvolver essas formas de câncer. Isso se torna relevante, pois quanto mais cedo se identifica um câncer, menor a probabilidade de já ter ocorrido metástase e, provavelmente, menor o tamanho do tumor, o que facilita a remoção do mesmo e expressa menor risco para a compressão de estruturas adjacentes a ele. Tais informações não apenas guiam ações preventivas e terapêuticas, mas também proporcionam uma compreensão mais nítida dos riscos envolvidos, sendo necessárias para o melhor prognóstico do paciente.

O acompanhamento médico, que engloba o rastreamento via biópsia e o aconselhamento genético, é fundamental para auxiliar o paciente e sua família na tomada de decisões esclarecidas sobre o tratamento e medidas preventivas. Ademais, é primordial reconhecer o impacto psicossocial expressivo do diagnóstico e avaliação de risco nos pacientes e seus familiares. Prover apoio psicológico, informações precisas e um ambiente compreensivo contribui para lidar com inquietações e decisões desafiadoras. A cooperação entre profissionais de saúde, oncogeneticistas e especialistas em saúde mental, aliada à participação ativa da paciente e sua família, desempenha um papel essencial no enfrentamento do câncer de mama.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Controle do Câncer de Mama: Mortalidade 2021 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Outubro Rosa 2023 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/outubro-rosa>

3. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas de informação [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf
4. Suerink M. Oncogenetics. Ned Tijdschr Geneesk [Internet]. 2022 Dec 22 [cited 2024 Feb 2]:1-2. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36633037>
5. Brunoni D. Aconselhamento Genético. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2002;7(1):101–7. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100009>
6. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Câncer de mama: saiba como reconhecer os 5 sinais de alerta [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/tratamento-para-o-cancer-de-mama-pode-alcancar-ate-95-de-cura-com-diagnostico-precoce> Available
7. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/ Ministério da Saúde. Câncer de mama: o diagnóstico precoce pode salvar vidas [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2022. Cited 2024 Feb 02. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/cancer-de-mama-o-diagnostico-precoce-pode-salvar-vidas>
8. QCCancer [Internet]. ClinRisk: QCCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.qccancer.org/>.
9. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
10. National Cancer Institute [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Calculator - NCI. Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>
11. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
12. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
13. Invitae. [Internet]. Invitae Family History Tool. Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
14. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Guidelines for Patients: Metastatic Breast Cancer (Version 4.2023 - March 23, 2023). Cited 2023 Dez 6. Available <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=22>
15. novo 15National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Screening (Version 3.2023 - October 31, 2023). Cited 2024 Feb 4. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
16. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer (Version 5.2023 - Dezember 5, 2023). Cited 2023 Dez 6. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

17. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. PARÂMETROS TÉCNICOS PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA . Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2024 Feb 4. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/parametros-tecnicos-deteccao-precoce-cancer-de-mama.pdf>

18. Cancer de Mama Brasil. Quais são as alterações classificadas como BIRADS 4? Cancer de Mama Brasil. Cited 2024 Feb 4. Available from: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/quais-sao-as-alteracoes-classificadas-como-bi-rads-4/>

19. Cancer de Mama Brasil. O que significa BI-RADS 5? Cancer de Mama Brasil. Cited 2024 Jan 4. Available from: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/o-que-significa-bi-rads-5/>.