

CÂNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO BASEADOS EM UM CASO CLÍNICO DE *BRCA2*

Data de aceite: 01/10/2024

Davi Guedes Cardoso Barcellos

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Guilherme Klein dos Santos

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Gustavo Bromonschenkel Brandão

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

João Pedro Della Valentina

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Vinicius Eduardo Daleprane

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

RESUMO: **1. Introdução:** O câncer de mama é uma das neoplasias mais prevalentes em mulheres no Brasil e no mundo, sendo fundamental compreender os fatores de risco associados para atingir um diagnóstico precoce e melhorar o prognóstico. **2. Relato de Caso:** G.H., mulher de 68 anos, apresenta nódulos mamários bilaterais e retração mamilar, com história familiar de câncer de mama e ovário relacionados à mutação *BRCA2*. **3. Resultados:** Utilizando ferramentas de avaliação de risco genético e clínico, foram determinados os riscos específicos de câncer para a paciente. **4. Discussão:** A mutação *BRCA2* influencia significativamente o risco de câncer de mama e ovário, sendo essenciais estratégias personalizadas de prevenção e tratamento. **5. Conclusão:** O

aconselhamento genético e o suporte emocional são cruciais na gestão de pacientes com alto risco genético para câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. *BRCA2* 2. Câncer de Mama 3. Mutação Genética 4. Prevenção 5.

BREAST CANCER: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT BASED ON A CLINICAL CASE OF *BRCA2*

ABSTRACT: 1. Introduction: Breast cancer is one of the most prevalent neoplasms in women in Brazil and worldwide, and it is essential to understand the associated risk factors to reach an early diagnosis and improve the prognosis. **2. Case Report:** G.H., a 68-year-old woman, presents with bilateral breast nodules and nipple retraction, with a family history of breast and ovarian cancer associated with the *BRCA2* mutation. **3. Results:** Using genetic and clinical risk assessment tools, specific cancer risks for the patient were determined. **4. Discussion:** The *BRCA2* mutation significantly influences the risk of breast and ovarian cancer, necessitating personalized prevention and treatment strategies. **5. Conclusion:** Genetic counseling and emotional support are critical in managing patients with a high genetic risk for cancer.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. *BRCA2* 2. Breast Cancer 3. Genetic Mutation 4. Prevention 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença caracterizada pela multiplicação irregular de células mamárias anormais, formando um tumor com potencial de metástase. Em 2020, a neoplasia de mama tornou-se a doença mais prevalente em âmbito mundial, com 2,3 milhões de mulheres diagnosticadas, enquanto, no Brasil, é o segundo tipo de neoplasia mais incidente, com 17.825 óbitos em 2020. ¹

A detecção precoce e o tratamento adequado são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes. As mutações nos genes *BRCA1* (Breast Cancer 1) e *BRCA2* (Breast Cancer 2) são fatores genéticos significativos que aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário. Mulheres portadoras de mutações *BRCA2* têm uma probabilidade elevada de desenvolver essas neoplasias ao longo da vida. ²

A Oncogenética, portanto, torna-se fundamental na identificação de indivíduos com alto risco genético, permitindo a implementação de estratégias de prevenção e tratamento personalizadas. ³ Este capítulo aborda a importância do aconselhamento genético e do manejo clínico em pacientes com mutações *BRCA2*, utilizando como base o caso clínico de G.H., uma mulher de 68 anos com histórico familiar significativo de câncer de mama e ovário.

RELATO DE CASO

G.H., mulher branca de 68 anos, medindo 1,63 m e pesando 90 kg, teve menarca aos 12 anos, primeira paridade aos 26 anos e menopausa aos 63 anos. Está em terapia hormonal combinada desde os 65 anos. Queixa-se do surgimento de nódulos mamários bilaterais e retração mamilar há 2 meses. Mamografias revelaram BIRADS 5 em ambos os

nódulos e mamas adiposas. A paciente também relata constipação crônica e fadiga. Está aguardando a biópsia dos nódulos, mas apresenta-se bastante ansiosa, considerando que a mãe faleceu aos 52 anos devido a câncer de mama e a irmã mais velha, de 75 anos, precisou realizar mastectomia e ooforectomia bilateral após descobrir câncer de ovário aos 36 anos, com testagem positiva para *BRCA2*. Seu pai faleceu aos 86 anos por câncer de pâncreas e sua irmã de 53 anos é diabética tipo 2. A paciente consome uma taça de vinho diariamente há 30 anos e é sedentária, negando tabagismo.

RESULTADOS

Utilizando ferramentas virtuais foi possível proceder à elaboração de heredogramas focando em aspectos gerais (Figura 1) e específicos de câncer de mama (Figura 7) referente à paciente G.H. Ademais, tal procedimento permitiu o cálculo dos riscos associados ao desenvolvimento de um novo câncer (Quadro 1), cujas probabilidades foram expostas e discriminadas abaixo (Figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).⁴⁻⁹

A ferramenta Invitae Family History é utilizada para construir, modificar, compartilhar e salvar pedigrees de pacientes. Com uma interface intuitiva e personalizável, permite criar pedigrees familiares complexos, visualizando claramente as relações familiares e a história de saúde. Isso facilita a identificação de padrões genéticos e fatores de risco hereditários, ajudando os profissionais de saúde a tomar decisões mais informadas e a oferecer aconselhamento genético personalizado aos pacientes. A Figura 1 ilustra o heredograma da paciente produzido nesta plataforma.⁴

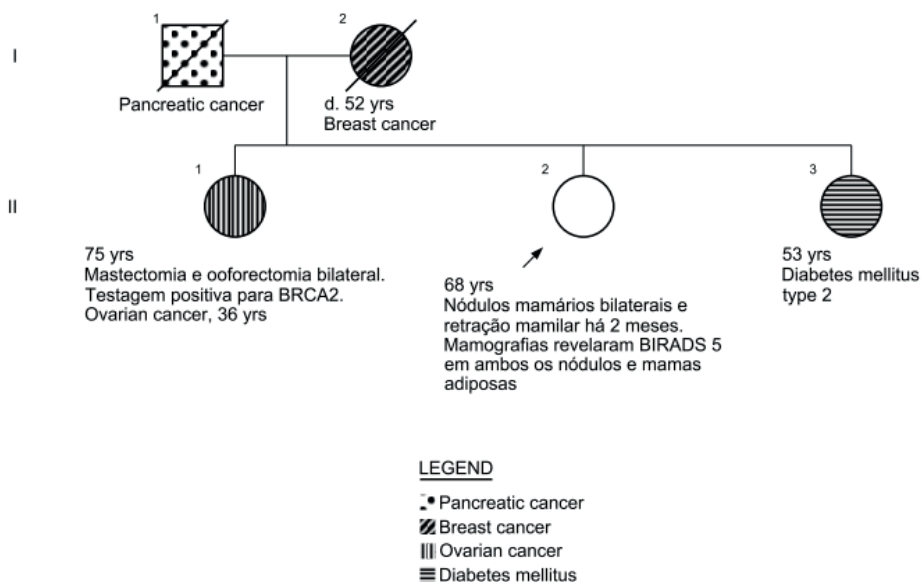


Figura 1. Heredograma da paciente G.H. Mãe faleceu aos 52 anos devido ao câncer de mama. História familiar paterna de câncer pancreático. Irmã mais velha com testagem positiva para *BRCA 2* (Breast Cancer gene 2). A irmã mais nova é portadora de diabetes mellitus tipo 2. Pancreatic cancer, câncer de pâncreas; Breast cancer, câncer de mama; Ovarian cancer, câncer de ovário; Diabetes mellitus type 2, Diabetes mellitus tipo 2. Fonte: Invitae Family History Tool.⁴

O QCancer avalia o risco atual de um paciente ter um câncer não diagnosticado, considerando fatores de risco específicos e sintomas presentes. O Quadro 1 expõe os riscos da paciente desenvolver câncer nos próximos 10 anos, considerando os sintomas, histórico familiar e diagnósticos próprios. ⁵

blood	1.5%
breast	7.9%
colorectal	1.8%
lung	0.6%
gastro-oesophageal	0.5%
oral	0.1%
ovarian	5.6%
pancreatic	0.4%
renal	0.8%
uterine	1.3%

Quadro 1. Risco de câncer nos próximos 10 anos para o indivíduo G.H., considerando histórico familiar e pessoal. O quadro mostra o risco de diferentes tipos de câncer. Blood, sangue; breast, mama; colorectal, colorretal; lung, pulmão; gastro-oesophageal, gastro-esofágico; oral, oral; ovarian, ovário; pancreatic, pancreático; renal, renal; uterine, uterino. Fonte: Qcancer. ⁵

O aplicativo ASK2ME calcula o risco de câncer de um indivíduo com base na idade atual e nas mutações genéticas presentes, . Em seguida, analisa os riscos de câncer de mama, ovário e pâncreas na paciente, considerando a mutação em *BRCA2*. ⁶

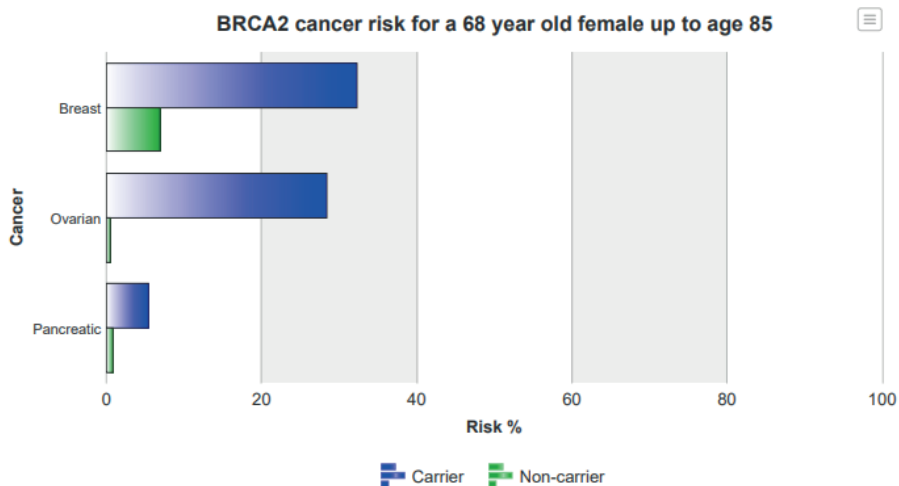


Figura 2. Gráfico ilustrando a chance de desenvolver diferentes tipos de câncer até os 85 anos em um indivíduo de 68 anos, portador (azul) ou não portador (verde) da variante patogênica *BRCA2*. BRCA2 cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer relacionado ao *BRCA2* para uma mulher de 68 anos até 85 anos; breast, mama; ovarian, ovário; pancreatic, pancreático; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco. Fonte: Ask2Me. ⁶

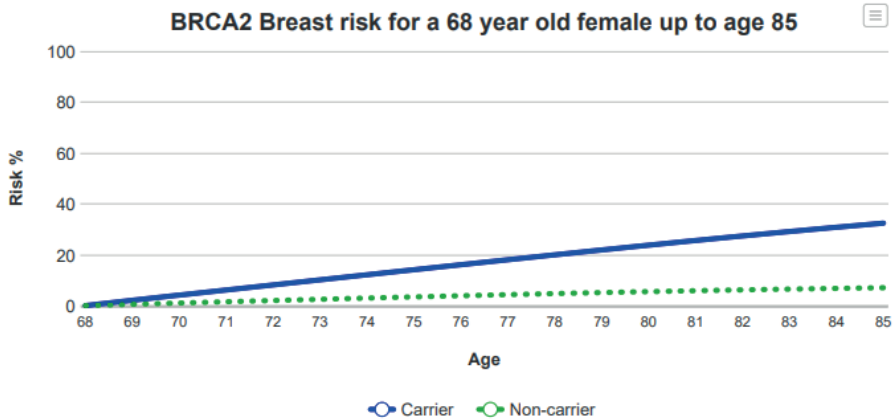


Figura 3. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo feminino desenvolver câncer de mama em função do gene *BRCA2* (azul) ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação (verde). BRCA2 Breast cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer de mama relacionado ao BRCA2 para uma mulher de 68 anos até 85 anos; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco; age, idade. Fonte: Ask2Me. ⁶

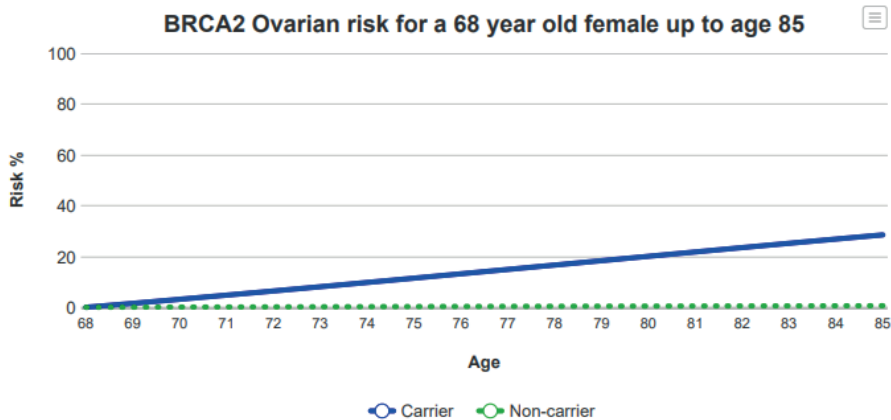


Figura 4. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo feminino desenvolver câncer de ovário em função do gene *BRCA2* (azul) ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação (verde). BRCA2 Ovarian cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer de ovário relacionado ao BRCA2 para uma mulher de 68 anos até 85 anos; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco; age, idade. Fonte: Ask2Me. ⁶

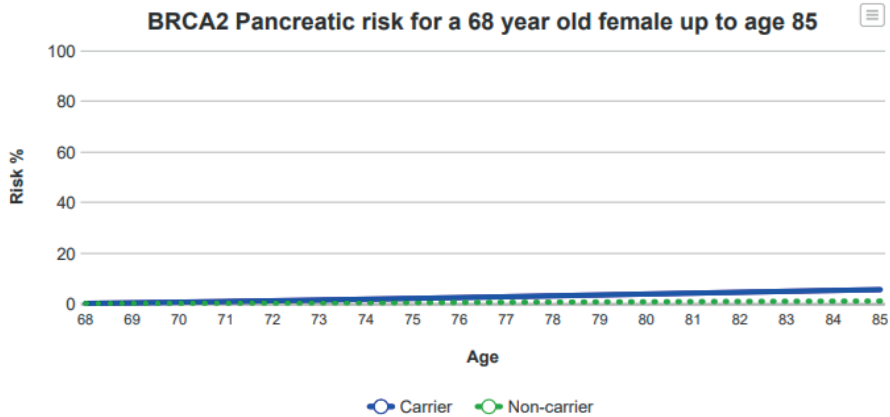


Figura 5. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo feminino desenvolver câncer de pâncreas em função do gene *BRCA2* (azul) ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação (verde). BRCA2 Pancreatic cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer de pâncreas relacionado ao BRCA2 para uma mulher de 68 anos até 85 anos; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco; age, idade. Fonte: Ask2Me. ⁶

A Risk Assessment Tools é uma ferramenta que usa algoritmos para estimar o risco de câncer não diagnosticado, expresso como Valor Preditivo Positivo (PPV). O PPV indica a proporção de casos positivos que são de fato positivos, ou seja, a probabilidade de um resultado positivo ser correto. ⁷

A Figura 6 mostra os PPVs do câncer de mama relacionados a fatores de risco, como sintoma único e suas combinações com determinadas idades. Esses fatores incluem dor na mama, secreção mamilar, retração do mamilo, nódulo na mama e caroço/dor na mama. O maior PPV é para idade ≥ 70 anos e caroço na mama (PPV = 48) e o menor é para idade entre 40-59 anos e dor na mama (PPV = 0,17). ⁷

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 ^b -

Figura 6. A figura ilustra os PPVs para cada fator de risco, incluindo sintomas únicos e suas combinações com determinadas idades. Age, idade; years, anos; risk as a single symptom, risco como um único sintoma; breast pain, dor na mama; nipple discharge, secreção mamilar; nipple retraction, retração do mamilo; breast lump, nódulo na mama; breast lump/pain, nódulo/dor na mama. Fonte: Cancer Risk Assessment Tools.⁷

A plataforma do IBIS calcula o risco de câncer de mama considerando a idade atual (68 anos), idade da menarca (12 anos), idade do primeiro nascimento (26 anos), histórico familiar de câncer de mama e nódulos BIRADS 5.⁸

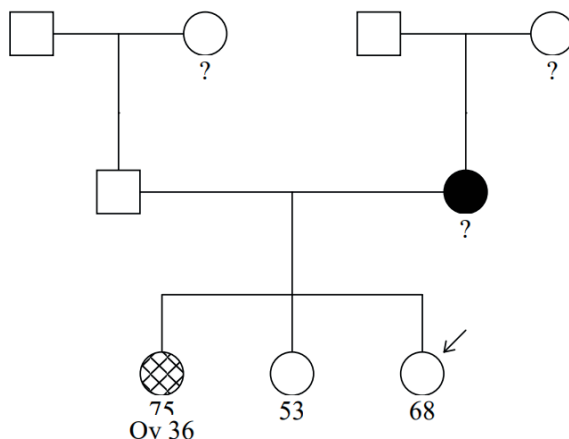


Figura 7. Heredograma da paciente. As informações presentes no caso relatam que a mãe possui diagnóstico de câncer de mama e que a irmã mais velha recebeu o diagnóstico de câncer de ovário aos 36 anos, com mutação na *BRCA2*. Fonte: IBIS.⁸

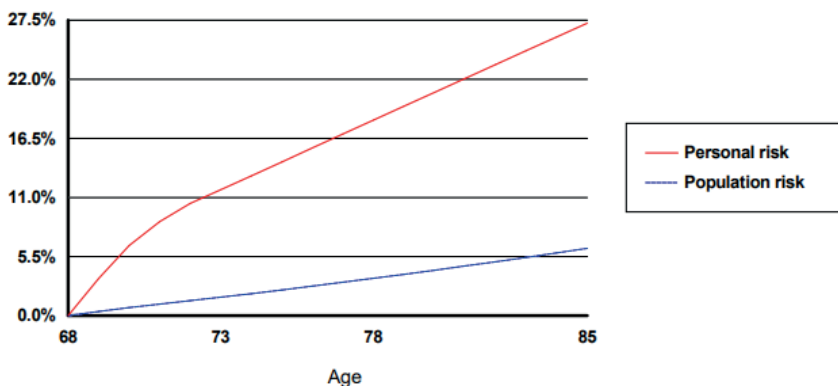


Figura 8. Comparação do risco de câncer de mama ao longo da vida da paciente (27,2%) com o risco na população geral (6,2%). Personal risk, risco pessoal; population risk, risco populacional; age, idade. Fonte: IBIS.⁸

O iPrevent é uma ferramenta desenvolvida para avaliar o risco de câncer de mama e apoiar a tomada de decisões no gerenciamento de riscos. Projetada para simplificar discussões sobre prevenção e rastreamento entre mulheres e seus médicos, oferece uma avaliação personalizada do risco de câncer de mama. Isso facilita conversas informativas entre profissionais de saúde e pacientes, auxiliando na orientação de estratégias de prevenção e decisões de gerenciamento de riscos específicos. A análise considera o histórico médico da paciente, incluindo altura, peso e resultados de biópsias de mama, além de detalhes sobre o histórico familiar de câncer, abrangendo parentes com câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata, incluindo idades e anos de nascimento dos familiares afetados.⁹

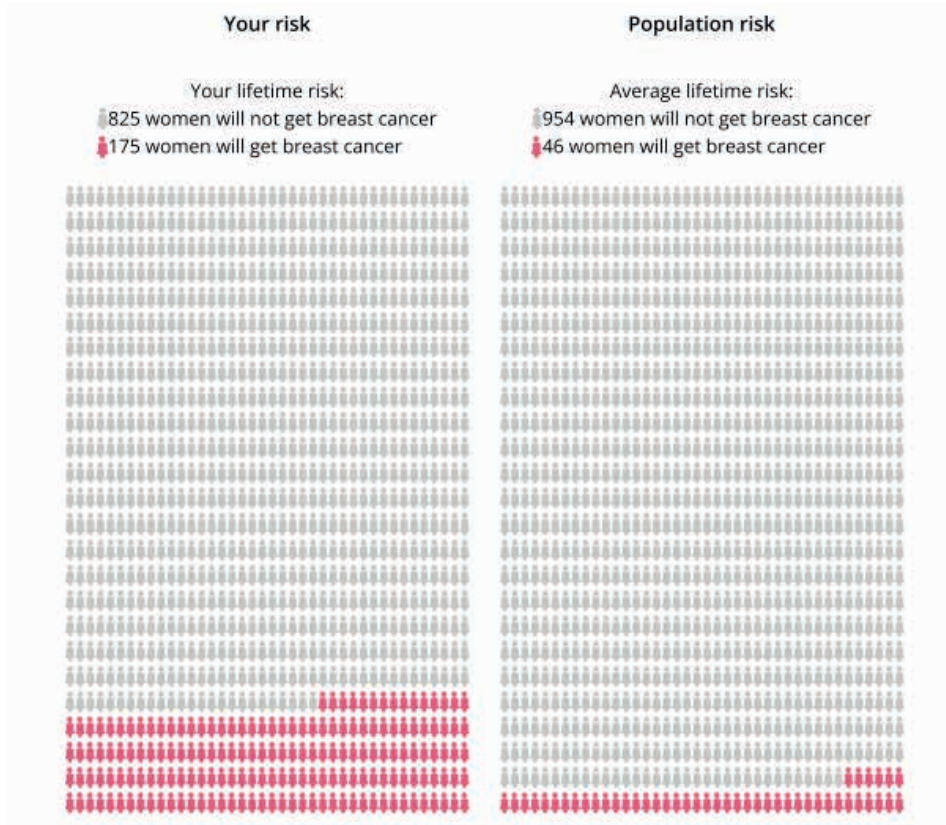


Figura 9. Pictograma comparando o risco da paciente nos próximos 10 anos (17,5%, à esquerda) com o de uma mulher média da mesma idade (4,6% à direita). Your lifetime risk, seu risco ao longo da vida; average lifetime risk, risco médio ao longo da vida; women will not get breast cancer, mulheres não terão câncer de mama; women will get breast cancer, mulheres terão câncer de mama. Fonte: iPrevent. ⁹

DISCUSSÃO

A avaliação de risco de câncer em pacientes com mutação *BRCA2*, como no caso da paciente G.H., é crucial para a definição de estratégias preventivas e de manejo. Diversas ferramentas foram utilizadas para calcular os riscos de câncer, fornecendo um panorama abrangente da condição da paciente. ^{4, 5, 6, 7, 8, 9}

De acordo com o modelo de previsão IBIS, a paciente G.H. apresenta um risco de 18.2% de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos, comparado ao risco populacional de 3.5%. O risco vitalício é de 27.2%, enquanto o risco populacional é de 6.2% [OBJ]. ⁸ A ferramenta Qcancer aponta um risco de 7.9% para câncer de mama nos próximos 10 anos [OBJ]. ⁵ Já o iPrevent indica um risco de 16% para os próximos 10 anos e 17.5% ao longo da vida. ⁹ O ASK2ME avalia o risco até os 85 anos, indicando um risco cumulativo de 32.4% para câncer de mama e 28.49% para câncer de ovário. ⁶

Esses dados destacam a necessidade de uma abordagem preventiva intensiva para G.H. A mutação *BRCA2* não apenas aumenta o risco de câncer de mama, mas também de câncer de ovário e pancreático. A presença de um histórico familiar significativo, com mãe e irmã apresentando cânceres associados à mutação *BRCA2*, reforça a urgência de intervenções preventivas.¹² Dessa forma, a testagem genética para os genes *BRCA1* e *BRCA2* é fundamental, visto que são os principais genes atrelados aos casos hereditários de câncer de mama.¹⁶

Estratégias de prevenção recomendadas incluem a mastectomia bilateral profilática e a salpingo-ooforectomia bilateral. Estas intervenções têm mostrado reduzir substancialmente o risco de câncer de mama e ovário em portadores de mutação *BRCA2*. Além disso, a vigilância intensiva com exames de imagem regulares, como mamografia e ressonância magnética, é fundamental para a detecção precoce de neoplasias.¹²

A decisão sobre o uso de terapias hormonais também precisa ser revisada. Estudos sugerem que a terapia hormonal combinada pode aumentar o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, especialmente naquelas com mutações *BRCA*. Os resultados sobre o potencial carcinogênico da terapia hormonal ainda são controversos.^{14,15}

Outro aspecto importante é o aconselhamento genético. G.H. deve ser informada sobre os riscos hereditários e as opções de manejo disponíveis. O aconselhamento genético também é essencial para os familiares da paciente, que podem estar em risco de portar a mutação *BRCA2*.¹³

O suporte emocional é igualmente crucial. O impacto psicológico de viver com um alto risco de câncer e de considerar intervenções cirúrgicas profiláticas pode ser significativo. É importante que G.H. receba apoio psicológico adequado para lidar com o estresse e a ansiedade associados a sua condição e às decisões de manejo.¹³

CONCLUSÃO

A paciente G.H., com uma mutação *BRCA2* e um histórico familiar significativo de câncer, apresenta um risco elevado de desenvolver câncer de mama e ovário. As avaliações de risco genético e clínico destacam a necessidade de intervenções preventivas rigorosas, como a mastectomia bilateral e a salpingo-ooforectomia bilateral. A vigilância intensiva e a revisão da terapia hormonal são cruciais para o manejo adequado da paciente.

O aconselhamento genético desempenha um papel central na educação da paciente e de seus familiares sobre os riscos e opções disponíveis. Além disso, o suporte emocional é vital para ajudar a paciente a lidar com o impacto psicológico de viver com um alto risco de câncer.

A abordagem integrada que considera aspectos médicos, genéticos e emocionais é essencial para o manejo de pacientes com mutações *BRCA2*. O diagnóstico precoce e as estratégias personalizadas de prevenção e tratamento podem melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes.

Além dos riscos de câncer de mama e ovário, a paciente G.H. deve ser informada sobre o risco de desenvolver câncer pancreático, o que pode ser considerado na estratégia de prevenção. Intervenções como o rastreamento pancreático, embora ainda controversas, devem ser discutidas com a paciente, principalmente devido ao histórico familiar de câncer pancreático.

Outro aspecto a ser discutido é a dieta e o estilo de vida. A paciente relatou ser sedentária e consumir vinho diariamente, fatores que podem aumentar o risco de câncer. Recomenda-se que a paciente adote um estilo de vida mais saudável, com aumento da atividade física regular e redução do consumo de álcool, além de seguir uma dieta rica em fibras e alimentos antioxidantes. Esses fatores podem complementar as estratégias de prevenção de câncer e contribuir para a melhora do prognóstico geral da paciente.

Finalmente, é importante ressaltar que a paciente deve passar por uma revisão contínua de sua terapia hormonal combinada. A literatura sugere que a terapia hormonal combinada pode aumentar o risco de câncer de mama, especialmente em mulheres com mutação BRCA. Portanto, é crucial que a paciente discuta com seu médico as melhores opções de manejo hormonal.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa está vinculada ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) do Departamento de Ciências Biológicas/Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória - ES, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. inca. Câncer de mama [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>
2. Detecção precoce [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce>
3. Ashton-Prolla P, Isabel M, Angelo M, Edenir Inez Palmero, Diogo, Evangelista V, et al. Importance of genetic cancer risk assessment as a strategy to stratify risk and provide precision prevention in high-risk patients and families. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2024 Jan 1;70(supl 1).
4. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
5. Qcancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>

6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
7. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). [cited 2024 Jul 1] Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
8. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. IBIS Risk Evaluation, v8 July 01, 2024 [Internet]. Disponível em: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
9. iPrevent. iPrevent Risk Evaluation [Internet]. Disponível em: <https://iprevent.net.au/>
10. Martins SC, Araújo MAM, Moura JPM de, Costa ACM, Martins JSR, Pinheiro MBST. Hormone Therapy and Breast Cancer: a literature review about the influence of hormonal treatment on neoplastic development. REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS. 2021;31.
11. 1.Pereira BM de B, Guedes CMF, Machado CAC. Terapia hormonal e câncer de mama. Revista Brasileira de Mastologia [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Apr 29];27(1):15–20.
12. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024 Jul 1;22(5):331–57.
13. Principais Questões sobre Aconselhamento Genético [Internet]. portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-aconselhamento-genetico/>
14. Martins SC, Araújo MAM, Moura JPM de, Costa ACM, Martins JSR, Pinheiro MBST. Hormone Therapy and Breast Cancer: a literature review about the influence of hormonal treatment on neoplastic development. REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS.
15. Pereira BM de B, Guedes CMF, Machado CAC. Terapia hormonal e câncer de mama. Revista Brasileira de Mastologia [Internet].
16. Coelho AS, Santos MA da S, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. Revista Brasileira de Análises Clínicas [Internet]. 2018;50(1). Available from: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/06/RBAC-vol-50-1-2018-ref-615.pdf>