



## CAPÍTULO 7

# GENE ATM E SUSCETIBILIDADE AO CÂNCER DE MAMA: UM OLHAR CIENTÍFICO

**Thaynara Alves Rodrigues**

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

**Amanda Schwanz Turra**

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

**Elisa Soares Fassarella**

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

**João Victor Heringer Rosa**

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

**Matheus Correia Casotti**

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

**Iúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é comum entre as mulheres, e mutações no gene *ATM* estão associadas a um risco moderado para seu desenvolvimento. Esse gene desempenha um papel essencial no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular, e sua disfunção pode aumentar a predisposição a tumores. **RELATO DE CASO:** Paciente de 45 anos com nódulo mamário e histórico familiar relevante, incluindo uma irmã com câncer de mama associado à mutação no *ATM*. **RESULTADOS:** A análise genética e ferramentas de predição, como *QCancer* e *ASK2ME*, indicaram alta probabilidade de neoplasia, reforçando a importância do rastreamento precoce e de estratégias preventivas personalizadas. **DISCUSSÃO:** Exploração dos múltiplos fatores associados ao câncer de mama, incluindo principais mutações genéticas, sintomas, diagnóstico, condutas clínicas, opções de tratamento e abordagem psicossocial da doença. **CONCLUSÃO:** O aconselhamento genético, rastreamento precoce e manejo clínico multidisciplinar para indivíduos com predisposição hereditária a neoplasias são de grande relevância.

**Palavras-Chave:** Câncer de mama 1. Genética 2. Mutação *ATM* 3.

## ATM GENE AND BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY: A SCIENTIFIC LOOK

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Breast cancer is common among women, and mutations in the *ATM* gene are associated with a moderate risk of its development. This gene plays an essential role in DNA repair and cell cycle regulation, and its dysfunction may increase the predisposition to tumors. **CASE REPORT:** A 45-year-old patient with a breast lump and a relevant family history, including a sister with breast cancer associated with the *ATM* mutation. **RESULTS:** Genetic analysis and prediction tools, such as *QCancer* and *ASK2ME*, indicated a high probability of neoplasia, reinforcing the importance of early screening and personalized preventive strategies. **DISCUSSION:** Exploration of the multiple factors associated with breast cancer, including main genetic mutations, symptoms, diagnosis, clinical conduct, treatment options and psychosocial approach to the disease. **CONCLUSION:** Genetic counseling, early screening and multidisciplinary clinical management for individuals with a hereditary predisposition to neoplasia are of great relevance.

**Keywords:** Breast cancer 1. Genetics 2. *ATM* mutation 3.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 685.000 mortes em 2020.<sup>1</sup> Trata-se de um conjunto heterogêneo de malignidades que afetam predominantemente as glândulas mamárias, com a maioria dos casos relatados em mulheres acima dos 50 anos de idade. Clinicamente, a doença pode se manifestar como um nódulo indolor na mama, embora a maioria das massas mamárias sejam benignas, incluindo fibroadenomas, cistos e alterações fibrocísticas. Outros sintomas do câncer de mama podem incluir descarga papilar (com ou sem sangue), dor mamária, alterações na forma ou tamanho da mama, inversão ou achatamento do mamilo, alterações na pele como vermelhidão, calor e aspecto de “casca de laranja” (em casos de câncer inflamatório), além de sinais sistêmicos como perda de peso inexplicada e fadiga persistente.<sup>2</sup>

Do ponto de vista histopatológico, os adenocarcinomas representam a principal forma da doença, sendo a maioria originada dos ductos mamários (85%) e uma parcela menor do epitélio lobular (15%).<sup>2</sup> O desenvolvimento do câncer de mama envolve uma desregulação de vias celulares responsáveis pela regularidade e apoptose, podendo resultar na progressão para formas invasivas e metastáticas. A classificação molecular do tumor, baseada na expressão de receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e no fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), tem papel fundamental na determinação do prognóstico e das terapêuticas disponíveis.<sup>3</sup>

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do câncer de mama, podendo ser classificados como modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores de risco modificáveis, destacam-se a obesidade, o sedentarismo e a exposição a hormônios exógenos. Já os fatores não modificáveis incluem a predisposição genética, como mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*.<sup>2</sup> A detecção precoce da doença é essencial para o sucesso terapêutico, sendo as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) baseadas na realização de mamografias bianuais em mulheres entre 50 e 69 anos, além da conscientização sobre sinais e sintomas suspeitos.<sup>4</sup>

O diagnóstico definitivo do câncer de mama depende do exame histopatológico, realizado a partir de biópsia de uma amostra da suspeita. O tratamento da doença varia conforme o estágio do tumor, podendo incluir cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e terapias-alvo.<sup>3</sup> Quando diagnosticado precocemente, o câncer de mama apresenta um prognóstico favorável, com uma taxa de sobrevida de aproximadamente 80% no Brasil. No entanto, em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a doença torna-se incurável, reforçando a importância das estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce.<sup>4</sup>

Diversas mutações hereditárias em genes específicos podem elevar significativamente o risco de desenvolvimento de cânceres, incluindo o câncer de mama. Um exemplo notável é a mutação no gene *ATM* (ataxia-telangiectasia mutado), que está associada a um risco moderado de câncer de mama.<sup>5,6,7</sup>

O gene *ATM* está localizado no cromossomo 11q23 e codifica uma proteína de 350 KDa envolvida no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular. Essa proteína desempenha papel fundamental na resposta a danos no DNA, ativando vias de sinalização que promovem a estabilidade genômica e a apoptose celular. A perda de função do *ATM* pode levar à desregulação desses processos, aumentando a predisposição a diversas patologias, incluindo o câncer de mama.<sup>5</sup>

As variantes patogênicas (VPs) herdadas no gene *ATM* conferem um risco moderado para o desenvolvimento de câncer de mama, com um aumento aproximado de duas a três vezes em relação à população geral.<sup>6</sup> Estudos demonstram que mutações no *ATM* estão frequentemente associadas a tumores endócrino-positivos, de alto grau e com pior prognóstico. A perda de expressão do *ATM* correlaciona-se com maior incidência de metástases e menor sobrevida livre de doença e sobrevida global.<sup>7</sup>

A implicação clínica das mutações no *ATM* também se estende ao tratamento. Tumores com defeitos nesse gene podem ser sensíveis a quimioterápicos derivados de platina e inibidores de PARP, estratégia similar à adotada em portadores de mutações *BRCA1*.<sup>8</sup> No entanto, tais mutações também podem conferir resistência a inibidores de CDK4/6 em tumores luminais positivos, impactando a resposta terapêutica.<sup>9</sup> Ademais, a presença de mutações *ATM* pode aumentar o risco de câncer de mama contralateral após radioterapia, tornando necessária uma avaliação rigorosa dos riscos e benefícios dessa modalidade terapêutica.<sup>10</sup>

A estratificação de risco aprimorada pode otimizar as estratégias de triagem e prevenção para portadores de VPs no *ATM*, incluindo a consideração da mastectomia profilática em casos de alto risco. Ademais, a incorporação de escores de risco poligênico às ferramentas clínicas pode refinar a previsão de risco e guiar abordagens terapêuticas mais personalizadas. Assim, o estudo das mutações *ATM* representa um avanço na medicina de precisão, contribuindo para a melhoria do prognóstico e das opções terapêuticas em câncer de mama.<sup>5</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente F.G., mulher branca de 45 anos, com histórico de nódulo palpável na mama esquerda há oito meses, associado a dor moderada e secreção serossanguinolenta ocasional. Recentemente, houve aumento do nódulo e retração do mamilo, causando impacto emocional significativo. Sem antecedentes pessoais

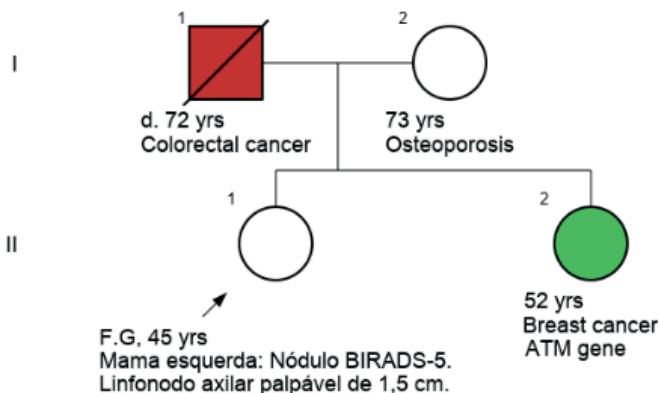
de doenças mamárias ou cirurgias. Na história familiar, destaca-se a irmã com câncer de mama aos 52 anos, associada a mutação germinativa no gene *ATM*. O pai faleceu de câncer colorretal aos 72 anos, e a mãe, com osteoporose, está com 73 anos. A paciente não fuma, não consome álcool e mantém hábitos saudáveis. Exame físico revelou nódulo de 3 cm na região superolateral da mama esquerda, endurecido, com limites imprecisos e fixação à pele. Linfonodo axilar palpável de 1,5 cm foi identificado, sem sinais de metástases à distância. Mamografia demonstrou lesão espiculada com microcalcificações (BI-RADS 5).

## RESULTADOS

Por intermédio das informações apresentadas no relato de caso, foram utilizadas ferramentas e softwares específicos a fim de estimar parâmetros relacionados ao risco de desenvolvimento de neoplasias. Os resultados obtidos consideram, sobretudo, o histórico familiar, os hábitos de vida do indivíduo em questão e suas predisposições genéticas. Nesse cenário, destaca-se a mutação no gene *ATM*, em razão da significativa influência do componente hereditário, evidenciado pela história familiar positiva do paciente.<sup>11,12,13</sup>

Nesse sentido, tendo como base o histórico clínico e familiar apresentado no relato de caso, um heredograma (Figura 1) foi montado, por meio da plataforma *Invitae Family History Tool*, a fim de representar graficamente as características do pedigree da família da paciente F.G. Esse instrumento permite, por meio de símbolos padronizados, o delineamento dos padrões de herança e a visualização dos indivíduos em risco.<sup>11</sup> O heredograma, consequentemente, aprimora o escrutínio do grau de consanguinidade entre os indivíduos afetados, mostrando-se relevante para a identificação daqueles que necessitam de testes genéticos. Assim, torna-se possível averiguar indivíduos com maior suscetibilidade à manifestação do distúrbio genético, além de identificar portadores assintomáticos que possuem o potencial de transmissão hereditária da doença.<sup>12</sup>

Portanto, é evidente, uma história familiar positiva para câncer colorretal e câncer de mama, associado à mutação no gene *ATM*, destacando-se indivíduos como o pai da probanda (indivíduo I-1), falecido aos 72 devido a câncer colorretal, e a irmã de 52 anos (indivíduo II-2), a qual apresenta câncer de mama, testando positivo para mutação em *ATM*. Apesar do histórico familiar, a probanda (indivíduo II-1) ainda não foi diagnosticada, mas apresenta história clínica com sinais e sintomas condizentes à presença de câncer de mama, suspeita essa favorecida pelo fator genético da paciente.<sup>11</sup>



#### LEGEND

- Colorectal cancer
- Breast cancer

**Figura 1:** Pedigree da paciente F.G. Heredograma com os membros da família, com a presença de um histórico familiar positivo para câncer de mama com mutação do gene ATM, destacado em verde. O indivíduo I-1 (geração I), pai da probanda, foi diagnosticado com câncer colorretal aos 72 anos (falecido). Indivíduo I-2 (geração I), mãe da probanda, apresenta osteoporose. A paciente II-1 (probanda) ainda não foi diagnosticada, mas manifesta um nódulo palpável na mama esquerda com alta probabilidade de malignidade (BI-RADS 5). O indivíduo II-2 (geração II), irmã da probanda, apresentou câncer de mama e testou positivo para a mutação no gene ATM (a paciente não foi testada). Legend (Legenda); Breast cancer (câncer de mama); Colorectal cancer (câncer colorretal); yrs, years (anos). **Fonte:** *Invitae family tool*.<sup>11</sup>

Em seguida, utilizou-se a ferramenta QCancer, um modelo estatístico amplamente empregado na estimativa do risco individual de um paciente apresentar uma neoplasia maligna ainda não diagnosticada. Esse sistema baseia-se na inserção de informações clínicas, incluindo sintomas, histórico familiar e características pessoais, permitindo uma avaliação personalizada do risco oncológico.<sup>13</sup>

Conforme o quadro abaixo (Figura 2), a estimativa de risco para F.G. desenvolver um câncer não diagnosticado foi de 70,94%. Em contraste, a probabilidade de a probanda não apresentar câncer foi de 29,06%, evidenciando um risco consideravelmente elevado. Além disso, a ferramenta fornece uma análise detalhada para tipos específicos de neoplasias, sendo particularmente relevante o alto risco estimado para câncer de mama, com 70,82%.<sup>13</sup>

Além disso, a plataforma *QCancer*, apresentou o risco estimado da probanda ter um câncer não diagnosticado, em comparação com uma mulher típica da mesma idade e sexo, mas sem os sintomas apresentados pela paciente. Os resultados obtidos indicaram que a paciente em questão tem uma pontuação de 70,94%, enquanto o risco esperado para uma pessoa da mesma idade e sexo é de apenas 0,38%, resultando em um risco relativo de 186,7 vezes maior do que o da população geral de apresentar uma neoplasia maligna.<sup>13</sup>

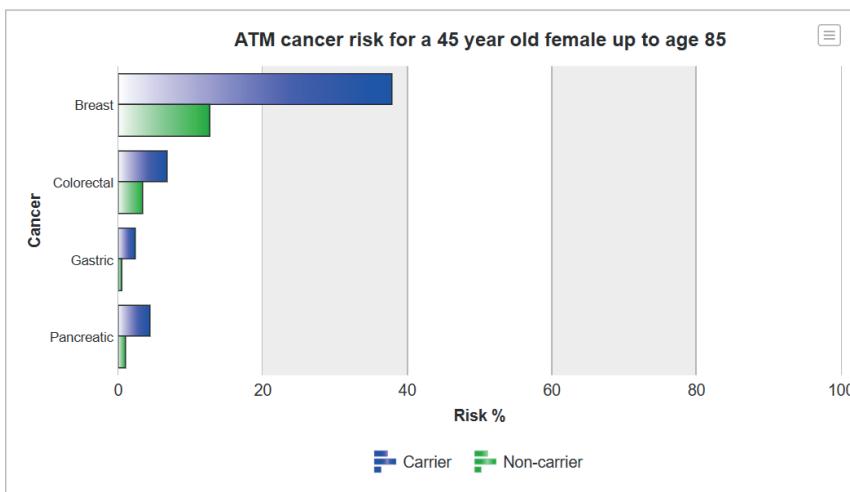
Cancer	Type	Risk
No cancer		29.06%
Any cancer		70.94%
	breast	70.82%
	other	0.06%
	blood	0.01%
	colorectal	0.01%
	ovarian	0.01%
	cervical	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	renal tract	0%
	uterine	0%

**Figura 2:** Quadro comparativo do risco, em porcentagem, da paciente F.G apresentar diferentes tipos de câncer não diagnosticados. O tipo de câncer também é especificado na figura, em ordem decrescente de maior risco dentro do valor estatístico calculado. Com base nos achados clínicos e sintomatológicos da paciente, estimou-se uma probabilidade de 70,94% para a presença de um câncer não diagnosticado, sendo o câncer de mama a neoplasia mais provável (70,82%). Legenda: Cancer (câncer); Type (Tipo); Risk (Risco); No cancer (Sem câncer); Any cancer (Algum câncer); breast (mama); other (outro); blood (sangue); colorectal (colorretal); ovarian (ovário); cervical (cervical); gastro-oesophageal (gastroesofágico); lung (pulmão); pancreatic (pancreático); renal tract (trato renal); uterine (útero). **Fonte:** Plataforma *Qcancer*.<sup>13</sup>

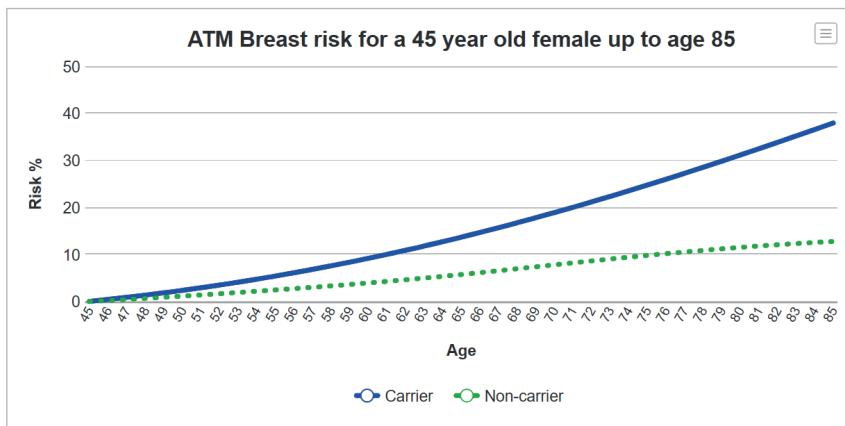
Em uma abordagem complementar, foi utilizada a plataforma *ASK2ME*, que tem por objetivo estimar o risco cumulativo de desenvolvimento de câncer ao longo da vida em indivíduos que possuem variantes genéticas associadas à predisposição hereditária ao câncer. A ferramenta apresenta projeções de risco desde a idade atual do paciente até os 85 anos, utilizando representações gráficas interativas e quadros que permitem a visualização e análise dos dados de diversas maneiras.<sup>14</sup>

Os dados de referência de risco para indivíduos não portadores, exibidos nos gráficos e quadros da ferramenta, são provenientes dos registros do programa SEER 18 (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), um banco de dados que calcula a probabilidade de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer por faixa etária e sexo, utilizando o software DevCan.<sup>14</sup>

Adicionalmente, para um conjunto específico de estudos, a plataforma disponibiliza intervalos de confiança (IC) de 95% para as estimativas de risco em indivíduos portadores de variantes genéticas associadas ao câncer hereditário. Isso garante maior precisão estatística e confiabilidade às projeções apresentadas, tornando a ferramenta um recurso valioso para a avaliação individualizada do risco oncológico. No tocante ao caso em questão, os resultados obtidos indicam uma associação entre as variantes patogênicas no gene *ATM* e maior risco de desenvolvimento de neoplasias em diversas localizações quando comparado a indivíduos que não carregam a mutação (Figura 4). Além disso, com o avanço da idade, observa-se um aumento progressivo desses riscos, intensificando a discrepância entre indivíduos portadores e não portadores da mutação (Figura 5).<sup>14</sup>



**Figura 4:** O gráfico apresenta uma comparação do risco de câncer associado ao gene *ATM*, para uma mulher de 45 anos de idade até os 85. A figura diferencia entre portadoras (*Carrier*, em azul) e não portadoras (*Non-carrier*, em verde) de mutação nesse gene. Os dados indicam que as portadoras do gene *ATM* possuem um risco significativamente maior de desenvolver câncer de mama, colorretal, gástrico e pancreático ao longo da vida, em comparação com as não-portadoras. O eixo vertical lista os diferentes tipos de câncer: mama (Breast), colorretal (Colorectal), gástrico (Gastric) e pancreático (Pancreatic), enquanto o eixo horizontal representa a porcentagem de risco. Observa-se que o risco é particularmente mais elevado para o câncer de mama em portadoras do gene *ATM*. **Fonte:** Ask2Me.<sup>14</sup>



**Figura 5:** Risco de câncer de mama ATM para uma mulher de 45 anos de idade até os 85. O gráfico indica aumento do risco para câncer de mama para portadoras (Carrier) de mutação no gene ATM (em azul), atingindo quase 40% aos 85 anos. Esse risco é comparado com o risco significativamente menor de câncer de mama em mulheres não portadoras (Non-carrier) da mutação (em verde), que atinge aproximadamente 15% aos 85 anos, permanecendo abaixo de 10% até os 75 anos. O eixo vertical indica o risco (Risk) em porcentagem. O eixo horizontal indica a idade (Age). Fonte: Ask2Me.<sup>14</sup>

## DISCUSSÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres e representa a principal causa de mortalidade tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2022, em países com um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) muito alto, 1 em cada 12 mulheres será diagnosticada com câncer de mama ao longo da vida. Em contraste, em países com baixo IDH, essa proporção é de 1 em cada 27 mulheres.<sup>15</sup>

As manifestações clínicas variam conforme o tipo de mutação genética, e a doença pode evoluir de forma silenciosa. Em alguns casos, surgem sinais como nódulo indolor na mama, alterações no tamanho ou forma do seio, vermelhidão, mudanças na areola e secreção anormal pelo mamilo. Por isso, um diagnóstico preciso, baseado na mutação específica, é fundamental para a escolha do tratamento mais adequado e o acompanhamento eficaz dos pacientes.<sup>15</sup>

Diante disso, devido ao caráter discreto do desenvolvimento do câncer de mama, que tem como origem as células da mama e pode se estender para tecidos subjacentes, é necessário realizar exames regulares de triagem para identificar a doença em seus estágios mais precoces e tratáveis. A mamografia de triagem, é um exame preventivo realizado anualmente, sendo um dos principais métodos

utilizados para detectar possíveis anormalidades antes do surgimento de sintomas. De acordo com as orientações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomenda-se que a mamografia se inicie por volta dos 40 anos para mulheres com risco médio de desenvolver câncer, e antes dos 30 anos para mulheres com risco aumentado. Consideram-se de risco aumentado aquelas com histórico familiar significativo de câncer de mama ou de ovário, portadoras de mutações genéticas como *BRCA1* ou *BRCA2*, histórico pessoal de câncer de mama, exposição à radiação torácica em idade jovem, ou presença de síndromes genéticas associadas ao aumento do risco, como a síndrome de Li-Fraumeni ou de Cowden. O rastreamento do câncer de mama deve ser feito regularmente, mesmo na ausência de sinais clínicos, pois permite um diagnóstico precoce, aumentando significativamente as chances de tratamento bem-sucedido.<sup>16,19</sup>

No entanto, quando há sinais ou sintomas como um nódulo palpável na mama, alterações na pele da região, modificações no formato do mamilo ou secreção mamilar, é necessário realizar exames diagnósticos para investigar a presença de câncer de mama. O diagnóstico da doença envolve uma série de procedimentos, como a análise do histórico médico e o exame físico do paciente, a realização de uma mamografia bilateral diagnóstica, a revisão patológica de amostras de tecido mamário e a avaliação dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona (ER/PR) e do fator HER2. Além disso, pacientes com suspeita de câncer de mama hereditário podem ser encaminhados para aconselhamento genético e testes específicos.<sup>16</sup>

Os exames mais utilizados para investigar alterações mamárias são a mamografia e o ultrassom da mama. Enquanto a mamografia de triagem é um exame preventivo, a mamografia diagnóstica é mais detalhada e direcionada para casos em que há suspeita clínica da doença. Por outro lado, a ultrassonografia, é indicada especialmente para mulheres jovens (com menos de 30 anos que apresentam sintomas mamários) e aquelas com mamas densas, nas quais a mamografia pode ter sensibilidade reduzida. Esse exame permite avaliar a natureza do nódulo — se é sólido ou preenchido por líquido —, além de mostrar seu tamanho e localização, além disso, também pode ser utilizada para guiar procedimentos como biópsias. Para classificar os achados de mamografia e ultrassonografia, é utilizado o sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), que é ordenado em categorias numeradas de 0 a 6. Essa classificação auxilia os médicos na interpretação dos resultados e na tomada de decisão sobre condutas futuras.<sup>18,19</sup>

- | **BI-RADS 1:** resultado negativo, sem indícios de câncer.
- | **BI-RADS 2:** achado benigno (não cancerígeno)

- | **BI-RADS 3:** achado provavelmente benigno, sendo necessário acompanhamento periódico.
- | **BI-RADS 4:** anormalidade suspeita, exigindo consideração de biópsia.
- | **BI-RADS 5:** altamente sugestivo de câncer, com biópsia fortemente recomendada.
- | **BI-RADS 6:** câncer já confirmado por biópsia.

Embora qualquer pessoa possa desenvolver câncer de mama, algumas apresentam um risco aumentado devido a fatores específicos. Esse risco pode estar relacionado ao histórico familiar de câncer de mama, ovário ou pâncreas, exposição prévia à radioterapia no tórax entre os 10 e 30 anos de idade, biópsias mamárias anteriores que indicaram hiperplasia ductal atípica (HAD) ou neoplasias lobulares, além da presença de mutações genéticas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. A avaliação de risco considera fatores como idade, histórico reprodutivo e predisposição genética. Indivíduos com maior risco devem ser avaliados a partir dos 25 anos de idade para monitoramento adequado.<sup>19</sup>

Nos casos em que há suspeita de câncer, pode ser necessária a realização de uma biópsia, procedimento no qual uma amostra de tecido mamário é coletada para análise laboratorial. O patologista examina a amostra ao microscópio para determinar se o tecido é benigno, pré-cancerígeno ou cancerígeno. Os resultados são registrados em um relatório de patologia, e o paciente deve esclarecer com seu médico quais serão os próximos passos. Dependendo do resultado, pode não ser necessário nenhum exame adicional, apenas o retorno ao acompanhamento de rotina. No entanto, em casos positivos para câncer, podem ser solicitados testes complementares ou exames de imagem mais frequentes. Caso a doença seja confirmada, o paciente será encaminhado para tratamento adequado.<sup>16,17</sup>

Ademais, o câncer de mama pode ser classificado de acordo com sua extensão, sendo dividido em dois subgrupos principais: câncer de mama não invasivo e câncer de mama invasivo. No câncer de mama não invasivo, as células cancerígenas permanecem confinadas aos ductos e não invadem os tecidos adiposos e conjuntivos ao redor da mama. Os principais exemplos dessa categoria são o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que representa 90% dos casos de câncer de mama não invasivo e permanece restrito aos ductos mamários, e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS), que é menos frequente e caracterizado pelo crescimento anormal de células dentro das glândulas mamárias (lóbulos).<sup>20</sup>

Por outro lado, o câncer de mama invasivo ocorre quando as células cancerígenas ultrapassam a parede dos ductos ou lóbulos, invadindo os tecidos adiposo e conjuntivo da mama. Ele pode ser invasivo mesmo sem metástases. Entre os principais tipos, destaca-se o carcinoma lobular infiltrante (CLI), que se origina nos lóbulos mamários

e pode se espalhar para outras regiões do corpo. O carcinoma ductal infiltrante (CDI), o tipo mais comum, tem início nos ductos mamários, atravessa sua parede e invade o tecido adiposo. Outros subtipos incluem o carcinoma medular, que apresenta limites bem definidos entre o tumor e o tecido normal, e o carcinoma mucinoso, um tipo raro com células produtoras de muco. Há ainda o câncer de mama inflamatório, menos frequente, mas altamente agressivo, caracterizado por vermelhidão, calor e espessamento da pele devido ao bloqueio dos vasos linfáticos pelas células tumorais.<sup>20</sup>

Na etiologia do câncer de mama, os principais fatores de risco estão relacionados a: gênero, idade, fatores hereditários, genética do câncer, obesidade, sedentarismo, nutrição inadequada, consumo de álcool, tabagismo, menarca precoce, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. O câncer de mama é o principal câncer que afeta mulheres no mundo, sendo a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, segundo o relatório anual de câncer de mama do INCA, de 2023. Diante disso, compreender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama é fundamental para destacar as principais medidas preventivas que podem ser adotadas para reduzir o risco.<sup>16</sup>

No caso em questão, a paciente F.G. apresenta sinais e sintomas típicos de câncer de mama, como um nódulo palpável na mama esquerda, secreção serossanguinolenta, além de histórico familiar relevante de câncer de mama (com mutação no gene *ATM*) e câncer colorretal. Diante disso, os resultados obtidos pelas ferramentas QCancer e Ask2Me oferecem informações importantes para o diagnóstico, destacando o componente genético como um fator relevante no caso. A plataforma QCancer indicou que a paciente tem 70,82% de risco de desenvolver câncer de mama, um dado complementado pelos resultados da ferramenta Ask2Me, que considera o histórico familiar da paciente. Esta análise evidenciou que o risco de desenvolvimento de câncer para mulheres portadoras da mutação no gene *ATM* gira em torno de 40%, enquanto para as não portadoras, o risco é inferior a 15%. Além disso, essas ferramentas indicaram que a paciente também apresenta risco elevado para o desenvolvimento de câncer colorretal, gástrico e pancreático, embora em porcentagens menores. Esses achados demonstram a importância de um monitoramento genético e avaliação precoce para a paciente, considerando a predisposição hereditária e o risco aumentado devido à mutação em *ATM*.<sup>13,14</sup>

Para um melhor direcionamento da conduta terapêutica em casos semelhantes, é importante destacar que, nos casos confirmados de câncer de mama, realiza-se o estadiamento para avaliar a gravidade do tumor. São analisados o tamanho do tumor, o comprometimento linfático e a presença de metástases. O estadiamento é classificado em três componentes: T (tumor primário), N (linfonodos regionais) e M (metástase à distância). O estágio T varia desde a ausência de tumor (T0)

até carcinoma inflamatório (T4d). A avaliação dos linfonodos (N) vai de N0, sem metástase para linfonodos regionais, até N3c, com metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es). Por fim, a presença de metástase (M) é classificada em M0, sem metástase à distância, ou M1, quando há disseminação para outros órgãos, como ossos, pulmões, fígado ou cérebro. Com essas informações, o câncer é classificado em estágios de 0 a IV, o que orienta a visualização da progressão da doença e a escolha das melhores opções de tratamento.<sup>21</sup>

O caso clínico da paciente F.G. sugere uma suspeita importante de câncer de mama localmente avançado, caracterizado por um tumor primário de tamanho intermediário e sinais de envolvimento de linfonodo regional. No entanto, não há evidências de metástases à distância. Apesar da suspeita clínica e radiológica, o diagnóstico de câncer de mama ainda não pode ser confirmado, pois a biópsia, essencial para a confirmação histopatológica, não foi realizada. Além disso, a lesão mamária da paciente não pode ser classificada de acordo com o critério de estadiamento TNM, pois não há informações sobre a natureza móvel ou fixa do linfonodo afetado, um dado fundamental para a categorização do componente N. Embora a anamnese, o exame físico e a mamografia forneçam informações valiosas, eles não são suficientes para um estadiamento completo e preciso da doença, uma vez que não permitem determinar com precisão o tamanho do tumor (T), a extensão do comprometimento linfonodal (N) ou a presença de metástases à distância (M). Por isso, para um estadiamento adequado, são necessários exames adicionais, como ultrassonografia, que auxilia na avaliação dos linfonodos axilares; ressonância magnética, que permite uma caracterização mais detalhada do tumor; e, principalmente, a biópsia, que é fundamental para a confirmação diagnóstica.<sup>21</sup>

É importante destacar que o tratamento do câncer é multidisciplinar e envolve a atuação de diversos profissionais, incluindo oncologistas, cirurgiões reconstrutores (cirurgiões plásticos), enfermeiros, farmacêuticos, especialistas em cuidados paliativos, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais. O câncer de mama pode ser tratado, por meio de terapias locais, sistêmicas ou, na maioria dos casos, por uma combinação de ambas. A terapia local tem como foco a mama, a parede torácica e a área dos linfonodos, e inclui procedimentos como cirurgia (lumpectomia, mastectomia e cirurgia de linfonodos) e radioterapia. Já a terapia sistêmica atua em todo o organismo e compreende diferentes modalidades, como quimioterapia, terapias direcionadas ao HER2, inibidores específicos (PARP e CDK4/6), imunoterapia e terapia endócrina.<sup>17</sup>

Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o aconselhamento genético e os testes são fundamentais quando o paciente apresenta risco de câncer de mama hereditário. No caso clínico abordado, a paciente possui histórico familiar relevante de câncer, com uma irmã que teve câncer de mama

aos 52 anos, associado a uma mutação germinativa no gene *ATM*, e o pai faleceu aos 72 anos de câncer colorretal. Diante desse histórico, é imprescindível solicitar um painel genético, que identifique mutações em genes relacionados ao câncer de mama. Uma das principais suspeitas é a modificação no gene *ATM*, devido ao histórico da irmã.<sup>18</sup>

A proteína ataxia telangiectasia mutada (*ATM*) é um dos principais componentes da maquinaria de resposta a danos no DNA, atuando como um sensor intracelular capaz de reconhecer quebras de fita dupla. Diversos substratos envolvidos na reparação do DNA são regulados pela atividade da quinase *ATM*, permitindo a conexão das quebras de DNA com os processos do ciclo celular e/ou apoptose.<sup>22</sup> Uma vez ativado, o *ATM* fosforila vários alvos downstream, como *p53*, *CHEK2* e *BRCA1*, interrompendo o ciclo celular, promovendo a reparação do DNA ou induzindo a apoptose. A mutação em qualquer um desses genes pode comprometer o reparo celular, aumentando, assim, a incidência de câncer. As mutações no gene *ATM* são responsáveis pela Ataxia Telangiectasia, uma síndrome autossômica recessiva caracterizada por sensibilidade à radiação ionizante, neurodegeneração cerebelar, imunodeficiência. Além do mais, as mutações nesse gene envolvem um risco elevado de desenvolvimento de cânceres, como o câncer de mama, câncer epitelial de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata e câncer colorretal.<sup>19</sup>

Conforme as diretrizes da NCCN, o teste genético é clinicamente indicado em indivíduos que tenham qualquer parente consanguíneo com uma variante patogênica ou possivelmente patogênica (P/PP) em um gene de suscetibilidade ao câncer, além daqueles com histórico pessoal de câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos de idade. A paciente do caso abordado atende a esses critérios e possui uma variante familiar P/PP conhecida, especificamente uma mutação germinativa no gene *ATM*. Dessa forma, é indicado o rastreamento por mamografia anual, podendo ser considerada a realização de ressonância magnética das mamas com contraste. Até o momento, não há evidências suficientes que justifiquem a indicação de mastectomia redutora de risco em pacientes com mutação no gene *ATM*, devendo-se considerar a conduta de acordo com o histórico familiar. Além do rastreamento recomendado para variantes no gene *ATM*, a realização de um painel genético é indicado para investigar a presença de alterações em outros genes associados ao aumento do risco de câncer de mama. Entre esses genes, destacam-se *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* e *TP53*. Esses genes devem ser investigados para verificar ou descartar a presença de outras mutações genéticas no indivíduo.<sup>19</sup>

Com base nas orientações do NCCN, em casos confirmados para câncer de mama invasivo, uma conduta é a realização de terapia sistêmica pré-operatória para tumores cT1–T4, ≥cN0,M0. A terapia sistêmica pré-operatória (TSPO), é um

tratamento realizado antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor e melhorar os resultados da operação. Esse tipo de terapia pode incluir quimioterapia, terapia hormonal ou terapia-alvo, dependendo do tipo de câncer de mama da paciente. A TSPO apresenta diversos benefícios, incluindo a facilitação da conservação da mama e a possibilidade de tornar tumores inoperáveis em operáveis. Essa abordagem pode reduzir a necessidade de campos de radiação extensos em pacientes que inicialmente apresentavam linfonodos comprometidos e se tornam negativos após a terapia, além de oferecer tempo adicional para a realização de testes genéticos, planejamento da reconstrução mamária para pacientes que optam pela mastectomia e tomada de decisão mais ponderada para a cirurgia definitiva.<sup>18</sup>

No caso em questão, F.G. ainda não realizou biópsia e teste de receptores tumorais, o que significa que a indicação definitiva para a terapia sistêmica pré-operatória depende desses resultados. No entanto, com base nos achados clínicos e de imagem, ela pode ser uma candidata ao tratamento, pois há um indicativo significativo de câncer de mama invasivo, uma vez que há evidências de disseminação para os linfonodos próximos. A terapia sistêmica pré-operatória é recomendada para lesões com estadiamento clínico  $\geq cT2$  ou  $\geq cN1$ , critérios que a paciente preenche devido ao nódulo de 3 cm associado a um linfonodo axilar palpável de 1,5 cm.<sup>17,18</sup>

Se a TSPO não for considerada, o tratamento locoregional é a abordagem indicada, podendo ser realizado por meio de duas opções principais. A primeira é a cirurgia conservadora da mama, associada ao estadiamento axilar cirúrgico e à radioterapia total da mama, que visa preservar o tecido mamário enquanto elimina possíveis células tumorais remanescentes. A segunda opção é a mastectomia, acompanhada do estadiamento axilar cirúrgico e da radioterapia pós-mastectomia, sendo mais indicada para casos em que a conservação da mama não é viável ou quando há maior risco de recorrência. A escolha entre essas abordagens deve levar em consideração fatores como o tamanho do tumor, a presença de comprometimento linfonodal e as características biológicas da doença, com o objetivo de garantir uma melhor qualidade de vida para o paciente oncológico.<sup>18</sup>

À luz dessa compreensão, a realização de testes genéticos, particularmente no contexto do câncer de mama, tem se mostrado uma ferramenta essencial para o diagnóstico precoce e prevenção de indivíduos com predisposição hereditária, como os portadores de mutações no gene ATM. No entanto, fatores psicológicos e sociais podem influenciar o acesso e a interpretação desses testes. Estudos demonstram que a ansiedade e a depressão são comumente associadas ao processo de testagem genética, sendo que os resultados podem gerar uma sobrecarga emocional, especialmente em indivíduos com histórico familiar de câncer. A expectativa de desenvolver a doença ou a confirmação de uma mutação pode levar a um aumento no risco de distúrbios emocionais, impactando negativamente a saúde mental dos pacientes.<sup>23</sup>

Além dos aspectos psicológicos, a realização de testes genéticos também está imersa em questões socioeconômicas. A acessibilidade ao teste pode ser limitada por fatores financeiros, com custos elevados e uma infraestrutura de saúde desigual, que prejudica a equidade no acesso a esses exames. A discriminação socioeconômica pode resultar na marginalização de certos grupos, os quais, muitas vezes, não têm os recursos necessários para a realização de testes genéticos, como os que identificam mutações no gene *ATM*, que está associado ao câncer de mama hereditário.<sup>24</sup> Além disso, a inserção no mercado de trabalho pode ser dificultada por uma possível “rotulagem” genética, onde indivíduos diagnosticados com mutações como a do *ATM* podem ser estigmatizados ou sofrer discriminação no contexto profissional, impactando suas oportunidades de carreira.<sup>25</sup>

Em termos de políticas públicas, é necessário o desenvolvimento de estratégias que promovam a conscientização sobre as implicações dos testes genéticos e assegurem o acesso universal a esses exames, além de políticas de apoio psicológico para aqueles afetados emocionalmente pelo resultado dos testes. Estudos sugerem que a integração do suporte psicológico durante o processo de testagem genética pode reduzir os efeitos negativos sobre a saúde mental e melhorar a adesão ao tratamento preventivo. A compreensão das barreiras psicológicas e socioeconômicas à realização de testes genéticos é, portanto, fundamental para a implementação de estratégias de saúde pública que promovam o acesso equitativo e o cuidado adequado para todos os indivíduos com risco genético para o câncer de mama.<sup>26</sup>

## CONCLUSÃO

Em conclusão, diante das evidências apresentadas pelas plataformas: *QCancer* e *ASK2ME*, observa-se que mutações no gene *ATM* desempenham um papel significativo na predisposição ao câncer de mama, dada sua importância na manutenção da estabilidade genômica, aumentando significativamente o risco de câncer de mama, quando comprometido. Essas alterações estão associadas a tumores mais agressivos com pior prognóstico, o que influencia a escolha terapêutica. Devido a isso, pacientes com essas mutações podem responder melhor a inibidores de PARP, mas apresentar resistência a inibidores de CDK4/6, impactando o tratamento. Além disso, com a plataforma *Invitae Family History Tool* conclui-se a que o histórico familiar é de grande importância na avaliação do risco genético, evidenciando como a predisposição hereditária pode aumentar a vulnerabilidade ao câncer e orientar condutas clínicas mais eficazes. Dessa forma, as ferramentas de bioinformática foram essenciais na estimativa do risco de câncer, na análise do histórico familiar e na identificação de variantes genéticas associadas ao câncer de mama.

Além disso, observa-se que o câncer de mama representa um problema de saúde pública global, caracterizado por sua heterogeneidade e pela forte influência de fatores genéticos em sua etiologia. Mutações em genes de predisposição, como *ATM*, *BRCA1* e *BRCA2*, são determinantes no risco individual, no rastreamento e nas estratégias de intervenção médica. Assim, a realização de testes genéticos é de grande valia para a oncogenética, permitindo a definição de condutas mais

precisas e contribuindo para a melhor evolução do paciente durante o tratamento. Entretanto, pacientes submetidos a esses testes sofrem com desafios psicológicos e socioeconômicos, como o impacto emocional do diagnóstico e barreiras no acesso a exames e terapias especializadas.

Dessa forma, a integração de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo geneticistas, oncologistas, especialistas em aconselhamento genético, psicólogos e psiquiatras, é fundamental para oferecer suporte abrangente aos pacientes e suas famílias. Diante disso, é crucial destacar que em casos semelhantes ao exposto, da paciente F.G., a investigação genética torna-se indispensável para um adequado planejamento terapêutico. A avaliação precoce desse risco pode direcionar estratégias mais eficazes de rastreamento e intervenção, contribuindo para um prognóstico mais favorável e um melhor acompanhamento oncológico.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação ao NGHM - Núcleo de Genética Humana e Molecular/UFES.

## REFERÊNCIAS

1. Schilithz AO, et al. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. 2015. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11691>. Acesso em: 16 mar. 2025.
2. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777. Acesso em: 16 mar. 2025.
3. Ma L, Xue H, Qi R, Wang Y, Yuan L. Effect of  $\gamma$ -secretase inhibitor on Th17 cell differentiation and function of mouse psoriasis-like skin inflammation. J Transl Med. 2018 Mar 10;16(1):59. doi: 10.1186/s12967-018-1442-6. PMID: 29523162; PMCID: PMC5845192. Acesso em: 16 mar. 2025.

4. Organização Mundial da Saúde. Câncer de mama. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 16 mar. 2025.
5. Gallagher S, et al. Comprehensive breast cancer risk assessment for CHEK2 and ATM pathogenic variant carriers incorporating a polygenic risk score and the Tyrer-Cuzick model. JCO Precis Oncol. 2021;5:1073-1081. Acesso em: 16 mar. 2025.
6. Yadav S, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. J Clin Oncol. 2023;41(9):1703-1713. Acesso em: 16 mar. 2025.
7. Goldgar DE, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2011;13:1-9. Acesso em: 16 mar. 2025.
8. Fletcher O, et al. Missense variants in ATM in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(9):2143-2151. Acesso em: 16 mar. 2025.
9. Laake K, et al. Loss of heterozygosity at 11q23.1 and survival in breast cancer: results of a large European study. Genes Chromosomes Cancer. 1999;25(3):212-221. Acesso em: 16 mar. 2025.
10. Angèle S, Hall J. The ATM gene and breast cancer: is it really a risk factor? Mutat Res. 2000;462(2-3):167-178. Acesso em: 16 mar. 2025.
11. Invitae. Welcome - Invitae Family History Tool [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 17 mar. 2025.
12. Lawall FAA, Trivellato IO, Shikasho L, Filgueiras MST, Silva NC da, Almeida TR de. Heranças familiares: entre os genes e os afetos. Saude soc [Internet]. 2012 Apr;21(2):458–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902012000200018>. Acesso em: 17 mar. 2025.
13. QCancer [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 17 mar. 2025.
14. Ask2me. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>. Acesso em: 17 mar. 2025.
15. Moslemi M, et al. The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2021;21:1-12. Acesso em: 17 mar. 2025.
16. Mayrovitz HN. Breast Cancer [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Acesso em: 17 mar. 2025.

17. National Comprehensive Cancer Network. Invasive Breast Cancer, Version 2024. Disponível em:  
<https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=16>. Acesso em: 19 mar. 2025.
18. Wood DE, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2025: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23(1). Acesso em: 19 mar. 2025.
19. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic (Version 3.2025). Cowden Syndrome/PHTS Management (COWD-A) Website, 2025. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545> Acesso em: 19 mar. 2025.
20. Sharma GN, et al. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(2):109-126. Acesso em: 19 mar. 2025.
21. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. John Wiley & Sons; 2017.
22. Prokopcova J, et al. The role of ATM in breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104:121-128. Acesso em: 19 mar. 2025.
23. Vernooij F, et al. Psychological impact of genetic counseling and testing for breast cancer risk. *J Genet Couns.* 2016;25(3):475-486. Acesso em: 19 mar. 2025.
24. Slattery M, et al. Genetic susceptibility to breast cancer: Role of ATM gene mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(2):321-329. Acesso em: 19 mar. 2025.
25. McGowan M, et al. Genetic discrimination and the workplace: A review of the implications of genetic testing for employment. *Am J Public Health.* 2020;110(7):1024-1030. Acesso em: 19 mar. 2025.
26. Lodder P, et al. Psychological effects of genetic testing for breast cancer: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2018;36(12):1230-1238. Acesso em: 19 mar. 2025.