



## CAPÍTULO 9

# CÂNCER DE MAMA E *BRCA2*: COMO A GENÉTICA MOLDA O RISCO E AS DECISÕES TERAPÊUTICAS

**Nathalia Pinto Nascimento**

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

**Júlia Raposo Vieira Medeiros**

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

**Sofia Battaglia da Silva**

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

**Ludmila Coelho Mendonça**

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

**Íuri 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 o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, no Brasil, e a principal causa de morte por neoplasias nessa população. **RELATO DE CASO:** M.S., mulher, 55 anos, aumento de volume bilateral, lesão irregular de 3cm, aumento nos linfonodos axilares e supraclaviculares. Irmã materna com mutação em *BRCA2* e câncer de mama aos 49 anos. Mãe com câncer de cólon aos 70 anos. **RESULTADOS:** Caso a mutação em *BRCA2* seja confirmada, a paciente tem risco de mais de 40% de desenvolver câncer de mama e mais de 20% de desenvolver câncer de ovário. **DISCUSSÃO:** Mutações genéticas, mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, fatores de risco, histórico familiar, personalização do tratamento, estadiamento, critérios para testes genéticos e acesso à saúde. **CONCLUSÃO:** O entendimento dos fatores envolvidos no aparecimento do câncer de mama possibilita uma condução mais eficaz dessa doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** *BRCA1* 1. *BRCA2* 2. Câncer de mama 3. Mutação genética 4. Predisposição hereditária 5.

## BREAST CANCER AND *BRCA2*: HOW GENETICS SHAPE RISK AND THERAPEUTIC DECISIONS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Breast cancer is the second most common type of cancer among women in Brazil and the leading cause of cancer related death in this population. **CASE REPORT:** M.S., a 55-year-old woman, presents with bilateral volume increase, an irregular 3cm lesion, enlargement of axillary and supraclavicular lymph nodes, which are fixed and painful on palpation. Maternal sister with a *BRCA2* mutation and breast cancer at age 49. Mother had colon cancer at age 70. **RESULTS:** If the *BRCA2* mutation is confirmed, the patient has more than a 40% risk of developing breast cancer and more than a 20% risk of developing ovarian cancer. **DISCUSSION:** Genetic mutations, mutations in *BRCA1* and *BRCA2*, risk factors, family history, personalized treatment, staging, criteria for genetic testing, and access to healthcare. **CONCLUSION:** The importance of understanding the factors involved in the onset of breast cancer, which allows for more effective management of this disease.

**KEYWORDS:** *BRCA* 1 1. *BRCA2* 2. Breast cancer 3. Genetic mutation 4. Hereditary predisposition 5.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo oncológico mais frequente entre as mulheres no Brasil, precedido apenas pelo câncer de pele do tipo não melanoma. Também é a principal causa de morte por neoplasias nessa população. Estima-se que, para cada ano do triênio 2023-2025, ocorram aproximadamente 73 mil novos casos no país,

com um risco estimado de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres. Embora a maioria dos casos seja esporádica, mutações hereditárias, como no gene *BRCA2*, aumentam significativamente a predisposição ao tumor, tornando essencial a identificação precoce e o acompanhamento especializado dessas pacientes. Dessa forma, a compreensão da epidemiologia do câncer de mama, incluindo seus fatores genéticos, é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de rastreamento, prevenção e tratamento.<sup>1</sup>

As manifestações dessa doença são variadas, com diferentes comportamentos clínicos e morfológicos. A progressão da anormalidade celular pode ocorrer nos lóbulos e ductos mamários, incluindo hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo. Dentre os tumores invasivos, o carcinoma ductal infiltrante é o mais frequente, representando entre 80 e 90% dos casos. O principal sinal clínico é o surgimento de um nódulo mamário, geralmente indolor, de consistência endurecida e contornos irregulares, embora algumas lesões possam ser mais bem delimitadas e de textura branda. Outros sinais incluem alterações na pele, como edema com aspecto de “casca de laranja” e retração cutânea, além de modificações no mamilo, como inversão, ulceração e descamação. A secreção papilar espontânea e unilateral também pode estar presente, podendo ser transparente, rosada ou avermelhada. Além disso, podem ser identificados linfonodos palpáveis na axila, indicando possível comprometimento da drenagem linfática.<sup>2</sup>

Quando a análise se volta para aspectos genéticos, tem-se que o câncer de mama hereditário corresponde a cerca de 5% a 10% de todos os casos da doença, sendo o risco significativamente maior em indivíduos com histórico familiar positivo, especialmente quando há parentes de primeiro grau afetados.<sup>3</sup>

As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, localizados nos cromossomos 17q21 e 13q13, respectivamente, estão entre as alterações genéticas mais comuns associadas à predisposição hereditária ao câncer de mama, desempenhando um papel fundamental na reparação do DNA por recombinação homóloga.<sup>3</sup>

Estima-se que essas mutações sejam responsáveis por aproximadamente 35% (*BRCA1*) e 25% (*BRCA2*) dos casos hereditários, com prevalência mais elevada em algumas populações específicas, como os judeus asquenazes. Além dessas, outras mutações em genes de alta penetrância, como *PTEN*, *TP53*, *CDH1* e *STK11*, e de penetrância moderada, incluindo *CHEK2*, *BRIP1*, *ATM* e *PALB2*, também estão implicadas no desenvolvimento da doença, pois afetam processos de reparo do DNA e controle do ciclo celular. Essas alterações genéticas estão associadas a diferentes subtipos moleculares do câncer de mama, influenciando suas características clínicas e resposta ao tratamento, o que representa um importante desafio na oncologia, devido ao seu impacto na incidência e mortalidade da doença.<sup>3</sup>

## RELATO DE CASO

M.S., mulher de 55 anos, branca, com 1,60 m de altura e 82 kg, procurou atendimento médico apresentando histórico de um nódulo de rápida evolução e dor intensa na mama direita, com progressão nos últimos três meses. A paciente relatou que o nódulo aumentou progressivamente de tamanho, acompanhado de sinais clínicos como eritema e aumento do volume mamário, além de secreção serosa com odor fétido proveniente do mamilo da mama afetada. Também mencionou cansaço extremo e uma perda de peso não intencional de 5 kg no último mês. Em sua história ginecológica, a paciente teve menarca aos 11 anos e menopausa aos 52 anos, sem relato de uso de terapia hormonal. Não apresentou comorbidades associadas. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de mama em sua irmã materna, diagnosticada aos 49 anos e submetida a quimioterapia e mastectomia bilateral. A mutação germinativa *BRCA2* foi identificada na irmã. Sua mãe foi diagnosticada com câncer de cólon aos 70 anos, vindo a falecer aos 73 anos devido a complicações relacionadas à doença. No exame físico, observou-se mama direita significativamente aumentada, com pele espessada e característica de “casca de laranja”, além de linfonodos axilares e supraclaviculares aumentados, fixos e dolorosos à palpação. A mama esquerda, embora sem alterações evidentes, apresentou dor referida devido à pressão exercida pela mama afetada. A mamografia revelou mamas densas, com uma lesão irregular de 3 cm na mama direita (BIRADS-5), associada a microcalcificações difusas e aumento do volume bilateralmente.

## RESULTADOS

Apesar da ausência de um diagnóstico, com o auxílio da ferramenta “ClinRisk” foi calculado o risco da paciente M.S desenvolver um câncer, tendo em vista os achados clínicos, como uma lesão irregular de 3 cm na mama direita (BIRADS-5) e o seu histórico familiar, como o caso de câncer de mama em parente de primeiro grau (irmã) aos 49 anos, a qual também apresentou mutação para o gene *BRCA2*. Abaixo (Quadro 1), ilustra-se a probabilidade da paciente não apresentar câncer (64,1%) e de desenvolver algum câncer (35,9%). De acordo com o quadro, a probanda apresenta um risco de 34,52% de desenvolver câncer de mama.<sup>4</sup>

Quadro 1: O quadro apresenta a probabilidade de a paciente M.S. desenvolver diferentes tipos de câncer, como mama, ovário, pulmão, entre outros. Com base nas informações obtidas, foi calculado o risco de desenvolver qualquer tipo de câncer (35,9%), sendo o câncer de mama o de maior destaque, com um risco significativo de 34,52%. Fonte: Plataforma Qcancer.<sup>4</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		64,1%
Qualquer câncer		35,9%
	seios	34,52%
	outro	0,83%
	sangue	0,15%
	colorretal	0,13%
	ovário	0,07%
	pulmão	0,06%
	gastroesofágico	0,05%
	pancreático	0,04%
	trato renal	0,03%
	uterino	0,02%
	cervical	0,01%

Além disso, a estimativa de risco também foi calculada pela ferramenta “Ask2Me”, por meio de gráficos que estimam a probabilidade de uma mulher de 55 anos desenvolver câncer até os 85 anos de idade. O gráfico (Figura 1) calcula a probabilidade de ela desenvolver câncer caso possua uma mutação no gene *BRCA2*.<sup>5</sup>

Analisando o gráfico, é possível concluir que a paciente apresenta um risco superior a 40% para câncer de mama e superior a 30% para câncer de ovário, o que representa um risco significativamente maior quando comparado ao de indivíduos sem a mutação no *BRCA2*, que apresentam cerca de 10% e menos de 5%, respectivamente.<sup>5</sup>

Assim, ao analisar o histórico familiar da paciente M.S, que possui uma irmã que teve câncer de mama aos 49 anos e apresentou mutação para *BRCA2*, e supondo que ela também possua essa mutação, sua chance de desenvolver câncer de mama e de ovário é alta, conforme ilustrado (Figura 1).<sup>5</sup>

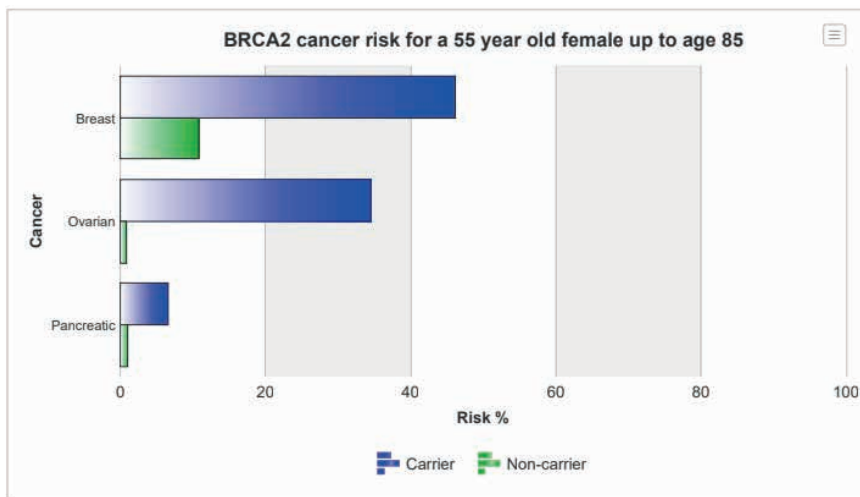


Figura 1: O gráfico apresenta o risco (na linha horizontal) de câncer de mama, ovário e pâncreas (na linha vertical) para uma mulher de 55 a 85 anos, mostrando as diferenças no desenvolvimento desses cânceres ao comparar a presença e a ausência da mutação no gene *BRCA2*. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pelas barras azuis, e as não portadoras, pelas barras verdes. O gráfico demonstra o aumento significativo do risco de câncer de mama e ovário em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA2* (em torno de 40% e 20%, respectivamente) quando comparado às mulheres não portadoras. Fonte: Ask2Me.<sup>5</sup>

Analisando os gráficos (Figura 2) e (Figura 3), é possível observar que o risco para câncer de mama e ovário aumenta proporcionalmente com o avanço da idade. Nota-se que, aos 80 anos, o risco para câncer de mama em uma paciente com mutação no *BRCA2* chega a 40%, enquanto em não portadores é em torno de 10% (Figura 2). Da mesma forma, o risco para câncer de ovário chega a aproximadamente 30% em portadores e é praticamente nulo em não portadores (Figura 3).<sup>5</sup>

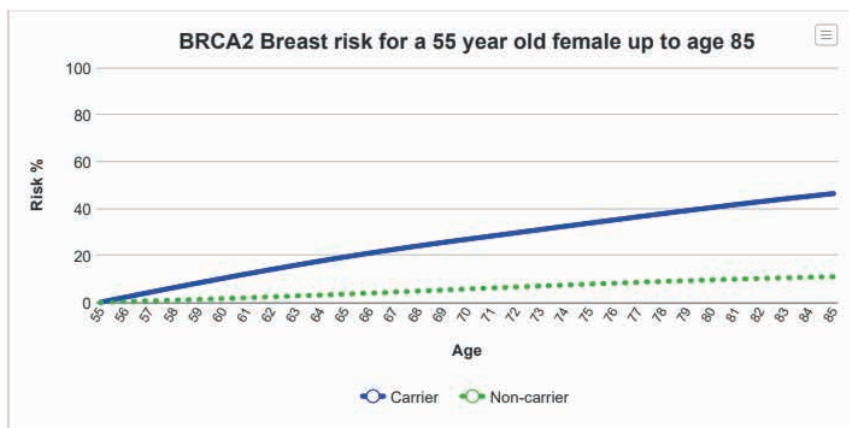


Figura 2: O gráfico apresenta o risco (eixo vertical) de câncer de mama em relação à idade (linha horizontal) para uma mulher de 55 a 85 anos, portadora da mutação no gene *BRCA2*, ilustrando o aumento do risco ao longo do envelhecimento. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pela linha azul, e as não portadoras, pela linha pontilhada verde. O gráfico demonstra o aumento significativo do risco de câncer de mama em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA2* (em torno de 40% aos 80 anos) quando comparado ao das mulheres não portadoras. Fonte: Ask2Me.<sup>5</sup>

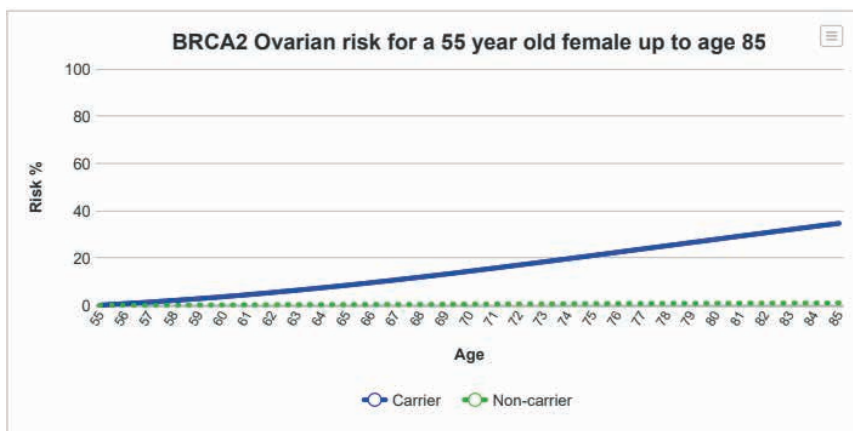


Figura 3: O gráfico apresenta o risco (linha vertical) de câncer de ovário em relação à idade (linha horizontal) para uma mulher de 55 a 85 anos, portadora da mutação no gene *BRCA2*, ilustrando o aumento do risco ao longo do envelhecimento. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pela linha azul, e as não portadoras, pela linha pontilhada verde. O gráfico demonstra o aumento significativo do risco de câncer de ovário em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA2* (superior a 20% aos 80 anos) quando comparado ao das mulheres não portadoras. Fonte: Ask2Me.<sup>5</sup>

A ferramenta *BCRiskTool*, que ajuda a calcular o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama invasivo, forneceu o risco da paciente desenvolver câncer de mama ao longo da vida (11,8%), comparado ao risco médio das mulheres com a mesma idade, raça/etnia da paciente na população geral dos Estados Unidos (6,5%).<sup>6</sup>

Já a partir dos resultados obtidos com o modelo IBIS, a seção “Ten Year Risk” mostra o risco de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos, na qual o da paciente representa 15,8% de chances, enquanto a média das mulheres representa 3,0%. A parte relacionada ao “Lifetime Risk” compara o risco ao longo da vida até os 85 anos de idade, na qual a paciente possui 34,2% de chances, ao passo que a média da população feminina é de 8,4% de chances. Esses dados indicam que a mulher tem um risco maior do que a média, mas que ela ainda tem 84,2% de chance de não desenvolver a doença nos próximos 10 anos.<sup>7</sup>

A construção do heredograma é uma ferramenta essencial na identificação de padrões hereditários de doenças, permitindo uma abordagem mais precisa no rastreamento, diagnóstico e prevenção do câncer. Para isso, utilizou-se a plataforma INVITAE (Figura 4), com base no quadro atual da paciente de 55 anos e com os achados encontrados na mamografia. Além disso, é imprescindível a investigação dos antecedentes familiares, pois o risco de câncer é amplamente baseado no histórico familiar. A presença de uma mutação germinativa no gene *BRCA2* em um parente de primeiro grau (irmã), diagnosticada com câncer de mama aos 49 anos, submetida a quimioterapia e mastectomia bilateral, em conjunto com o histórico de câncer de cólon na mãe aos 70 anos e o falecimento da progenitora aos 73 anos, reforçam a necessidade de uma análise genética detalhada.<sup>8</sup>



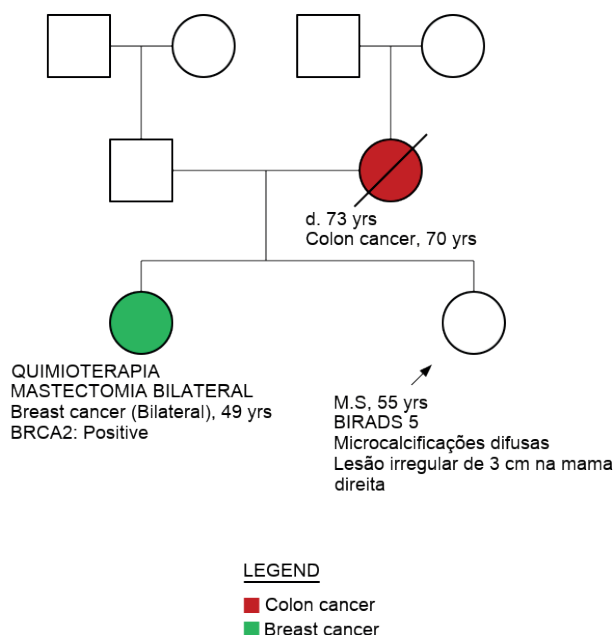


Figura 4: Heredograma da paciente M.S. Observa-se irmã diagnosticada com câncer de mama aos 49 anos e portadora da mutação germinativa *BRCA2* (círculo verde) e a mãe, diagnosticada com câncer de cólon aos 70 anos, falecendo aos 73 anos devido a complicações da doença (círculo vermelho cortado ao meio). Além disso, a probanda apresenta uma lesão de 3 cm na mama direita, classificada como BIRADS 5, com microcalcificações difusas (ainda não foi testada para mutações em *BRCA2*).

A sigla "yrs" apresentada na imagem é a abreviação de *years* (anos em inglês). Fonte: INVITAE.<sup>8</sup>

## DISCUSSÃO

O câncer de mama é a principal causa de mortalidade feminina por câncer no mundo. Em países desenvolvidos, fica atrás apenas do câncer de pulmão como a maior causa de óbito. O carcinoma de mama pode ser esporádico ou hereditário (5% a 10% dos casos), sendo que, destes, 90% estão relacionados a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.<sup>9</sup>

O carcinoma de mama pode surgir devido a diversos fatores, como hormônios, com a proliferação celular e fatores de crescimento estimulados por estrógenos. Além disso, pode surgir por fatores genômicos, como a inativação dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, ambos envolvidos no câncer de mama e ovário hereditário. Esses genes estão relacionados ao reparo do DNA, evitando que a mutação persista; logo, uma mutação nesses genes predispõem ao surgimento de neoplasias. Ademais, pode surgir

pelo defeito no *TP53*, gene que codifica a proteína P53, a qual inibe a proliferação celular e estimula a apoptose, e também defeitos no *PTEN* (gene relacionado à divisão celular, por inibir a via PI3K-AKT), ambos são conhecidos como genes supressores de tumor. Além disso, o surgimento devido à amplificação do gene que codifica a proteína HER2 (receptor de membrana), a qual, quando superexpressa, faz com que haja uma divisão celular exagerada.<sup>9</sup>

O carcinoma de mama possui uma classificação morfológica, podendo ser *in situ* (sem invasão do estroma) ou invasivo (quando há invasão do estroma), e uma classificação molecular, podendo ser tumores luminais (que expressam receptores de estrogênio e progesterona), tumores HER2+, e tumores basais, conhecidos como triplo-negativos (que não expressam receptores para estrogênio, progesterona e HER2).<sup>9</sup>

O aparecimento de câncer de mama está relacionado a alguns fatores de risco, os quais podem ser considerados de risco elevado (quatro vezes maior), como: pessoas com mais de 50 anos e indivíduos de determinados países, como Estados Unidos, norte da Europa e Escandinávia. Além disso, possuir um histórico familiar de câncer, em especial entre parentes de primeiro grau, e um diagnóstico de câncer antes da menopausa. Outras condições que também estão envolvidas no aparecimento desse câncer são mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que aumentam significativamente a chance de desenvolver câncer, síndromes genéticas, como Li-Fraumeni e ataxia-telangiectasia, e a presença de hiperplasia atípica, especialmente quando associada a histórico familiar de câncer.<sup>9</sup>

Ademais, pode ser considerado como risco moderado (com risco de duas a quatro vezes maior): um histórico familiar de câncer de mama, independentemente do grau de parentesco; estímulo prolongado de estrogênio, como nos casos de nuliparidade, menarca muito cedo, menopausa tardia ou uma primeira gestação após os 35 anos; mulheres que já apresentaram câncer de ovário ou endométrio; mulheres que já foram expostas à radiação ionizante e presença de hiperplasia ductal usual.<sup>9</sup>

Outrossim, podem ser classificados como fatores de risco (risco de uma a duas vezes maior): reposição hormonal durante a menopausa, consumo de álcool, estatura elevada na adolescência, obesidade pós-menopausa e histórico de doenças benignas na mama.<sup>9</sup>

Além disso, o estilo de vida é um fator que deve ser considerado, visto que há variação na incidência do câncer de mama entre diferentes países, refletindo, assim, os fatores de risco modificáveis, como hábitos alimentares, obesidade, etilismo e sedentarismo. Isso é observado em países ocidentais, por exemplo, que apresentam uma relação entre a ocorrência de câncer de mama com o alto consumo de alimentos ricos em calorias, gorduras e lipídios, álcool e sedentarismo.<sup>9</sup>

Em relação ao estadiamento, utiliza-se o estadiamento anatômico, no qual são avaliados o tamanho do tumor (T), a presença de metástases em linfonodos (N) e à distância (M), além da utilização de marcadores biológicos (receptores hormonais e HER2). Isso permite que o médico compreenda o comportamento biológico do tumor. Dentro do estadiamento anatômico (TNM), os prefixos “c” correspondem ao estágio clínico e “p” ao estágio patológico.<sup>10</sup>

O estadiamento clínico do T classifica Tis como carcinoma ductal in situ, sem câncer invasivo, e T1 a T4, representando o tamanho do tumor, que varia de 2 cm a 5 cm ou mais. O T4 é subdividido em categorias: T4a, quando há envolvimento da parede torácica; T4b, quando há ulceração, nódulos satélites e/ou edema; T4c, quando há características de T4a e T4b simultaneamente; e T4d, quando há carcinoma inflamatório.<sup>10</sup>

O estadiamento clínico dos linfonodos axilares regionais (N) inicia-se com o prefixo “c” e varia de N0 a N3. N0 indica ausência de metástase nos exames; N1, metástases em linfonodos móveis de nível I-II; N2, subdividido em N2a (metástases para linfonodos fixos) e N2b (metástases em linfonodos mamários internos sem envolvimento dos axilares); N3, também subdividido em N3a (metástases para linfonodos infraclaviculares – nível III), N3b (metástases em linfonodos mamários internos associadas a linfonodos axilares) e N3c (metástases em linfonodos supraclaviculares). Quando a avaliação dos linfonodos regionais não for possível (categoria cNX), considera-se cN0, ou seja, inválida, exceto em pacientes que já passaram por dissecação axilar.<sup>10</sup>

Quanto ao estadiamento das metástases (M), há a categoria M0 (sem metástases distantes detectáveis), denominada cM0, pois pM0 é inválida; e M1 (com metástases à distância), classificada como estágio IV. pM1 é usada quando há metástases histologicamente comprovadas (>0,2 mm); cM1 é detectado clinicamente; e cM0 (+) indica ausência de metástases detectáveis clinicamente, mas com depósitos tumorais <2 mm no sangue, na medula óssea ou em tecidos nodais não regionais.<sup>10</sup>

Além do estadiamento anatômico, o estadiamento prognóstico também considera o grau do tumor, os receptores hormonais (ER, PR e HER2) e os resultados de painéis multigênicos.<sup>10</sup>

O tratamento do câncer de mama deve ter como objetivo garantir a qualidade de vida e a longevidade do paciente, estabelecendo sempre uma boa relação médico-paciente. Dentre os tratamentos, há o uso de bioflavonoides, que auxiliam na redução da produção de estrogênio, e uso de anticorpos anti-HER2, que bloqueiam a ação proliferativa da HER2. Além disso, o tratamento inclui quimioterapia, por exemplo, com quimioterápicos como Pemetrexede e Lobaplatina em casos de câncer metastático, radioterapia e cirurgia.<sup>11</sup>

A realização de testes genéticos para a identificação de mutações que garantem uma maior suscetibilidade ao câncer de mama, como *BRCA2* possui diversos critérios, levando em consideração o histórico familiar da paciente, características individuais e ancestralidade, as quais foram resumidas abaixo (Quadro 2). A análise de tais aspectos, além de fornecerem tal indicação também auxiliam a garantir a individualidade do tratamento, mostrando possíveis predisposições aumentadas.<sup>12, 13</sup>

Quadro 2: Principais critérios para indicação da realização de testes genéticos em pacientes para análise de mutações em genes com susceptibilidade para câncer de mama. Feito com Chat GPT.12- 14

Critérios	Descrição
<b>Critérios gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indivíduos com qualquer parente de sangue com uma variante conhecida P/LP em um gene de suscetibilidade ao câncer</li> <li>• Indivíduos que atendem aos critérios abaixo, mas que testaram negativo em testes limitados anteriores (por exemplo, teste de gene único e/ou análise ausente de deleção ou duplicação) e estão interessados em realizar testes multigenes</li> <li>• Uma variante P/LP identificada em testes genômicos tumorais que tem implicações clínicas se também for identificada na linhagem germinativa</li> <li>• Para auxiliar na decisão sobre terapia sistêmica e cirúrgica</li> <li>• Indivíduo que atende aos critérios de teste da síndrome de Li-Fraumeni ou dos critérios de teste da CS/PHTS ou da síndrome de Lynch</li> <li>• Indivíduo de ascendência Ashkenazi judaica sem fatores de risco adicionais</li> <li>• Histórico pessoal de câncer endometrial seroso</li> </ul>
<b>Histórico familiar</b>	<p>≥1 parente de sangue próximo com qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• câncer de mama aos ≤50 anos</li> <li>• câncer de mama em homens</li> <li>• câncer de ovário</li> <li>• câncer de pâncreas</li> <li>• câncer de próstata com metástases, ou grupo de risco alto ou muito alto</li> </ul> <p>≥3 diagnósticos de câncer de mama e/ou câncer de próstata (grau) no mesmo lado da família, incluindo o paciente com câncer de mama.</p>
<b>Idade</b>	≤50 anos
<b>Indicações para tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para auxiliar nas decisões de tratamento sistêmico com inibidores de PARP para câncer de mama no contexto metastático</li> <li>• Para auxiliar nas decisões de tratamento adjuvante com olaparibe para câncer de mama HER2-negativo de alto risco</li> </ul>
<b>Patologia/histologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de mama triplo-negativo</li> <li>• Múltiplos cânceres primários de mama (sincrônicos ou metacrônicos)</li> <li>• Câncer de mama lobular com histórico pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso</li> </ul>
<b>Câncer de mama em homens</b>	Presença
<b>Ancestralidade</b>	Indivíduos de ascendência judaica Ashkenazi.

No Brasil, boa parte da população depende do sistema público de saúde, o qual raramente oferta testes genéticos para a detecção de câncer. Além disso, há a falta de cobertura por planos de saúde para esses exames, geralmente onerosos, o que representa uma barreira econômica associada à discriminação socioeconômica. Para além desse contexto, os painéis genéticos geralmente estão concentrados em hospitais universitários de grandes zonas urbanas, e, conseqüentemente, limita o acesso em regiões rurais e periféricas porque dificulta o acesso e a realização de tais exames.<sup>15</sup>

Quanto ao bem-estar psíquico do paciente, transtornos mentais - como a depressão e a ansiedade - contribuem para a desistência do tratamento e para a falta de realização dos testes genéticos, uma vez que favorecem uma percepção distorcida do risco referente à investigação da doença, devido a uma fragilidade emocional.<sup>15</sup>

Culturalmente, muitos atribuem a ocorrência de câncer na família a fatores associados ao destino, à sorte ou a crenças espirituais, o que pode levar ao desconhecimento sobre a existência de testes genéticos para avaliar a predisposição à doença. A diversidade cultural, religiosa e econômica brasileira pode influenciar a forma de compreensão e aceitação do aconselhamento genético ao gerar barreiras adicionais ao acesso e à efetividade dos serviços de saúde relacionados às síndromes neoplásicas hereditárias, como a do gene *BRCA2*.<sup>15</sup>

Por fim, indivíduos transgêneros, não binários e de gênero diverso enfrentam barreiras significativas no acesso a cuidados de saúde, entre as quais estão o estigma, a discriminação e as dificuldades no acesso a serviços preventivos adequados. Há uma carência de educação formal sobre o cuidado dessa população no sistema de saúde, especialmente em relação ao rastreamento de câncer, pois pesquisas são necessárias para compreender os efeitos dos hormônios de afirmação de gênero e bloqueadores da puberdade na predisposição hereditária ao câncer e nas estratégias preventivas mais adequadas. É fundamental garantir a privacidade e a proteção dessas populações em pesquisas clínicas, para assegurar abordagens éticas e seguras.<sup>13</sup>

No caso da paciente, a realização de testes genéticos para investigação da mutação de genes de susceptibilidade no desenvolvimento de câncer de mama é indicada, uma vez que seu contexto coincide com critérios mencionados anteriormente, sendo eles o histórico familiar de um parente próximo, ou seja, sua irmã materna com diagnóstico de câncer de mama com menos de 50 anos e a pelo fato desta apresentar a mutação no gene *BRCA2*, o que aumenta a probabilidade de a paciente também possuí-lo.<sup>12, 13</sup>

A conduta para o caso específico da paciente - com base em sua idade maior de 30 anos, com sinais palpáveis, alterações na pele (espessada e característica de "casca de laranja"), além de massas aumentadas em linfonodos axilares e lesão

classificada como BI-RADS 5 - tem como primeira necessidade a realização de biópsia da lesão, mais especificamente do tipo de fragmento com agulha grossa ou *core biopsy*. A partir do resultado da análise histopatológica, as atitudes mais direcionadas devem ser tomadas. Caso a lesão seja considerada benigna e concorde com os achados dos exames de imagem, deve ser feito o acompanhamento por um período entre seis e doze meses. Se durante esse tempo ela se mantenha estável, apenas prossegue-se com o acompanhamento. Já caso haja alteração, apresente resultado não conclusivo ou discorde com os exames de imagem anteriores, ocorre indicação para uma excisão cirúrgica.<sup>12,13,16,17</sup>

Existe também a possibilidade de realização da salpingo-ooforectomia e de uma mastectomia profilática, a qual remove quantidade de tecido suficiente para redução do risco de um possível desenvolvimento de câncer de mama. No caso da paciente, como analisado pela ferramenta *iprevent*, reduziria-se o risco para 1,6%.<sup>18</sup>

Por fim, alternativas menos invasivas seriam manutenção de um estilo de vida saudável, com atividade física, redução do consumo de álcool e busca de manutenção o peso dentro dos parâmetros de Índice de Massa Corporal (IMC) normais, já que o da paciente é de 32,03, enquadrando-se em obesidade grau I e esse fator contribui para uma maior inflamação no organismo, podendo corroborar para o desenvolvimento do câncer. O uso de medicações redutoras de risco, como o tamoxifen, o qual, por ser um modulador seletivo do receptor de estrógeno, reduz os efeitos desse hormônio na mama da paciente, o que também reduz o seu risco em 5,6%.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

O câncer de mama está entre as principais causas de morte entre as mulheres no mundo inteiro, o que torna importante o entendimento dos fatores envolvidos em seu aparecimento, como os ambientais, hormonais e genéticos. Ele apresenta diferentes comportamentos clínicos e morfológicos e, apesar de ser predominantemente esporádico, pode estar associado a predisposições genéticas, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que aumentam, significativamente, o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário.

Nesse sentido, o uso de ferramentas como o heredograma, plataformas de cálculos de risco e estadiamento, associadas a uma análise genética e clínica, contribui para uma abordagem terapêutica personalizada.

Essas ferramentas permitem uma conduta orientada, ao auxiliarem nas escolhas de prevenção, rastreamento e tratamento, além da quantificação do risco do paciente, que apresentou um risco superior a 34% para câncer de mama, segundo a ferramenta "*ClinRisk*".

No caso da paciente discutida, destaca-se a importância da investigação da mutação *BRCA2*, devido ao histórico familiar e aos sinais clínicos relevantes, como ilustrado no heredograma gerado pela plataforma “INVITAE”.

Por se referir a um fator genético hereditário, há uma probabilidade maior da presença dessa mutação, que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário, além de influenciar o tipo de tumor, impactando, assim, a escolha da conduta.

Caso a mutação seja confirmada, recomenda-se a mastectomia profilática, que reduz o risco de câncer de mama, conforme calculado pela ferramenta “iPrevent”, além da salpingo-ooforectomia, com o objetivo de diminuir as chances de desenvolvimento de câncer de ovário.

Posto isso, tais condutas e ferramentas possibilitam um acompanhamento e estratégias personalizadas baseadas em informações individuais, as quais permitem uma condução e um tratamento mais eficazes para essa doença.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa não possui vinculação a nenhum programa de pós-graduação.

## REFERÊNCIAS

1. Controle do Câncer de Mama [internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros>
2. Controle do Câncer de Mama [internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from:  
  
<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
3. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research/Chinese journal of cancer research [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 mar.18];35(6):565–83.Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10774137/>

4. Qcancer [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 01 mar. 2025.

5. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>. Acesso em: 01 mar. 2025.

6. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Disponível em: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>. Acesso em: 01 mar. 2025.

7. Ikonopedia. IBIS Risk Assessment Tool v8.0b. Disponível em: <https://ibis.ikonopedia.com/>. Acesso em: 18 abr. 2025.

8. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com). Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 01 mar. 2025.

9. Filho GB. Bogliolo-Patologia. (10a edição). Guanabara Koogan: Grupo GEN; 2021.

10. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health*. 2021 Jun 24;17(3):234-238. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3.

11. 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.

12. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2024 Breast cancer, screening and diagnosis. Disponível em: [https://www.nccn.org/guidelines/guidelines\\_detail?category=2&id=1421](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail?category=2&id=1421). Acesso em: 2 mar. 2025.

13. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: Breast cancer, screening and diagnosis. Disponível em: [https://www.nccn.org/guidelines/guidelines\\_detail?category=patients&id=66](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail?category=patients&id=66). Acesso em: 2 mar. 2025.

14. OpenAI. ChatGPT [Internet]. 2025 [citado em 4 abr. 2025]. Disponível em: <https://chat.openai.com/>

15. FLORES, Joathan. DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEOPLÁSICAS HEREDITÁRIAS POR TESTES GENÉTICOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: UMA REVISÃO. 2024. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia) - UTFPR, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2024. Disponível em: <https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/34878/1/desafiodiagnosticosindromesneoplasicas.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2025.



16. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2025 Genetic testing for hereditary breast, ovarian, pancreatic and prostate cancers. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545>. Acesso em: 2 mar. 2025.

17. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2025 Breast Cancer. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Acesso em: 2 mar. 2025.

18. iPrevent. iPrevent Risk Evaluation [Internet]. Disponível em: <https://iprevent.net.au/>. Acesso em: 2 mar. 2025.