



C A P Í T U L O 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 Battagia 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

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 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: *BRCA1* 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.¹

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.²

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.³

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.³

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.³

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.⁴

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.⁴

Câncer	Tipos	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*.⁵

Analizando 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.⁵

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).⁵

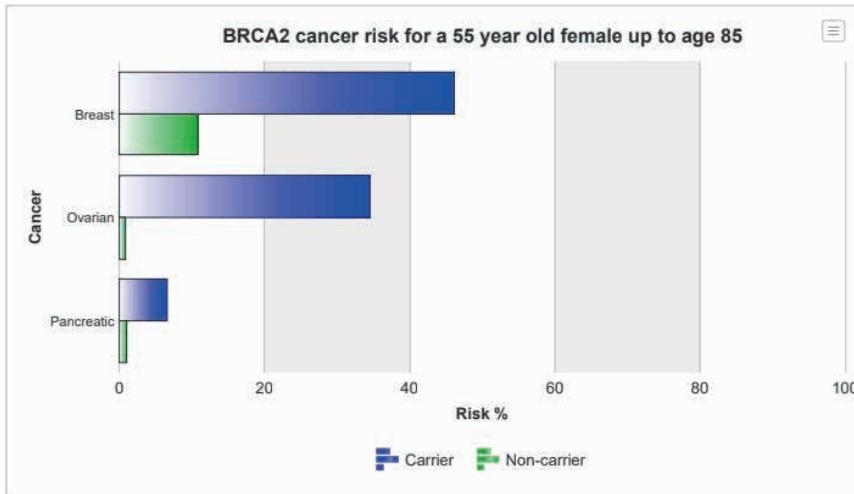


Figura 1: O gráfico apresenta o risco (na linha horizontal) de câncer de mama, ovário e pâncreas (na linha vertical) para uma mulher de 55 a 85 anos, mostrando as diferenças no desenvolvimento desses cânceres ao comparar a presença e a ausência da mutação no gene *BRCA2*. Mulheres portadoras da mutação *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.⁵

Analizando 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).⁵

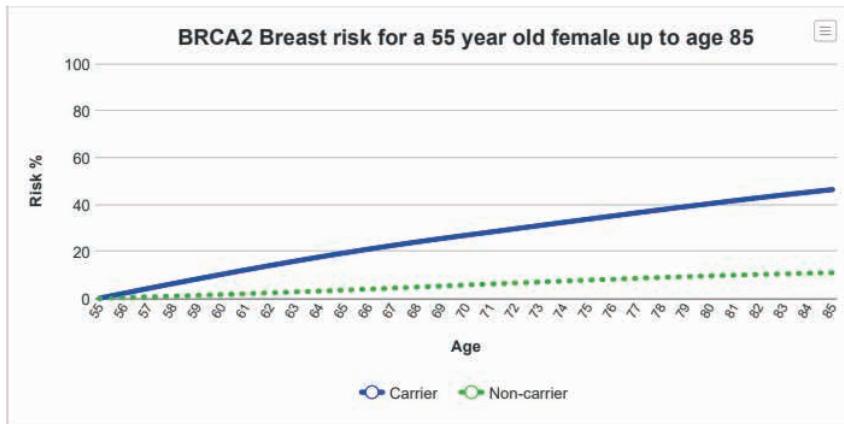


Figura 2: O gráfico apresenta o risco (eixo vertical) de câncer de mama em relação à idade (linha horizontal) para uma mulher de 55 a 85 anos, portadora da mutação no gene *BRCA2*, ilustrando o aumento do risco ao longo do envelhecimento. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pela 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.⁵

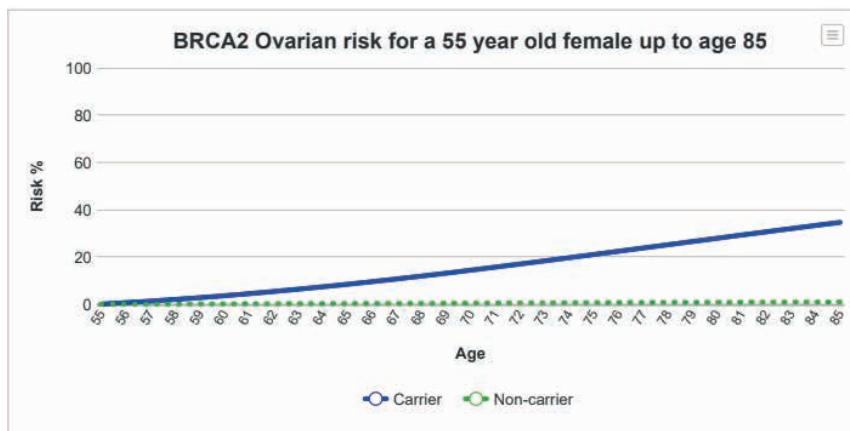


Figura 3: O gráfico apresenta o risco (eixo vertical) de câncer de ovário em relação à idade (linha horizontal) para uma mulher de 55 a 85 anos, portadora da mutação no gene *BRCA2*, ilustrando o aumento do risco ao longo do envelhecimento. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pela 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.⁵

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%).⁶

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.⁷

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 colôn na mãe aos 70 anos e o falecimento da progenitora aos 73 anos, reforçam a necessidade de uma análise genética detalhada.⁸

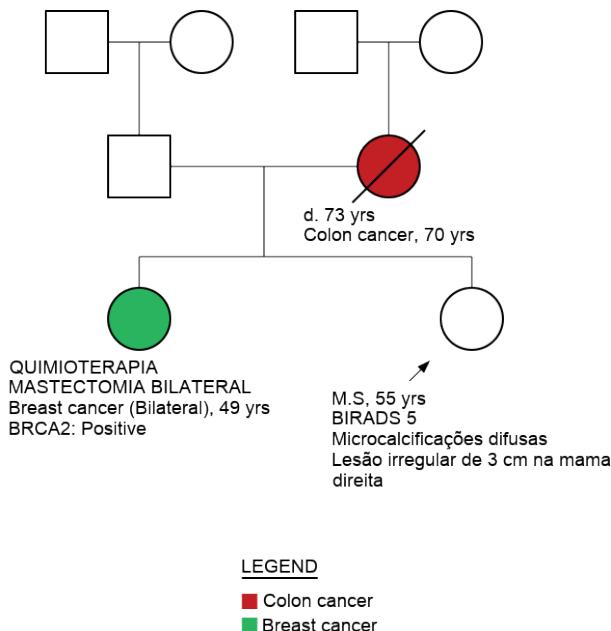


Figura 4: Heredograma da paciente M.S. Observa-se irmã diagnosticada com câncer de mama aos 49 anos e portadora da mutação germinativa *BRCA2* (círculo verde) e a mãe, diagnosticada com câncer de colônio aos 70 anos, falecendo aos 73 anos devido a complicações da doença (círculo vermelho cortado ao meio). 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.⁸

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*.⁹

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.⁹

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).⁹

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.⁹

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.⁹

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.⁹

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.⁹

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.¹⁰

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.¹⁰

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.¹⁰

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.¹⁰

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.¹⁰

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.¹¹

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.^{12, 13}

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
Critérios gerais	<ul style="list-style-type: none"> Indivíduos com qualquer parente de sangue com uma variante conhecida P/LP em um gene de suscetibilidade ao câncer 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 Uma variante P/LP identificada em testes genômicos tumorais que tem implicações clínicas se também for identificada na linhagem germinativa Para auxiliar na decisão sobre terapia sistêmica e cirúrgica 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 Indivíduo de ascendência Ashkenazi judaica sem fatores de risco adicionais Histórico pessoal de câncer endometrial seroso
Histórico familiar	<p>≥1 parente de sangue próximo com qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> câncer de mama aos ≤50 anos câncer de mama em homens câncer de ovário câncer de pâncreas câncer de próstata com metástases, ou grupo de risco alto ou muito alto <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>
Idade	≤50 anos
Indicações para tratamento	<ul style="list-style-type: none"> Para auxiliar nas decisões de tratamento sistêmico com inibidores de PARP para câncer de mama no contexto metastático Para auxiliar nas decisões de tratamento adjuvante com olaparibe para câncer de mama HER2-negativo de alto risco
Patologia/histologia	<ul style="list-style-type: none"> Câncer de mama triplo-negativo Múltiplos cânceres primários de mama (sincrônicos ou metacrônicos) Câncer de mama lobular com histórico pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso
Câncer de mama em homens	Presença
Ancestralidade	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, consequentemente, limita o acesso em regiões rurais e periféricas porque dificulta o acesso e a realização de tais exames.¹⁵

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.¹⁵

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*.¹⁵

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.¹³

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.^{12, 13}

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.^{12,13,16,17}

Existe também a possibilidade de realização da salpingo-ooftometomia 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%.¹⁸

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%.¹⁸

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-ooftorectomia, 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. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 01 mar. 2025.
5. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. 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. 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. 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. 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. Acesso em: 2 mar. 2025.
18. iPrevent. iPrevent Risk Evaluation [Internet]. Disponível em: <https://iprevent.net.au/>. Acesso em: 2 mar. 2025.