

# Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume I

Matheus Correia Casotti  
Luana Santos Louro  
Gabriel Mendonça Santana  
Thomas Erik Santos Louro  
Sumaya Sherrer Senna Caetano  
Vinicius Eduardo Daleprane  
Taissa dos Santos Uchiya  
Flávia de Paula  
Elizeu Fagundes de Carvalho  
Íluri Drumond Louro  
Débora Dummer Meira  
(organizadores)

  
Ano 2023



# Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume I

Matheus Correia Casotti  
Luana Santos Louro  
Gabriel Mendonça Santana  
Thomas Erik Santos Louro  
Sumaya Sherrer Senna Caetano  
Vinicius Eduardo Daleprane  
Taissa dos Santos Uchiya  
Flávia de Paula  
Elizeu Fagundes de Carvalho  
Íluri Drumond Louro  
Débora Dummer Meira  
(organizadores)

  
Ano 2023

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Arte da capa**

Débora Dummer Meira

Vinicius Eduardo Daleprane

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDPar  
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume I

**Diagramação:** Ellen Andressa Kubisty  
**Correção:** Soellen de Britto  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
B615	<p>Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume I / Organizadores Matheus Correia Casotti, Luana Santos Louro, Gabriel Mendonça Santana, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.</p> <p>Outros organizadores            Thomas Erik Santos Louro            Sumaya Scherrer Senna Caetano            Vinicius Eduardo Daleprane            Taissa dos Santos Uchiya            Flávia de Paula            Elizeu Fagundes de Carvalho            Lúri Drumond Louro            Débora Dummer Meira</p> <p>Formato: PDF            Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader            Modo de acesso: World Wide Web            Inclui bibliografia            ISBN 978-65-258-1988-4            DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.884230512">https://doi.org/10.22533/at.ed.884230512</a></p> <p>1. Oncologia. 2. Câncer. 3. Bioinformática. I. Casotti, Matheus Correia (Organizador). II. Louro, Luana Santos (Organizadora). III. Santana, Gabriel Mendonça (Organizador). IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 616.042</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

**Atena Editora**  
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
 Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



Este livro é fruto de um projeto de escrita científica realizado pelos alunos do curso de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo. Está diretamente relacionado à disciplina de Genética Médica, da qual deriva seu principal tema: a Oncogenética. De modo geral, a literatura define a Oncogenética como a especialidade que estuda a predisposição de indivíduos desenvolverem câncer a partir da análise de sua carga genética. Nesse sentido, não é muito dispendioso pensar nas aplicações médicas deste ramo das Ciências Biológicas - a Medicina ganha mais uma arma na luta contra esta terrível doença.

Dada esta breve introdução, cabe, agora, citar qual a ideia por trás deste livro e como ele se estrutura. De forma geral, seu propósito inicial é explorar ferramentas *online* e *softwares* que se propõem a, com base nas características de um indivíduo, estimar a probabilidade que ele possui de vir a desenvolver tumores malignos, apontando, muitas vezes, as possíveis mutações genéticas que eles carregam. Para tal, a cada capítulo, foram abordados casos clínicos fictícios de pacientes em diferentes contextos e histórias familiares, aplicando-se a cada um deles tais ferramentas. Ressalta-se que os resultados, discussão e conclusão dos casos foram desenvolvidos dentro da disciplina de Genética Médica pelos discentes e reflete a interpretação dos alunos acerca dos temas abordados.

Com isto em mente, podemos entender o objetivo final deste livro: fazer uma análise das ferramentas de predição de risco ao desenvolvimento de câncer, aplicando-as em um contexto prático e discutindo seus resultados com base na literatura atual acerca do tema. Dessa forma, esperamos que o leitor consiga, ao longo da leitura dos capítulos, compreender a relevância da Oncogenética para a Medicina atual, bem como conhecer e observar o funcionamento das ferramentas computacionais mais aplicadas ao tema atualmente. Por fim, desejamos, também, poder acender no leitor o desejo de explorar a ciência por trás desta obra, indo além dos conceitos e referências aqui já citados, que representam apenas uma pequena fração do verdadeiro universo que constitui a Genética Médica!

Este livro se propõe a analisar ferramentas de predição do risco de desenvolvimento de câncer disponíveis na internet, bem como aprimorar a escrita científica dos alunos nele envolvidos. Nele, foram explorados os *softwares* e os *sites*: *QCancer*, *Ask2Me*, *CaGene6* e *IBIS*. Tais ferramentas foram aplicadas em diferentes casos clínicos, incluindo cânceres gástricos, colorretais, de mama e de ovário. Após o uso das ferramentas para identificar a chance dos pacientes possuírem mutações genéticas, bem como as chances de desenvolverem tumores malignos no futuro, foi feita uma discussão acerca das doenças em questão, bem como medidas curativas e profiláticas que os pacientes podem realizar sob a ótica da literatura atual do tema.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer. Oncogenética. Risco. Softwares.

This book aims to analyze cancer risk prediction tools available on the internet and enhance the scientific writing skills of the students involved in it. The software and websites were explored: QCancer, Ask2Me, CaGene6, and IBIS. These tools have been applied to different clinical cases, including gastric, colorectal, breast, and ovarian cancers. After using the tools to identify the likelihood of patients having genetic mutations and the chances of developing malignant tumors in the future, a discussion was held regarding the respective diseases, as well as curative and preventive measures that patients can take, from the perspective of the current literature on the subject.

**KEYWORDS:** Cancer. Oncogenetics. Risk. Softwares.

**CAPÍTULO 1 ..... 1**

ANÁLISE DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL APLICADA A UM RELATO DE CASO

Ana Carolina de França Rocha  
 Luísa Gadioli Celante  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Nathalia Milanese Grechi Fernandes  
 Sumaya Scherrer Senna Caetano  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305121>

**CAPÍTULO 2 ..... 13**

CÂNCER COLORRETAL ASSOCIADO À VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE *MSH2* - ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Erick Zava  
 Alice Costa  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Lívyia Soares de Jesus Pereira  
 Sumaya Scherrer Senna Caetano  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305122>

**CAPÍTULO 3 .....24**

CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: ABORDANDO O ACONSELHAMENTO GENÉTICO A PARTIR DE UM RELATO DE CASO

Franthesco Wietchesky Oliveira da Silva  
 Gabriel Elias de Gois Santos Silva  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Talita Lopes Nunes  
 Sumaya Scherrer Senna Caetano  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305123>

**CAPÍTULO 4 .....36**

RISCO FAMILIAR PARA CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO A PARTIR DO GENE *CDH1* E ASPECTOS A SEREM ABORDADOS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO FAMILIAR

Magno Eduardo Barbosa Ferreira  
 Nicolás Martins de Menezes  
 Lívia Valle dos Santos Silveira

Nobi Sidje Simphorienne Agbo  
 Vinicius Eduardo Daleprane  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305124>

**CAPÍTULO 5 .....54**

**CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: UM RELATO DE CASO SOB PERSPECTIVA GENÉTICA DO *CDH1***


Rebeca Pessanha Paes Rangel  
 Yasmin Cardoso Nóbrega  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Ludmila Coelho Mendonça  
 Vinicius Eduardo Daleprane  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305125>

**CAPÍTULO 6 .....65**

**CÂNCER DE OVÁRIO: UM ESTUDO DE CASO COM BASE EM PREDISPOSIÇÕES, SINTOMATOLOGIA, DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO**

Karolaine Galvani Delpupo  
 Jaqueline Coelho da Silva  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Natalia dos Santos Scarpatti  
 Vinicius Eduardo Daleprane  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305126>

**CAPÍTULO 7 .....77**

**CÂNCER DE OVÁRIO, *BRCA1* E ACONSELHAMENTO GENÉTICO: CONDUTAS EM UM CASO CLÍNICO**

Igor de Paula Costa  
 João Zanon Gomes  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Rafael Torres Teixeira  
 Vinicius Eduardo Daleprane  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305127>

**CAPÍTULO 8 .....92****MUTAÇÃO NO GENE *BRCA2* E CHANCES DE DESENVOLVER CÂNCER DE MAMA PELA HISTÓRIA FAMILIAR**

Daiany Schmiedel dos Santos  
 Julia Gonçalves Queiroz  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Aline Ferreira de Jesus  
 Taissa dos Santos Uchiya  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305128>


**CAPÍTULO 9 ..... 102****UMA ABORDAGEM INTEGRADA DA SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS**

João Pedro dos Santos da Paixão  
 Mateus Lacerda de Souza  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Vinicius Eduardo Daleprane  
 Taissa dos Santos Uchiya  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8842305129>

**CAPÍTULO 10..... 124****CÂNCER DE OVÁRIO ASSOCIADO À MUTAÇÃO DO GENE *BRCA1*: RELATO DE CASO**


José Henrique Borges Bourguignon  
 Ana Luiza Rocha Faria  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Evelin Soeiro Santana  
 Gustavo Conde Moura Pereira  
 Taissa dos Santos Uchiya  
 Matheus Correia Casotti  
 Débora Dummer Meira  
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.88423051210>

**CAPÍTULO 11 ..... 139****CÂNCER DE MAMA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO ASSOCIADO A UM RELATO DE CASO**

Kevin Ferreira Leppaus  
 Júlia de Oliveira Machado  
 Lívia Valle dos Santos Silveira  
 Lucas Sathler Alves Silva

Taissa dos Santos Uchiya  
Matheus Correia Casotti  
Débora Dummer Meira  
Íuri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.88423051211>

**SOBRE OS AUTORES ..... 158**

**SOBRE OS ORGANIZADORES ..... 162**

# CAPÍTULO 1

## ANÁLISE DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL APLICADA A UM RELATO DE CASO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Ana Carolina de França Rocha**

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

### **Luísa Gadioli Celante**

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

### **Lívia Valle dos Santos Silveira**

**Nathalia Milanese Grechi Fernandes**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Iúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), relacionada com mutações no gene *APC*, caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos, tendendo a evoluir para câncer colorretal. **RELATO DE CASO:** homem, adotado, 40 anos, nega etilismo e tabagismo. Refere leve constipação. Diagnóstico clínico de PAF após colonoscopia atestar presença de milhares de pólipos colorretais. Tem uma filha de 8 anos com uma mulher normal para PAF. **RESULTADOS:** Cálculo do risco para mutações gênicas e para desenvolvimento de cânceres no probando e em sua filha com o auxílio de ferramentas digitais, como Qcancer e CaGene6. **DISCUSSÃO:** Nota-se a importância do teste genético - tanto para o paciente, quanto para os familiares -, uma vez que possibilitaria melhor acompanhamento e/ou intervenção cirúrgica. **CONCLUSÃO:** A partir do rastreamento frequente, a identificação da síndrome permite a conduta ideal, viabilizando o



tratamento antes do aparecimento de tumores malignos, aumentando as chances de sucesso terapêutico.

**PALAVRAS-CHAVE:** APC 1. Câncer colorretal 2. CCR 3. PAF 4. Polipose Adenomatosa Familiar 5.

## ANALYSIS OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS AND ITS ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER APPLIED TO A CASE REPORT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Familial Adenomatous Polyposis (FAP), related to mutations in the *APC* gene, is characterized by the development of hundreds to thousands of polyps, tending to evolve into colorectal cancer. **CASE REPORT:** Male, adopted, 40a, denies alcoholism and smoking. He reports mild constipation. Clinical diagnosis of FAP after colonoscopy showed thousands of colorectal polyps. Has an 8a daughter with a normal woman for FAP. **RESULTS:** Calculated risk for gene mutations and for developing cancers in the proband and his daughter using digital tools, such as Qcancer and CaGene6. **DISCUSSION:** The importance of genetic testing is noted - both for the patient and family members - as it would enable better monitoring and/or surgical intervention. **CONCLUSION:** Based on frequent screening, the identification of the syndrome allows the ideal conduct, enabling treatment before the appearance of malignant tumors, increasing the chances of therapeutic success. **KEYWORDS:** APC 1. Colorectal cancer 2. CRC 3. FAP 4. Familial Adenomatous Polyposis 5.

## INTRODUÇÃO

Este capítulo, com base em um relato de caso, abordará a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), a qual é uma síndrome genética caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de adenomas no reto e no cólon.<sup>1</sup>

A maioria dos pacientes com PAF tende a desenvolver câncer colorretal (CCR) se não identificados e tratados em fases iniciais da doença. Atualmente, o diagnóstico precoce e os tratamentos existentes culminaram na redução de desenvolvimento de cânceres nesses pacientes.<sup>1</sup> A PAF é uma doença que tem incidência ao nascimento de cerca de 1/8.300, manifesta-se igualmente em ambos os sexos e representa menos de 1% dos casos de câncer colorretal. Na União Européia, a prevalência foi estimada em 1/11.300-37.600.<sup>1</sup>

Essa síndrome é classificada, sobretudo, em PAF clássica e PAF atenuada (PAFA). A PAF clássica é herdada de forma autossômica dominante e resulta de uma mutação germinativa no gene da polipose adenomatosa (*APC*). A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) tem história familiar de pólipos colorretais e câncer. A PAFA é uma forma mais leve, em que há a presença de menos pólipos, sendo causada principalmente por mutações específicas em *APC*.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

M.N., homem, 40 anos, mede 1,78 metros de altura e pesa 72 kg, comparece ao consultório para mostrar laudo de colonoscopia com diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), sendo necessário o teste genético para ser conclusivo. A colonoscopia atestou a presença de milhares de pequenos pólipos adenomatosos, em torno de 1cm de diâmetro, na parede com direção de crescimento à luz intestinal, no cólon e reto. Menciona que é adotado e não tem conhecimento de qualquer outro familiar próximo com a mesma condição. Tem uma filha de 8 anos com uma mulher normal para PAF. O paciente não é tabagista ou etilista. O único sintoma mencionado é uma leve constipação.

## RESULTADOS

Para a análise do caso foram utilizadas ferramentas e softwares para calcular informações essenciais, principalmente relacionadas ao risco de desenvolvimento de cânceres. É importante ressaltar que os resultados obtidos por essas ferramentas podem não ser muito precisos, visto que o paciente em questão é adotado e não possui informações sobre sua família, o que interfere nos cálculos.

### QCancer

A ferramenta QCancer calcula o risco do paciente ter, atualmente, câncer ainda não diagnosticado, baseado em sintomas, histórico familiar e características pessoais. No caso deste paciente (Quadro 1), não há informações sobre histórico familiar e há poucas informações sobre características pessoais exigidas pelo site, então os resultados podem não possuir muita acurácia, visto que muitas informações necessárias foram deixadas em branco. Os dados existentes utilizados no site foram: idade, IMC, queixa de constipação, não tabagista e não etilista.<sup>2</sup>

Quadro 1. Análise do risco atual do probando ter câncer ainda não diagnosticado. Risco de 0,21% de desenvolvimento de qualquer câncer. Riscos de desenvolvimento de cânceres não especificados (outros), de sangue, colorretal, testicular, gastro-esofágico, pancreático e do trato renal.

Fonte: *QCancer*.<sup>2</sup>

<b>Câncer</b>	<b>Tipo</b>	<b>Risco</b>
Sem câncer		99.79%
Qualquer câncer		0.21%
	outro	0.11%
	sangue	0.04%
	colorretal	0.02%
	testicular	0.02%
	gastro-esofágico	0.01%
	pancreático	0.01%
	trato renal	0.01%
	pulmão	0%
	próstata	0%

## CaGene6

O aplicativo *CaGene6* permite o desenvolvimento de um heredograma familiar e permite calcular o risco de certo câncer para cada indivíduo da família. No caso deste paciente, não há muitas informações sobre o histórico familiar, mas foi possível calcular a probabilidade tanto dele quanto de sua filha de apresentarem mutações para genes específicos e calcular o risco de desenvolvimento de certos cânceres.<sup>3</sup>

Foram realizadas três análises:

1. Considerando um cenário em que o probando não apresenta câncer (Figura 1), o seu resultado seria:

CaGene6	Local	BayesMendel 2.0-813	R 2.15.2
<b>Mutation Probabilities</b>			
<b>BRCA1</b>		<b>MLH1</b>	
BRCAPRO	0,0007	MMRPRO	0,0006
<b>BRCA2</b>		<b>MSH2</b>	
BRCAPRO	0,0010	MMRPRO	0,0006
<b>Any BRCA</b>		<b>MSH6</b>	
BRCAPRO	0,0017	MMRPRO	0,0002
<b>p16</b>		<b>Any MMR</b>	
MELAPRO	0,0001	MMRPRO	0,0014
		<b>Pancreas Gene</b>	
		PANCPRO	0,0061
<b>Cancer Risks</b>			
	<u>5-Year</u>	<u>Lifetime</u>	
<b>Breast</b>			
Gail	NA	NA	
Chen	NA	NA	
Claus	NA	NA	
BRCAPRO	2.027.678.803.750.201.352.132.000		
<b>Ovarian</b>	NA	NA	
<b>Colorectal</b>	644.714.457.24.054.593.216.806.000		
<b>Endometrial</b>	NA	NA	
<b>Melanoma</b>	185.113.61814.169.957.777.227.000		
<b>Pancreas</b>	9.681.511.874.441.674.136.894.000		

Figura 1. Análise do probando em um cenário em que não possui cânceres. Probabilidade de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e gene do pâncreas, com maior probabilidade de mutações no gene do pâncreas, seguido de mutações em *BRCA2* e *BRCA1*. Risco de desenvolvimento de cânceres de mama (BRCAPRO), colorretal, melanoma e de pâncreas.

Fonte: CaGene6.<sup>3</sup>

- Considerando um cenário em que o probando apresenta CCR (Figura 2), o seu resultado seria:

CaGene6	Local	BayesMendel 2.0-813	R 2.15.2
<b>Mutation Probabilities</b>			
<b>BRCA1</b>		<b>MLH1</b>	
BRCAPRO	0,0007	MMRPRO	0,1044
<b>BRCA2</b>		<b>MSH2</b>	
BRCAPRO	0,0010	MMRPRO	0,1183
<b>Any BRCA</b>		<b>MSH6</b>	
BRCAPRO	0,0017	MMRPRO	0,0282
<b>p16</b>		<b>Any MMR</b>	
MELAPRO	0,0001	MMRPRO	0,2506
		<b>Pancreas Gene</b>	
		PANCPRO	0,0061
<b>Cancer Risks</b>			
	<u>5-Year</u>	<u>Lifetime</u>	
<b>Breast</b>			
Gail	NA	NA	
Chen	NA	NA	
Claus	NA	NA	
BRCAPRO	2.027.678.803.750.201.352.132.000		
<b>Ovarian</b>	NA	NA	
<b>Colorectal</b>	NA	NA	
<b>Endometrial</b>	NA	NA	
<b>Melanoma</b>	185.113.61814.169.957.777.227.000		
<b>Pancreas</b>	9.681.511.874.441.674.136.894.000		

Figura 2. Análise do probando em um cenário em que possui câncer colorretal. Probabilidade de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e gene do pâncreas, com maior probabilidade de mutações no gene *MSH2*, seguido de mutações em *MLH1* e *MSH6*. Risco de desenvolvimento de cânceres de mama (BRCAPRO), melanoma e de pâncreas.

Fonte: CaGene6.<sup>3</sup>

3. Considerando um cenário em que o probando apresenta CCR (Figura 3), o resultado de sua filha é:

CaGene6	Local	BayesMendel 2.0-813	R 2.15.2
<b>Mutation Probabilities</b>			
<b>BRCA1</b>		<b>MLH1</b>	
BRCA1PRO	0,0009	MMRPRO	0,0526
<b>BRCA2</b>		<b>MSH2</b>	
BRCA2PRO	0,0011	MMRPRO	0,0596
<b>Any BRCA</b>		<b>MSH6</b>	
BRCA1PRO	0,0020	MMRPRO	0,0143
<b>p16</b>		<b>Any MMR</b>	
MELAPRO	0,0002	MMRPRO	0,1263
		<b>Pancreas Gene</b>	
		PANCPRO	0,0064
<b>Cancer Risks</b>			
	<b>5-Year</b>	<b>Lifetime</b>	
<b>Breast</b>			
Gail	NA	NA	
Chen	NA	NA	
Claus	NA	NA	
BRCA1PRO	82.186.46;	990.707.569.711.002.000	
<b>Ovarian</b>	3.063.666.934.490.854.479.789.000		
<b>Colorectal</b>	15.637.10 <sup>7</sup> .844.482.493.310.971.000		
<b>Endometrial</b>	1.678.185.935.743.252.284.639.000		
<b>Melanoma</b>	288.679.81909.834.833.069.034.000		
<b>Pancreas</b>	172.558.1 <sup>8</sup> 807.431.882.061.042.000		

Figura 3. Análise da filha do probando em um cenário em que o pai possui câncer colorretal. Probabilidade de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e gene do pâncreas, com maior probabilidade de mutações no gene *MSH2*, seguido de mutações em *MLH1* e *MSH6*. Risco de desenvolvimento de cânceres de mama (BRCA1PRO), de ovário, colorretal, de endométrio, melanoma e de pâncreas.

Fonte: CaGene6.<sup>3</sup>

## DISCUSSÃO

### 1 | ASPECTOS DA DOENÇA

A PAF é uma síndrome genética caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no reto e no cólon, na qual a maioria dos pacientes possuem história familiar de pólipos colorretais e câncer, embora cerca de 30% dos afetados tenham mutações “de novo”, ou seja, que não constam em outros membros da família.<sup>1</sup>

Dentre os fatores de risco, encontram-se: história pessoal de PAF clássica ou PAFA, história familiar de PAF clássica ou PAFA com mutação familiar conhecida e não sendo afetado.<sup>4</sup>

A PAF pode resultar da mutação de alguns genes. No que se refere à PAF-1, há uma mutação heterozigótica no gene da polipose adenomatosa (*APC*) no braço longo do cromossomo 5 na banda q22 (5q22). As outras PAFs, todas por herança autossômica recessiva, ocorrem pelas seguintes mutações:<sup>5</sup>

- PAF2: mutação no gene *MUTYH* no cromossomo 1p34
- PAF3: mutação no gene *NTHL1* no cromossomo 16p13

- PAF4: mutação no gene *MSH3* no cromossomo 5q1

Diante das mutações genéticas, a PAF-1 se ramifica em PAF clássica, caracterizada por mutação germinativa de *APC* herdada como um traço autossômico dominante, bem como em PAFA, cuja mutação também se encontra no gene *APC*, porém é específica. Nesse sentido, destaca-se que o *APC* codifica uma proteína supressora de tumor clássica que regula em parte a degradação da Beta-catenina, cuja perda de função se relaciona à patogênese do câncer de cólon e do câncer esporádico, ocorrendo no estágio pré-adenoma.<sup>1</sup>

A análise mutacional do gene em questão indica que a maioria das mutações germinativas encontradas em pacientes com FAP são mutações sem sentido, levando à formação de uma proteína truncada, sendo que mais de 60% das mutações estão localizadas na região central da proteína que se relaciona a regulação negativa da Beta-catenina, indicando relevância na patogênese do CCR.<sup>1</sup>

A PAF clássica se distingue pela presença de centenas a milhares de pólipos colorretais de diferentes tamanhos que começam a se desenvolver geralmente no cólon distal durante a infância, podendo estar presentes em todo o cólon já na adolescência. Com o passar dos anos, ocorre hiperplasia e hipertrofia desses pólipos, de modo que, aos 35 anos, 95% dos pacientes possuem esses adenomas. Como o desenvolvimento do câncer costuma ocorrer após uma década do surgimento dos pólipos, os pacientes com PAF desenvolvem câncer colorretal majoritariamente entre 40 e 50 anos quando não é feita qualquer intervenção.<sup>1</sup>

Atualmente, o principal teste para a linhagem germinativa de *APC* é o sequenciamento direto do gene *APC*, embora existam outros testes genéticos, como a combinação de eletroforese em gel de conformação (CSGE) e teste de truncagem de proteína (PTT).<sup>1</sup>

Nesse sentido, é importante ressaltar que o período de realização de testes genéticos é um fator de estresse para os pacientes e seus familiares, visto que os resultados dos testes podem indicar síndromes relacionadas com o desenvolvimento de cânceres, que podem ser fatais. Tal situação pode causar alterações psicológicas como ansiedade e depressão, bem como discriminações socioeconômicas, haja vista que os exames podem ser de alto custo. Além disso, o resultado pode afetar a vida profissional e social do indivíduo.<sup>1</sup>

Além da mutação em *APC* resultando em PAF-1, pacientes com características clínicas de PAF também podem ter uma mutação germinativa no gene *MUTYH*, sendo classificados com PAF-2 ou com PAM (*MUTYH* Attenuated FAP). Esta mutação é de herança recessiva, havendo penetrância de aproximadamente 100%. O paciente com mutação em *MUTYH* tem predisposição hereditária principalmente para câncer de cólon, com o risco para desenvolvimento de CCR sutilmente maior para os indivíduos com mutações heterozigóticas. No caso de um paciente com PAM sem CCR, quando é feita frequentemente a triagem colorretal e do trato gastrointestinal superior a chance de desenvolver carcinoma é pequena e o prognóstico será comparável ao de uma população saudável.<sup>1</sup>

## 2 I CRITÉRIOS DE TESTAGEM, VIGILÂNCIA E TRATAMENTO

Em relação aos critérios de testagem para polipose adenomatosa, os principais são: histórico pessoal de 20 adenomas ou mais, conhecimento de variante patogênica de polipose adenomatosa na família e hipertrofia congênita multifocal/bilateral do epitélio pigmentar da retina (CHRPE). O teste também é considerado quando há história pessoal de 10 a 19 adenomas cumulativos, tumor desmoide, hepatoblastoma, variante cribriforme-morular de câncer papilar de tireoide, CHRPE unilateral e critérios individuais para síndrome da polipose serrilhada (SPS) com pelo menos alguns adenomas.<sup>4</sup>

Atendendo a pelo menos um desses critérios, é recomendada a testagem para variantes patogênicas familiares. Dentre essas variantes, as principais são do gene *APC*, associado à PAF, e do gene *MUTYH*, relacionado a PAM (polipose associada a *MUTYH*). Caso positivo para a variante familiar patogênica do gene *APC*, há necessidade de diferenciar entre PAF clássica e PAFA (polipose adenomatosa familiar atenuada).<sup>4</sup>

Os principais sinais da PAFA incluem presença de 10 a 100 adenomas cumulativos (média de 30 pólipos), com distribuição frequente de pólipos no lado direito, adenomas e cânceres em idade superior a 50 anos, com achados preferencialmente no trato gastrointestinal superior. Além disso, há risco de câncer de tireoide e duodenal, enquanto outras manifestações extraintestinais, como CHRPE, são incomuns.<sup>4,6,7</sup>

Já a PAF clássica é caracterizada por presença de 100 ou mais adenomas cumulativos (suficiente para suspeita clínica de PAF) até 35-40 anos ou menos pólipos em pessoas jovens. Além disso, há risco aumentado para meduloblastoma, carcinoma papilar de tireoide, hepatoblastoma, câncer pancreático, câncer gástrico, câncer duodenal e outros indicativos extraintestinais como CHRPE, osteomas e odontomas.<sup>4,6,7</sup>

O histórico familiar de PAF clássica ou de variante patogênica conhecida na família é suficiente para a recomendação de testagem genética para o gene *APC* e acompanhamento de vigilância. Em caso de resultado positivo para a variante, o acompanhamento é feito por meio de colonoscopia de alta qualidade a cada 12 meses, com início aos 10-15 anos de idade. Se não forem achados adenomas até os 15 anos, o intervalo de realização do exame de acompanhamento pode ser aumentado, com base no julgamento médico. Se forem achados adenomas no cólon ou colorretais, deve-se seguir o critério de tratamento para PAF clássica, que é a realização de proctocolectomia ou colectomia. Em indivíduos menores de 18 anos, o tempo de realização da intervenção cirúrgica por aparecimento de pólipos não é bem definido, por ser uma ocorrência rara. Já indivíduos com mais de 18 anos, histórico familiar e/ou pessoal de variante patogênica do gene *APC* e presença de adenomas, o tratamento é sempre recomendado, com indicação para ser realizado o quanto antes. Em casos de poucos pólipos, o tempo da intervenção cirúrgica pode ser individualizado, mantendo o acompanhamento anual por colonoscopia.<sup>4</sup>

Após o tratamento, é necessária a realização de vigilância de acordo com o tipo de

cirurgia realizada:<sup>4</sup>

1. Colectomia abdominal total com anastomose ileorretal (TAC/IRA): avaliação endoscópica do reto a cada 6-12 meses.
2. Proctocolectomia total com anastomose ileo-anal por bolsa (TPC/IPAA): avaliações endoscópicas da bolsa ileal e do manguito retal anualmente, com a frequência de vigilância encurtada para 6 meses em caso de pólipos grandes.
3. Proctocolectomia total com ileostomia final (TPC/EI): acompanhamento anual por ileoscopia, com inspeção do estoma.

### 3 | ESTADIAMENTO

A partir de achados de colonoscopias é possível realizar o estadiamento dos cânceres de cólon e de reto.<sup>8</sup>

#### A. Cólon (Quadro 2):

Quadro 2. Estadiamento e descrição de pólipos no cólon. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*<sup>8</sup>

ESTÁGIO:	DESCRIÇÃO DOS PÓLIPOS:
0	<20 pólipos, todos <5mm
1	20-200 pólipos, maioria <5mm, nenhum >1cm
2	200-500 pólipos, menos que 10 pólipos >1cm
3	500-1000 pólipos ou qualquer número se 10-50 pólipos >1cm e suscetíveis à polipectomia completa
4	Mais que 1000 pólipos e/ou pólipos crescidos em confluência e não suscetíveis a polipectomia simples; qualquer câncer invasivo

#### B. Reto (Quadro 3):

Quadro 3. Estadiamento e descrição de pólipos no reto. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*<sup>8</sup>

ESTÁGIO:	DESCRIÇÃO DOS PÓLIPOS:
0	0-10 pólipos, todos <5mm
1	10-25 pólipos
2	200-500 pólipos, qualquer um >1cm é suscetível a remoção completa
3	>25 pólipos suscetíveis à remoção completa, ou qualquer remoção incompleta de pólipos séssil, ou qualquer evidência de HGD (High-Grade Dysplasia), mesmo se completamente excisados
4	>25 pólipos não suscetíveis a remoção, ou qualquer excisão de pólipos séssil demonstrando HGD; qualquer câncer invasivo



## 4 | ASSOCIAÇÃO ENTRE GENERALIDADES DA PAF E O RELATO DE CASO

O heredograma do paciente M.N. (Figura 5) evidencia a escassez de informações familiares para basear a análise ideal do probando.<sup>9</sup>

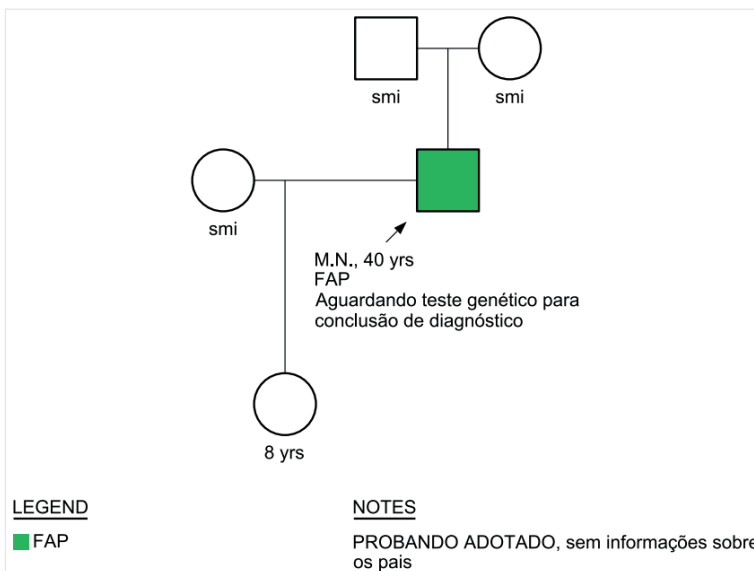


Figura 5. Heredograma do probando do relato de caso. O probando é o indivíduo apontado pela seta, que está verde pois apresenta PAF. smi: sem mais informações.

Fonte: Editor - Invitae Family History Tool.<sup>9</sup>

O paciente M.N. apresentava as seguintes características clínicas: 40 anos de idade, colonoscopia com presença de milhares de pequenos pólipos em torno de 1 cm de diâmetro e leve constipação. Diante disso, apesar da ausência de histórico familiar, concluiu-se que o diagnóstico do probando é PAF clássica com necessidade de teste genético para confirmação. Com base nos dados fornecidos, esse paciente estaria classificado no estágio 4 quanto à câncer de cólon e estágio de câncer de reto inconclusivo. A conduta adequada seria a recomendação de intervenção cirúrgica, principalmente TPC/IPAA, que é a mais indicada para a versão clássica da PAF. Além disso, mostra-se necessária a testagem da filha e, se positivo, o início de seu acompanhamento anual por meio de colonoscopia ao completar 10 anos.<sup>4, 10</sup>

A partir dos resultados do site Qcancer, o paciente apresenta risco de 0,21% de ter algum câncer ainda não diagnosticado. Uma pessoa típica, sem qualquer sintoma, doença prévia ou histórico familiar tem um risco de 0,15% de ter um câncer ainda não diagnosticado. Então, o risco relativo desse paciente é de 1,4, indicando que o paciente em questão tem 1,4 mais chances de ter um câncer ainda não diagnosticado do que uma pessoa típica. Especificamente em relação ao CCR, o risco seria de 0,02% de ter ainda não diagnosticado.<sup>2</sup>

Analisando as informações do aplicativo CaGene6, calculou-se o risco de certo câncer para cada indivíduo da família em diferentes situações. Observando a figura 1, o paciente apresentaria risco de desenvolvimento de câncer de mama, CCR, melanoma e câncer de pâncreas. Já na figura 2, em que o paciente já teria CCR, ele ainda apresentaria risco de desenvolvimento de câncer de mama, melanoma e câncer de pâncreas. Comparando-se as figuras 1 e 2, nota-se que as probabilidades de mutação dos genes *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* aumentam na situação em que o paciente apresenta câncer colorretal. A partir da análise de risco da filha do probando na figura 3, observa-se que ela apresenta risco de desenvolver cânceres de mama, de ovário, colorretal, de endométrio, de pâncreas e melanoma, com maior probabilidade de mutação em *MSH2*.<sup>3</sup>

## CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, conclui-se que a PAF é uma síndrome genética familiar com elevado índice de desenvolvimento de cânceres, sobretudo colorretal, com necessidade de rastreio frequente, de modo a permitir o tratamento antes do aparecimento de tumores malignos. O relato de caso apresentado se enquadra no tipo clássico de PAF, devido às características dos pólipos - milhares de pequenos pólipos colorretais em torno de 1 cm de diâmetro - e da idade do probando - 40 anos. Assim, a conduta adequada para esse caso seria a recomendação de intervenção cirúrgica, principalmente TPC/IPAA.

Além disso, mostra-se necessária a testagem da filha e, se positivo, o início de seu acompanhamento anual por meio de colonoscopia ao completar 10 anos. Dessa forma, nota-se a importância do conhecimento das diferentes síndromes genéticas familiares, o qual possibilita a identificação específica da síndrome. Isso permite a escolha da conduta ideal para o probando em questão, incluindo tratamento e acompanhamento adequados, o que intensifica a chance de sucesso terapêutico diante de medicina individualizada.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflitos de interesses na produção deste capítulo.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet journal of rare diseases [Internet]. 2009;4(22):22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>

2. Qcancer(male) [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
3. CaGene6. Get the software safely and easily. [Internet]. Software Informer. 2020 [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://cagene6.software.informer.com/>
4. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)
5. Entry - #175100 - FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1; FAP1 - OMIM [Internet]. [www.omim.org](http://www.omim.org). Available from: <https://www.omim.org/entry/175100?search=FAMILIAL%20ADENOMATOUS%20POLYPOSIS&highlight=adenomatous%20familiar%20polyposis>
6. Rossi BM, Pinho M de SL, Nakagawa WT, Johnson LFP, Lopes A. Tumores colorretais hereditários. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 1998 Aug;25(4):271–80.
7. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/show.php>
8. Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 3];84(1):115-125.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769407/>
9. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com). [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
10. Coutinho JRH. Respostas do teste de auto-avaliação. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2007 Jun;27(2):245–5.

# CÂNCER COLORRETAL ASSOCIADO À VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE *MSH2* - ACONSELHAMENTO GENÉTICO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Erick Zava**

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

### **Alice Costa**

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

### **Lívia Valle dos Santos Silveira**

### **Lívia Soares de Jesus Pereira**

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

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Iúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer colorretal (CCR) é o câncer de trato gastrointestinal mais comum e o terceiro maior em números de óbitos no mundo todo. **RELATO DE CASO:** Homem, 25 anos. Histórico familiar de câncer colorretal e variante patogênica no gene *MSH2*. **RESULTADOS:** Paciente possui mutação no gene *MSH2* e histórico familiar positivo para câncer colorretal. Cálculos demonstram que, em comparação com indivíduos não portadores dessa mutação, o paciente terá 23,34% de chance de risco a mais para desenvolver CCR aos 50 anos de idade. **DISCUSSÃO:** Apresentação dos multifatores desencadeantes de CCR. Sintomatologia e tipos de tratamentos. Principais síndromes relacionadas com o CCR. Os métodos de diagnóstico e abordagens em relação ao paciente e sua família. **CONCLUSÃO:** O câncer colorretal é marcado por diversas sequelas físicas e, principalmente, emocionais. A abordagem associada entre exames

clínicos, laboratoriais e genéticos são fundamentais para um rastreamento precoce e melhor tratamento do paciente e familiares.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer colorretal 1. Fatores de risco 2. Genética 3. Mutação 4. *MSH2* 5.

## COLORECTAL CANCER ASSOCIATED WITH PATHOGENIC VARIANT IN THE *MSH2* GENE - GENETIC COUNSELING

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Colorectal cancer (CRC) is the most common cancer of the gastrointestinal tract and the third largest in number of deaths worldwide. **CASE REPORT:** Male, 25 years. Family history of colorectal cancer and pathogenic variant in the *MSH2* gene. **RESULTS:** The patient has a mutation in the *MSH2* gene and a positive family history for colorectal cancer. Calculations show that, compared to individuals who do not carry this mutation, the patient will have a 23.34% higher risk of developing CRC at 50 years of age. **DISCUSSION:** Presentation of the multifactors triggering RCC. Symptomatology and types of treatments. Main syndromes related to CRC. Diagnostic methods and approaches in relation to the patient and his family. **CONCLUSION:** Colorectal cancer is marked by several physical and, mainly, emotional sequelae. The associated approach between clinical, laboratory and genetic tests are fundamental for early screening and better treatment of the patient and family.

**KEYWORDS:** Colorectal cancer 1. Risk factors 2. Genetics 3. Mutation 4. *MSH2* 5

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o câncer de trato gastrointestinal mais comum e a terceira maior causa de mortalidade relacionada ao câncer no mundo.<sup>1</sup> Anualmente, estima-se que a incidência de CCR é de 1,36 milhão de casos novos globalmente.<sup>2</sup> A literatura estabelece que a incidência de CCR aumenta significativamente após a 5ª década de vida e prossegue aumentando com o envelhecimento, sendo a faixa dos 50 anos a mais tradicional para o início de rastreamento para CCR<sup>1,2</sup>. A maioria dos pacientes portadores de CCR possuem a doença de forma esporádica, enquanto um pequeno grupo apresenta mutações genéticas e hereditárias, como ocorre em indivíduos portadores de mutações no gene *MSH2*. O atraso no diagnóstico é um dos principais motivos para agravamento do CCR e sua alta taxa de mortalidade. Nesse sentido, é importante providenciar exames genéticos e traçar uma conduta apropriada para cada paciente, buscando seu bem-estar e o rastreamento de outros casos na família em caso de positivo para alguma síndrome genética.<sup>1, 2</sup>

## RELATO DE CASO

A.L., homem, 25 anos, mede 1,77 metros de altura e pesa 90 kg, comparece ao consultório para aconselhamento genético. Relata possuir histórico familiar curto de tumores colorretais: mãe já falecida (aos 55 anos) com diagnóstico de câncer de cólon aos 51 anos, e tio materno ainda vivo (com 57 anos), diagnosticado com câncer de cólon

aos 48 anos. Afirma que realizou painel genético para câncer colorretal, acusando variante patogênica no gene *MSH2*, a mesma mutação carregada por sua irmã (32 anos). Além desta, possui um irmão com 18 anos de idade. O paciente é tabagista (mais de 10 cigarros ao dia) e ingere bebidas alcoólicas ocasionalmente.

## RESULTADOS

Por meio das informações contidas no relato de caso foi possível formular o heredograma familiar do paciente A.L. (Figura 1) e calcular os possíveis riscos que esse indivíduo possui através de diferentes plataformas (Figuras 2 e 3), em virtude de seu histórico familiar, painel genético e hábitos de vida. Além disso, foi analisado o risco do paciente desenvolver câncer nos próximos 10 anos (Quadro 1).

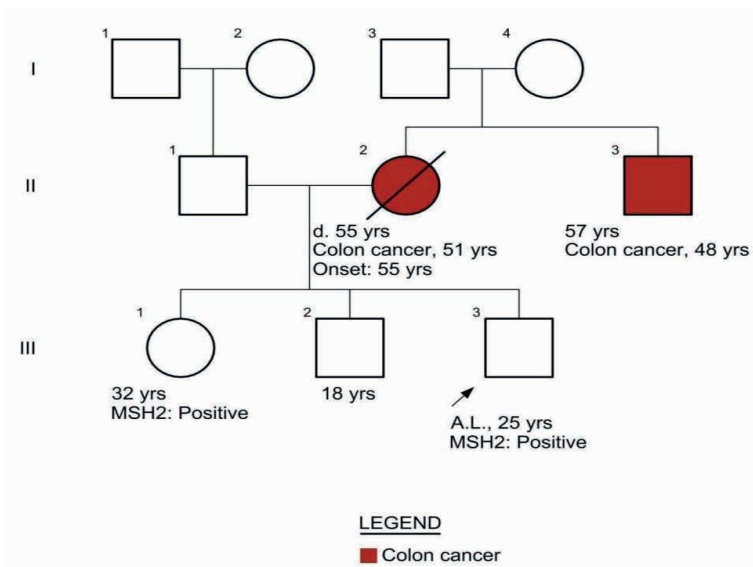


Figura 1. Heredograma do paciente A.L. Heredograma com os membros da família, com presença de história familiar positiva para câncer colorretal e de mutação do gene *MSH2*. Indivíduos destacados em vermelho desenvolveram câncer de cólon. Já os indivíduos 1 e 3 da geração III testaram positivo para *MSH2*.

Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE.<sup>12</sup>

Quadro 1. Risco do indivíduo A.L. para desenvolver câncer nos próximos 10 anos. Quadro correlacionando o risco do indivíduo A.L. desenvolver diferentes tipos de câncer nos próximos 10 anos em função de seu histórico familiar e pessoal. Nessa plataforma o heredograma e o histórico familiar não foram contemplados no algoritmo, por isso o resultado é menor do que nas demais fontes.

Fonte: Plataforma Qcancer.<sup>13</sup>

blood	0.1%
colorectal	0.1%
lung	0%
gastro-oesophageal	0%
oral	0%
pancreatic	0%
prostate	0%
renal	0%

A imagem abaixo (Figura 2) mostra o risco para um homem de 25 anos e portador do gene *MSH2* desenvolver câncer até os 85 anos.

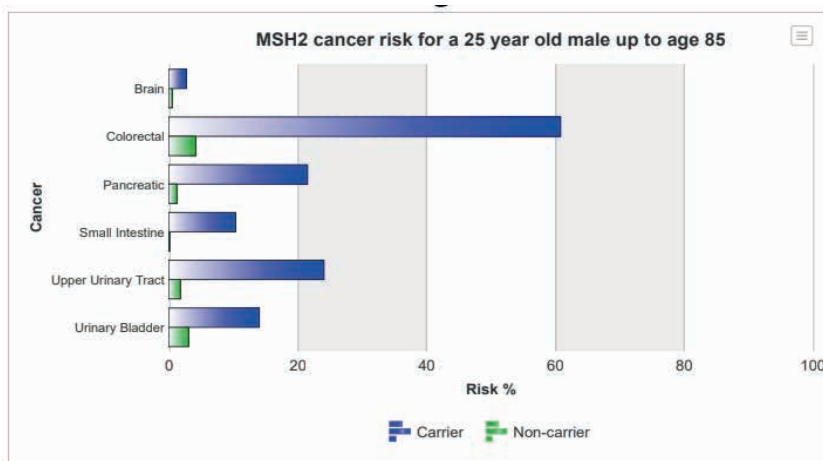


Figura 2. Gráfico ilustrando a chance de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer até os 85 anos, em indivíduo de 25 anos portador (azul) ou não portador (verde) da variante patogênica *MSH2*.

Fonte: Plataforma Ask2Me.<sup>14</sup>

As variantes patogênicas no gene *MSH2*, embora com dados insuficientes para produzir uma estimativa de risco, também estão associadas aos seguintes cânceres:

gástrico, hepatobiliar, rim, próstata, carcinoma sebáceo, uréter. Variantes patogênicas no *MSH2* também estão associadas às seguintes doenças benignas: ceratoacantoma, adenoma sebáceo. O produto proteico de *MSH2* forma heterodímeros com *MSH3* e *MSH6*, que ajudam a reparar os erros de replicação do DNA. A perda da função de *MSH2* aumenta o risco de formação de tumor. Abaixo (Figura 3) (Quadro 2), pode-se observar o risco de câncer colorretal aumentando consideravelmente a partir dos 25 anos de idade em portadores da mutação em comparação aos não portadores. Outros genes com os quais o *MSH2* interage incluem: *ATM*, *ATR*, *BLM*, *BRCA1*, *EXO1*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH6*, *NBS1*, *PMS2*, *RAD50*, *SLX4/BTBD12*, *SMARCAD1*. Variantes patogênicas bialélicas no *MSH2* também são responsáveis pela Síndrome da Deficiência de Reparo de Incompatibilidade Constitucional (CMMR-D), que apresenta herança autossômica recessiva.<sup>3</sup> Além disso, foi calculado o risco para um homem de 25 anos portador de *MSH2* desenvolver CCR até os 85 anos (Quadro 2).

Risco para um homem de 25 anos portador de *MSH2* desenvolver CCR até os 85 anos (Figura 3).

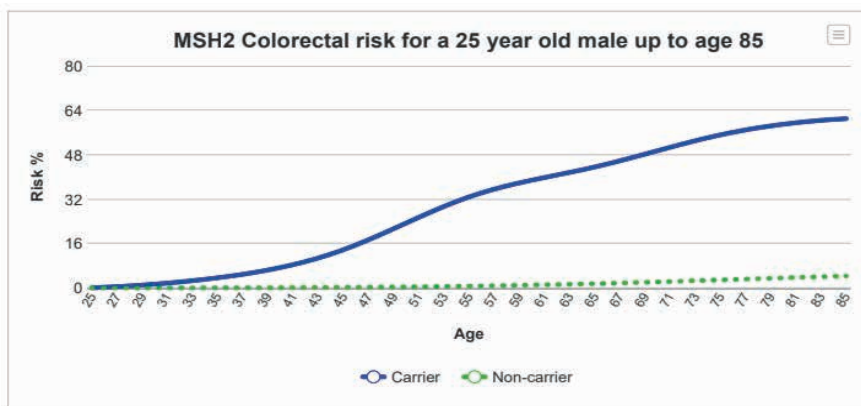


Figura 3. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo masculino desenvolver cancer colorretal em função do gene *MSH2* ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.<sup>14</sup>



Quadro 2. Quadro ilustrando o risco de um indivíduo do sexo masculino desenvolver cancer colorretal em função do gene *MSH2* ao longo dos anos quando comparado a um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.<sup>1</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	1.34	0.01
35	3.63	0.04
40	7.33	0.08
45	13.73	0.17
50	23.34	0.34
55	32.73	0.64
60	38.79	1.01
65	43.54	1.5
70	49.4	2.13
75	55.09	2.86
80	58.92	3.59
85	60.93	4.24

## DISCUSSÃO

O câncer colorretal é uma doença que se apresenta com caráter multifatorial, sendo resultado de hábitos de vida, fatores ambientais e genéticos. No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais frequente entre mulheres e o terceiro entre homens. Apesar dessa alta incidência no país, o Sistema único de saúde ainda não possui um programa específico para rastreamento dos pacientes assintomáticos.<sup>2</sup> Basicamente todos os casos esporádicos de CCR possuem adenomas como lesões precursoras, assintomáticos na maioria dos casos, podendo ser diagnosticados pelos exames de rastreamento.<sup>2</sup> Os adenomas podem evoluir para carcinoma. É comum os pacientes estarem sintomáticos ao receber o diagnóstico positivo.<sup>2</sup> Os sintomas mais comuns para a CCR incluem dores abdominais, seguido de emagrecimento, alterações de hábito intestinal, hematoquezia e anemia.<sup>1,2</sup> Em relação ao estadiamento, pacientes com idade inferior a 50 anos apresentam concentração de casos mais graves, estadiados em EC III e EC IV.<sup>2</sup> Nos pacientes com idade superior a 50 anos, é mais comum encontrar concentração de casos em estadiamento EC II e EC IV.<sup>2</sup>

O tratamento para CCR consiste na combinação de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e cirurgia. O tratamento administrado antes da cirurgia curativa é denominado terapia neoadjuvante, que consiste em RT e QT visando a redução do tamanho do tumor.<sup>1</sup> O tratamento cirúrgico pode tanto promover a completa remoção do tumor primário, órgãos,

estruturas comprometidas e metástases indicadas como também ser uma medida paliativa, aliviando ou reduzindo os sintomas em pacientes já em estágios sem perspectiva de cura. A abordagem operatória deve ser realizada com uma excisão do segmento acometido, com amplas margens de segurança, além de incluir os linfáticos regionais e suprimento vascular. Ademais, realiza-se uma segunda terapia após a cirurgia de ressecção tumoral, denominada terapia adjuvante, buscando exterminar possíveis micrometástases remanescentes. Desse modo, há uma redução nas recidivas e aumenta-se o potencial de cura do tumor.<sup>1</sup>

O surgimento de pólipos adenomatosos ocorre em aproximadamente 75% de maneira esporádica, nos demais casos se relacionam a condições hereditárias como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF); o Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC), também denominada síndrome de Lynch; a Síndrome do Adenoma Plano; Polipose Juvenil Familiar e Síndrome de Peutz-Jeghers.<sup>1</sup> Dentre os fatores de risco para CCR, destacam-se: obesidade visceral, tabagismo, alimentação rica em carnes, gorduras animais, carboidratos refinados e produtos industrializados. Logo, fatores como a atividade física e a manutenção de um peso adequado podem diminuir o risco de desenvolver a doença.<sup>1,4</sup> Dentre as relações de hereditariedade, algumas síndromes mais comuns podem ser destacadas.

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante, responsável por cerca de 1% de todos os cânceres colorretais, nos quais os pacientes desenvolvem centenas de adenomas no cólon e reto. A causa genética da PAF é a mutação do gene *adenomatous polyposis coli (APC)*, localizado no cromossomo *5q21*. Pacientes com PAF enfrentam câncer colorretal inevitável, geralmente por volta dos 40 anos, caso se recusem a realizar a colectomia preventiva. Além de adenomas, os pacientes com PAF podem desenvolver outros cânceres, como câncer de tireoide, duodeno, pâncreas ou hepatoblastoma.<sup>1,5</sup> O Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC) ou síndrome de Lynch é uma condição autossômica dominante causada pela mutação em um dos genes responsáveis pelo reparo do DNA (*hMSH2*; *hMLH1*; *hPMS1* e *hPMS2*; *MSH6*).<sup>1,5,10</sup>

Nesses indivíduos, o câncer se desenvolve na faixa dos 40 anos. Além do câncer colorretal, os pacientes e seus familiares correm o risco de uma ampla variedade de outros tipos de câncer tais como adenocarcinoma endometrial, gástrico, de intestino delgado, hepatobiliar e ovariano. Indivíduos com uma mutação no gene *HNPCC* têm um risco de aproximadamente 80% ao longo da vida de desenvolver câncer de cólon ou reto.<sup>1,5</sup>

A Polipose Juvenil Familiar é uma afecção rara e faz parte do grupo das poliposes hamartomatosas familiares (PHF).<sup>6</sup> É uma síndrome autossômica dominante que pode ser desencadeada por mutações no gene *SMAD4/DPC4*. Caracteriza-se pelo aparecimento de 10 ou mais pólipos hamartomatosos (juvenis) no trato gastrointestinal, predominando no cólon. Costuma manifestar-se entre 4 e 14 anos de idade. Alguns pólipos adquirem focos adenomatosos apesar da natureza hamartomatosa das lesões com chance de tornarem-se malignos. As polipectomias seriadas por via colonoscópica permitem a remoção de pólipos

evitando-se lesões adenomatosas ou displásicas, bem como reduzir os sintomas clínicos. O tratamento por via cirúrgica é agressivo, feito por colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal se o reto estiver muito acometido.<sup>6</sup>

Por fim, a Síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença autossômica dominante caracterizada por polipose hamartomatosa do trato gastrointestinal, associada à pigmentação melânica cutâneo-mucosa.<sup>7</sup> Provavelmente ocorre devido a uma mutação do gene *STK11 (LKB1)* no Cromossomo 19, que representa um gene que suprime o aparecimento de câncer. O tratamento cirúrgico é indicado principalmente para os casos de obstrução, sangramento e intussuscepção. O ideal é que estes procedimentos sejam conservadores (polipectomias ou ressecções segmentares), buscando não comprometer ainda mais o estado nutricional desses indivíduos.<sup>7</sup>

Com o grande desenvolvimento tecnológico nos últimos 20 anos, a capacidade de identificar as alterações genéticas específicas que causam ou predispõem a doenças aumentou consideravelmente.<sup>8</sup> Em primeira análise, esses avanços na pesquisa contribuíram muito para o melhor entendimento dos mecanismos básicos que causam doenças, porém à medida que estão sendo incorporados à prática clínica promovem uma verdadeira revolução na maneira como praticamos a medicina moderna.<sup>8</sup>

Assim, a incorporação das tecnologias de diagnóstico genético na prática clínica mostra-se benéfica, possibilitando o diagnóstico mais específico de várias doenças. No entanto, como acontece com a incorporação de qualquer nova tecnologia médica, a ampla disponibilidade de testes genéticos também criou dúvidas, dificuldades e dilemas médicos e éticos.<sup>8</sup> Os benefícios dos testes devem sempre superar os riscos oferecidos. A identificação de mutações pode levar a intervenções com grande impacto na qualidade de vida do paciente. Desta forma, mutações de significado incerto ou desconhecido na gênese do câncer devem ser interpretadas com cautela, testes negativos são considerados “não informativos” e não são definitivos para a ausência de risco. Com isso, um resultado negativo não pode desmotivar o paciente a seguir estratégias de rastreamento populacionais. Inúmeras mutações não são conhecidas e esforços devem ser continuamente estimulados para o desenvolvimento de novos estudos sobre a biologia molecular das neoplasias.<sup>8</sup>

O teste deve ser sempre voluntário. Recomenda-se fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido, após explicação detalhada dos objetivos e possíveis consequências da testagem.<sup>9</sup> O documento deve conter informações sobre o propósito da realização do teste, possibilidades de resultados negativos, positivos, de significado incerto, considerações financeiras, aspectos psicológicos, confidencialidade, e ainda informar sobre alternativas possíveis à testagem genética.<sup>9</sup>

A análise dos resultados do teste, por se tratar de uma interpretação complexa, deve incluir uma reavaliação personalizada levando em conta a história pessoal, familiar, exame físico e exames complementares do paciente. Deve-se revelar o resultado ao paciente com o teste já interpretado, explicando o significado dos achados, as limitações

do teste, e o impacto médico e psicológico sobre os indivíduos em questão. Da mesma forma, os indivíduos portadores de síndromes de câncer hereditário devem ser estimulados a comunicar familiares sobre o resultado e o possível risco para o desenvolvimento do câncer hereditário. Dentro de uma mesma família, os indivíduos devem ter autonomia para decidir se desejam ou não realizar a investigação. Entretanto, indivíduos que não desejam realizar teste mas apresentam risco potencialmente elevado, devem ser encarados como tal frente às decisões terapêuticas. Por ser uma área nova dentro da medicina e sem muitas respostas, o impacto social associado a um resultado de um teste genético ainda não está bem definido. A possível discriminação associada a uma mutação genética está em discussão e ainda não é regulamentada. Exemplo disso é a consequência de um resultado na aquisição de um plano de saúde ou seguro de vida por parte do paciente acometido<sup>9</sup>. Desta forma, o resultado de um teste genético deve ser sempre confidencial e discutido somente com o indivíduo em questão.<sup>9</sup>

Em casos de histórico familiar consistente e diagnóstico da Síndrome de Lynch, como é o caso do paciente abordado neste capítulo, é essencial a realização de métodos de rastreamento o mais precocemente possível, sendo recomendada a realização de colonoscopia de vigilância a cada 1 a 2 anos a partir dos 20-25 anos ou 10 anos mais jovem do que o caso mais precoce na família.<sup>10</sup> Além do método citado, é imprescindível a realização de teste imunohistoquímico para verificação das mutações presentes, visto que é a primeira frente de investigação da doença.<sup>10</sup>

Graças aos avanços das pesquisas a respeito de como prevenir CCR em pessoas com a Síndrome de Lynch, sabe-se hoje que o uso de aspirina 600 mg/dia de forma profilática pode reduzir o risco de desenvolver adenomas.<sup>11, 12</sup>

Além do rastreamento para CCR, pacientes que possuem a síndrome de Lynch devem fazer triagem contínua para outros tipos de câncer, como o de rim e os de endométrio e ovário nas mulheres. Essa triagem deve ser realizada por meio de aspiração endometrial ou ultrassonografia transvaginal anuais em casos de câncer de endométrio -este servindo para o de ovário também- e dosagem anual dos níveis séricos de CA 125 para detectar o câncer de ovário. Ademais, histerectomia e ooforectomia profiláticas também são opções. Já para o câncer renal, a urinálise pode ser utilizada para o monitoramento.<sup>10</sup>

Devido a importância gênica/familiar da síndrome de Lynch, parentes de primeiro grau dos pacientes com essa condição devem fazer testes genéticos para saber se possuem essa síndrome também. Se nenhum teste genético for feito, é de grande importância a realização de colonoscopia a cada 1 a 2 anos a partir dos 20 anos, e anualmente depois dos 40 anos. Outrossim, os parentes de 1º grau do sexo feminino devem ser examinados anualmente a procura de câncer endometrial e ovariano.<sup>10, 11</sup>

## CONCLUSÃO

O câncer colorretal, em especial os causados pela Síndrome de Lynch, como relatado neste estudo, são marcados por diversas sequelas físicas e, principalmente, emocionais. Sobre estas podemos destacar os casos de famílias que são assoladas e até mesmo perdem seus entes queridos, podendo destacar a morte da mãe do paciente em estudo, por conta dessa enfermidade.

Além disso, o fato dessa síndrome não causar somente CCR faz com que os pacientes com essa condição tenham sempre atenção redobrada com diversos outros tipos de câncer, em destaque o de rim, ovário e endométrio. Outro cuidado especial a ser tomado é referente aos parentes, principalmente os de primeiro grau, de pacientes com a enfermidade; sendo aconselhado a realização de testes genéticos e/ou colonoscopia regulares para a detecção de possíveis adenomas.

Por fim, a doença abordada nesse estudo ainda possui poucas informações de como serem evitadas efetivamente, mas estudos em andamento demonstram avanços em relação a ações profiláticas, como o uso de aspirinas.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Célio E, Casimiro N, Do M, Lopes Casimiro S, Felipe, Barbosa O, et al. COLORRETAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA [Internet]. Available from: [https://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO\\_EV108\\_MD1\\_SA1\\_ID1339\\_21052018213358.pdf](https://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA1_ID1339_21052018213358.pdf)
2. Silva FMMD, Duarte RP, Leão CCA, Vissoci CM, Alvarenga ALAT, Ramos ABS, et al. Colorectal cancer in patients under age 50: a five-year experience. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões [Internet]. 2020 May 29;47. Available from: <https://www.scielo.br/rj/rcbc/a/pXZqmpbcdtwbFLz9NDNkQTP/?lang=en>
3. Pacheco-Pérez LA, Ruíz-González KJ, de-la-Torre-Gómez ACG, Guevara-Valtier MC, Rodríguez-Puente LA, Gutiérrez-Valverde JM. Environmental factors and awareness of colorectal cancer in people at familial risk. Revista Latino-Americana de Enfermagem [Internet]. 2019;27. Available from: <https://www.scielo.br/r/rlae/a/7ffZb4dVYSZr7QwdDVR9kgD/?lang=en#>

4. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(S11):2540–50.
5. Torres Neto J da R, Santiago RR, Prudente ACL, Mariano DR, Brito HL de F, Torres FA do P, et al. Polipose juvenil: relato de 2 casos. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2010 Jun;30(2):221–7.
6. Andrade AC de, Carvalho Júnior E, Dantas K da S, Sousa JS de, Morais RKP de. Síndrome de Peutz-Jeghers: relato de caso. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2008 Jun;35(3):210–1.
7. PARECER TÉCNICO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA SOBRE TESTES GENÉTICOS VOLUME 1 RECOMENDAÇÕES SOBRE A QUALIDADE TÉCNICA E LAUDO DOS PRINCIPAIS EXAMES EM GENÉTICA MÉDICA [Internet]. 2018. Available from: <https://www.sbgm.org.br/uploads/PARECER%20T%C3%89CNICO%20DA%20SOCIEDADE%20BRASILEIRA%20DE%20GEN%C3%89TICA%20M%C3%89DICA%20E%20GEN%C3%94MICA%20SOBRE%20TESTES%20GEN%C3%89TICOS%20FINAL.pdf>
8. Konzen D, Goldschmidt F, Moura P, André B, Fay P. TESTES GENÉTICOS EM SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO: COMO PROCEDER? [Internet]. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881094/testes-geneticos-em-sindromes-de-cancer-hereditario-como-proceder.pdf>
9. Nguyen M. Síndrome de Lynch [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrintestinal/s%C3%ADndrome-de-lynch>
10. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Apr 4];149(3):777–82. Available from: <https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2815%2901031-8/fulltext>
11. Brasil O. Estudo CAPP2 avalia uso de aspirina na profilaxia primária para câncer colorretal relacionado à Síndrome de Lynch [Internet]. *Oncologia Brasil*. 2020 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://oncologiabrasil.com.br/estudo-capp2-avalia-uso-de-aspirina-na-profilaxia-primaria-para-cancer-colorretal-relacionado-a-sindrome-de-lynch/>
12. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](https://familyhistory.invitae.com). [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
13. Qcancer(male) [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
14. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/show.php>

# CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: ABORDANDO O ACONSELHAMENTO GENÉTICO A PARTIR DE UM RELATO DE CASO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Franthesco Wietchesky Oliveira da Silva**

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

### **Gabriel Elias de Gois Santos Silva**

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

### **Livia Valle dos Santos Silveira**

### **Talita Lopes Nunes**

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

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íuri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC) é uma síndrome caracterizada pelo aumento de risco de cânceres gástrico difuso e de mama lobular, associada a mutações nos genes *CDH1* e *CTNNA1*. **RELATO DE CASO:** Detalhe-se o caso de um homem com histórico familiar sugestivo de HDGC, que atende aos critérios para prescrição de teste genético para mutações no gene *CDH1*. **RESULTADOS:** As estimativas indicam que o probando está sob risco de desenvolvimento de câncer gástrico, que atinge mais de 70% dos homens portadores de *CDH1* a partir dos 75 anos. **DISCUSSÃO:** Confirmado o diagnóstico do câncer gástrico relacionado a *CDH1*, recomenda-se ao paciente realizar aconselhamento genético e prevenção com gastrectomia e esofagogastroduodenoscopia periódica. **CONCLUSÃO:** A análise familiar mostra-se importante em situações de múltiplos casos de câncer para investigar causas genéticas relacionadas e orientar o probando e seus

familiares sobre prevenção e diagnóstico precoce.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer Difuso 1. *CDH1* 2. Esofagogastroduodenoscopia 3. Gastrectomia 4.

## HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER: APPROACHING GENETIC COUNSELING FROM A CASE REPORT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Hereditary Diffuse Gastric Cancer (GCDH) is a syndrome characterized by an increased risk of diffuse gastric and lobular breast cancer, associated with mutations in the *CDH1* and *CTNNA1* genes. **CASE REPORT:** Here it is reported the case of a man with a suggestive family history of HDGC, who meets the criteria for prescribing genetic testing for mutations in the *CDH1* gene. **RESULTS:** Estimates indicate that the proband is at a risk of developing gastric cancer that reaches more than 70% of *CDH1* carrier men from the age of 75 years. **DISCUSSION:** Once the diagnosis of *CDH1*-related gastric cancer is confirmed, genetic counseling and prevention with gastrectomy and periodical esophagogastroduodenoscopy are recommended to the patient. **CONCLUSION:** Family analysis is important in situations of multiple cancer cases to investigate related genetic causes and guide the proband and his family members on prevention and early diagnosis. **KEYWORDS:** Cancer Diffuse 1. *CDH1* 2. Esofagogastroduodenoscopia 3. Gastrectomia 4.

## INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC, do inglês *Hereditary Diffuse Gastric Cancer*) é uma síndrome de caráter autossômico dominante caracterizada pelo aumento de risco de câncer gástrico difuso (apresentação em células em anel de sinete) e câncer de mama lobular.<sup>1</sup> Geneticamente está associada a mutações nos genes *CDH1* (que codifica a proteína de adesão E-caderina) e *CTNNA1* (que codifica a  $\alpha$ -catenina, uma proteína que conecta as caderinas da membrana plasmática aos filamentos de actina do citoplasma). Variantes patogênicas no gene supressor de tumor *CDH1* são encontradas em 30 a 50% das famílias com a síndrome.<sup>2,3</sup>

Estima-se que até 10% dos carcinomas gástricos apresentam agregação familiar. Em contraste, cerca de 1-3% (aproximadamente 33.000 por ano) são genuinamente hereditários.<sup>4</sup> Entretanto, os indivíduos da etnia Maori presente na Nova Zelândia são mais afetados por esse tipo de câncer; aproximadamente 13% dos casos avançados de câncer gástrico difuso nessa população são hereditários e aqueles indivíduos que carregam a variante patogênica enfrentam um risco de até 70% de desenvolver câncer gástrico.<sup>5</sup>

Na HDGC, a penetrância em portadores de mutação comprovada é incompleta e variável entre as famílias; o risco de desenvolver câncer gástrico é de 42% para homens e 33% para mulheres, enquanto o risco de câncer de mama lobular ao longo da vida varia de 42 a 55%.<sup>1</sup>

Os critérios para análise genética de mutações nos genes *CDH1* e *CTNNA1* em casos de suspeita de HDGC são divididos em duas categorias: familiares e individuais.<sup>2</sup>



### Critérios familiares:

- Pelo menos dois casos de câncer gástrico em familiares (primeiro e segundo grau), com pelo menos um câncer gástrico difuso;
- Pelo menos um caso de câncer gástrico difuso em qualquer idade e um ou mais casos de câncer de mama lobular em diferentes membros da família com menos de 70 anos;
- Pelo menos dois casos de câncer de mama lobular em familiares com menos de 50 anos.

### Critérios individuais:

- Câncer gástrico difuso antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos da etnia Maori;
- Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos com história pessoal ou familiar (1º grau) de lábio leporino/fenda palatina;
- História de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, ambos diagnosticados antes dos 70 anos;
- Câncer de mama lobular bilateral, diagnosticado antes dos 70 anos;
- Células em anel de sinete *in situ* gástricas e/ou disseminação pagetóide de células em anel de sinete em indivíduos antes dos 50 anos.

## RELATO DE CASO

E.M., homem, 20 anos, mede 1,82 metros de altura e pesa 80 kg; comparece ao consultório para aconselhamento genético e não apresenta quaisquer exames genéticos familiares consigo. Entretanto, a família possui histórico de neoplasias: a mãe morreu aos 42 anos, sendo diagnosticada com câncer lobular de mama aos 39 anos, e câncer gástrico difuso aos 40; sua avó materna morreu aos 52 anos, sendo diagnosticada com câncer gástrico difuso aos 50 anos; já o seu tio materno morreu aos 36 anos, diagnosticado com câncer gástrico difuso nesta mesma idade. Possui uma filha de 1 ano de idade com uma mulher sem histórico de câncer gástrico na família, um irmão de 18 e uma irmã de 15 anos de idade. O paciente é tabagista (entre 2 e 5 cigarros ao dia) e não é etilista. Não revelou qualquer condição na família em comorbidade com o câncer. Apresentou boa resposta ao exame físico geral e não se queixa de nenhum sintoma.

## RESULTADOS

Na realização do aconselhamento genético, a confecção de um heredograma é indicada para a melhor visualização do contexto no qual um paciente se insere. O heredograma do paciente abordado no relato de caso (Figura 1) é apresentado a seguir.<sup>6</sup>

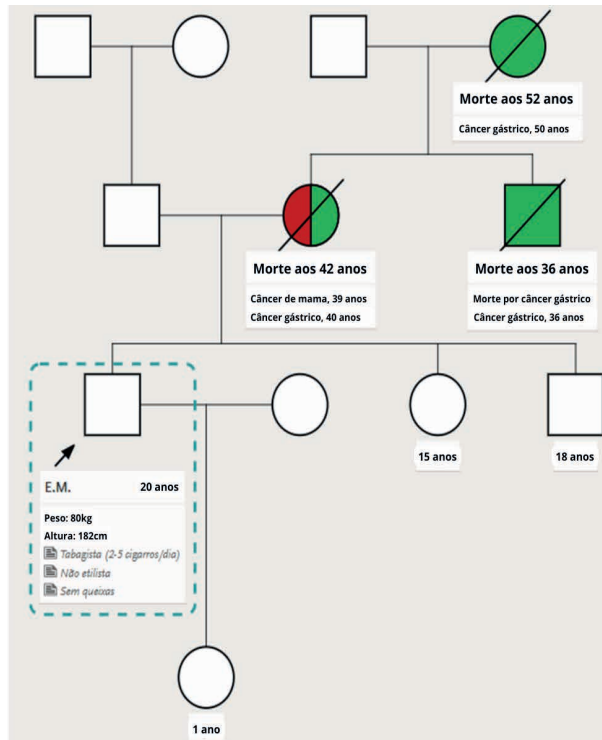


Figura 1. Heredograma do Paciente em Estudo. Quadrado – indivíduo do sexo masculino. Círculo – indivíduo do sexo feminino. Vermelho – paciente acometido por câncer de mama. Verde – paciente acometido por câncer gástrico.

Fonte: Invitae<sup>6</sup> – adaptada

O gene *CDH1* (caderina 1) está localizado no cromossomo 16 (16q22.1). Variantes patogênicas em *CDH1* são responsáveis pela Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC), que apresenta herança autossômica dominante. Variantes patogênicas em *CDH1* estão significativamente associadas com os seguintes cânceres: gástrico.<sup>7</sup> (Figura 2)

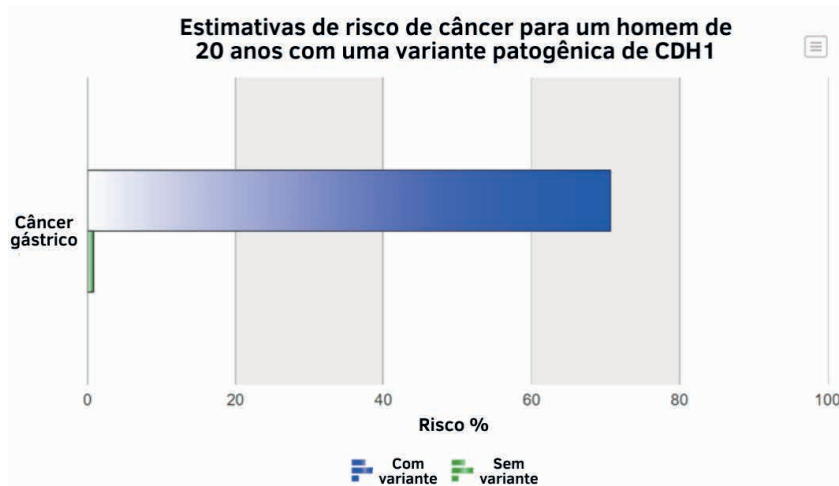


Figura 2. Estimativas de risco de câncer para um homem de 20 anos com uma variante patogênica de *CDH1*.

O gráfico demonstra com clareza que a mutação em *CDH1* aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento de câncer ao ser comparado com uma pessoa não portadora dessa variante. Fonte: Ask2Me<sup>7</sup> – adaptada.

Há evidências preliminares associando *CDH1* com os seguintes cânceres: colorretal. Variantes patogênicas em *CDH1* também estão associadas às seguintes doenças benignas: fissura orofacial. *CDH1* codifica uma proteína caderina epitelial transmembranar que desempenha um papel na adesão celular. A perda de função pode levar ao câncer através do aumento da proliferação e mobilidade celular. Outros genes com os quais o *CDH1* interage incluem: *AJAP1*, *CAV1*, *CTNNB1*, *CTNND1*, *DDR1*, *DLGAP5*, *KLRG1*, *LIMA1*, *PIP5K1C*, *PSEN1*, *RAB8B*, *RAPGEF2*, *TBC1D2*, *TRPV4*.<sup>7</sup>

### Nota

As estimativas de risco são mostradas da idade atual do paciente até os 85 anos como um conjunto de gráficos (Figura 2 e Figura 3) e um quadro (Quadro 2) para permitir que o usuário interaja com os mesmos dados de várias maneiras, como nos Registros SEER 18 (Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais), que fornece a probabilidade específica de idade de desenvolver cada câncer por sexo por meio de seu *software* DevCan.<sup>7</sup>

### Estimativas de risco como gráficos

As estimativas de risco são aproximações razoáveis com base nas referências citadas. Use seu julgamento clínico para confirmar a melhor estimativa para seu paciente. As estimativas de risco podem ser encontradas em formato de tabela no final deste relatório.<sup>7</sup>

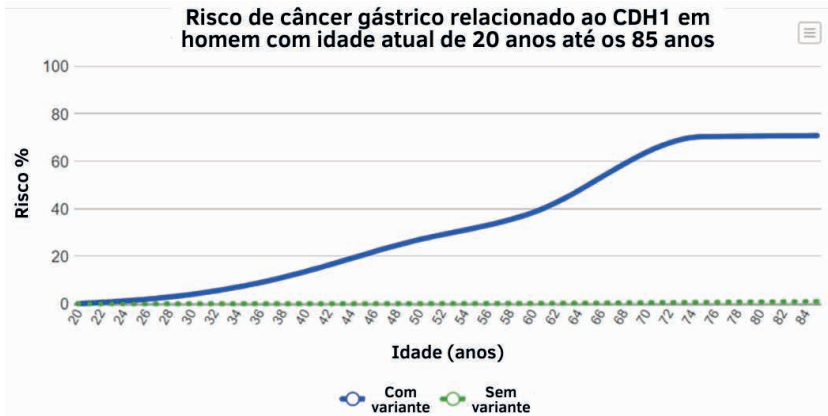


Figura 3. Risco de câncer gástrico relacionado ao *CDH1* em homem com idade atual de 20 anos até os 85 anos. Fica evidente o elevado risco de desenvolvimento de câncer gástrico para portador da mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2Me<sup>7</sup>

### Gestão

As opções e diretrizes de manejo (Quadro 1) foram publicadas por 4 grupos. Esta tabela mostra as sugestões de gerenciamento desses grupos. Apenas reproduzimos aqui as diretrizes publicadas. Não estamos fazendo recomendações de gestão. Sugere-se a utilização de julgamento clínico e conhecimento do paciente para determinar a melhor estratégia de tratamento.<sup>7</sup>

Quadro 1. Opções e Diretrizes de Manejo para câncer gástrico.

Fonte: Ask2Me<sup>7</sup>.

Intervenção	NCCN	Esmo	Tung	Graffeo
<b>Estômago</b>				
Esofagogastroduodenoscopia	Endoscopia digestiva alta q 6-12 meses com múltiplas biópsias aleatórias naqueles que optam por não se submeter à gastrectomia profilática	NA	NA	Endoscopia digestiva alta q 6-12 meses com múltiplas biópsias aleatórias naqueles que optam por não se submeter à gastrectomia profilática
Gastrectomia	Entre 18 e 40. Mais jovem pode ser considerado naqueles com familiares diagnosticados com câncer gástrico antes dos 25 anos	NA	NA	Entre 18 e 40 anos para portadores que pertencem a famílias com histórico de Câncer Gástrico Difuso (DGC)

## Estimativas de risco

As estimativas de risco (Quadro 2) têm as mesmas fontes que os gráficos de detalhes anteriores neste documento. As estimativas de risco são aproximações razoáveis com base nas referências citadas. Utiliza-se julgamento clínico para confirmar a melhor estimativa para o paciente.<sup>7</sup>

Quadro 2. CDH1- Risco gástrico para um homem de 20 anos até 85 anos. Fica evidente o elevado risco de desenvolvimento de câncer gástrico para portador da mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2Me<sup>7</sup>.

Idade	% da transportadora	% de não portadora
25	1,52	0
30	3,95	0
35	7,9	0,01
40	13,51	0,02
45	20,43	0,03
50	26,93	0,06
55	31,93	0,11
60	38,36	0,18
65	50,29	0,28
70	63,69	0,42
75	70,24	0,58
80	70,53	0,76
85	70,69	0,91

## DISCUSSÃO

A perda da função do gene E-caderina (*CDH1*) tem sido associada à suscetibilidade difusa ao câncer gástrico e mutações de inativação da linha germinativa em *CDH1* caracterizam a síndrome do câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). A hipermetilação na região promotora de *CDH1* é um fenômeno frequente em carcinomas gástricos difusos e pouco diferenciados e foi identificada como o principal mecanismo de inativação dos remanescentes do tipo selvagem alelo em casos de HDGC. Além disso, sabe-se que a linhagem germinativa de mutações de *CDH1* também podem predispor a carcinoma lobular de mama e câncer de próstata.<sup>2,8</sup> Esta informação torna-se evidenciada no caso apresentado, na medida em que a mãe do paciente também possuiu câncer de mama, além do HDGC (Figura 1).<sup>6</sup>

A idade média de início do câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é de 38 anos (variação: 14-69 anos). A maioria dos cânceres gástricos ocorre antes dos 40 anos<sup>8</sup> - tal qual no paciente em análise. A idade de início é variável entre e dentro das famílias.<sup>8</sup>

Os sintomas são inespecíficos nos estágios iniciais da doença e, conseqüentemente, tendem a ser descartados tanto pelos acometidos quanto pelos médicos. Quando os sintomas específicos aparecem, os indivíduos afetados estão em um estágio avançado da doença. Os sintomas na fase tardia podem incluir dor abdominal, náuseas, vômitos, disfagia, plenitude pós-prandial, perda de apetite e perda de peso. No final do curso do câncer de estômago, uma massa palpável pode estar presente. Ainda, a disseminação do tumor ou metástase pode levar a aumento do fígado, icterícia, ascite, nódulos cutâneos e fraturas.<sup>8</sup>

Fatores ambientais e de estilo de vida - como infecção por *Helicobacter pylori*, obesidade, tabaco, alcoolismo bebidas e alimentos conservados com salga e carne processada - são os principais contribuintes para a etiologia desta doença, enquanto a agregação familiar é observada em aproximadamente 10% dos casos de câncer que são considerados hereditários. No geral, apenas 1-3% surgem como resultado de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Entre as formas hereditárias, o mais importante mecanismo genético está associado à linhagem germinativa de mutações no gene *CDH1*, como já discutido anteriormente.<sup>9</sup>

No HDGC, a perda da proteína E-caderina faz com que as células tumorais individuais cresçam e invadam estruturas vizinhas. As células malignas individuais se infiltram e se espalham sob a mucosa de aparência histologicamente normal, causando espessamento e rigidez generalizada da parede gástrica, um fenômeno conhecido como linite plástica. Nenhuma massa tumoral é formada, ao contrário do tipo intestinal. As células malignas têm uma aparência distinta de anel de sinete, que é causada por um acúmulo de mucina intracelular que empurra o núcleo para um lado. Uma lesão pré-neoplásica claramente definida não é vista no HDGC.<sup>8</sup>

De acordo com as últimas diretrizes de consenso do *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC), deve-se suspeitar de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) em um probando com qualquer dos seguintes critérios: um diagnóstico de câncer gástrico e uma história familiar de um ou mais indivíduos com câncer gástrico, em que um indivíduo afetado confirmou câncer gástrico difuso (CGD); um diagnóstico de CGD ocorrendo antes dos 40 anos, independentemente da história familiar; uma história pessoal e/ou familiar de CGD e câncer de mama lobular (CML), com pelo menos um indivíduo diagnosticado com um desses cânceres antes dos 50 anos.<sup>8</sup>

Além disso, o teste genético molecular deve ser considerado em um probando com qualquer um dos seguintes: um diagnóstico de CGD e células em anel de sinete *in situ* confirmadas patologicamente e/ou disseminação pagetóide de células em anel de sinete adjacentes à CGD; um diagnóstico de CGD e uma história familiar de dois parentes de primeiro ou segundo grau com CGD ou CML; um diagnóstico de CGD e uma história pessoal ou familiar de fissura labiopalatina.<sup>8</sup>

Se as características clínicas e a história familiar forem inconclusivas, a identificação de uma variante patogênica heterozigótica em *CDH1* por teste genético molecular confirma o diagnóstico e permite estudos familiares.<sup>8</sup> Portanto, o teste molecular é recomendado em todos os indivíduos com um dos achados sugestivos (isso vale tanto para os pais, avós, tios, irmãos e primos do probando como para com os seus filhos e descendências) e em indivíduos com diagnóstico clínico de HDGC.<sup>8</sup>

Em relação às opções de tratamento, recomenda-se o atendimento por uma equipe multidisciplinar composta por especialistas em genética clínica, cirurgia gástrica - a gastrectomia total é recomendada<sup>10</sup> -, gastroenterologia, patologia e nutrição. Estudos têm demonstrado que a cirurgia sozinha é menos do que satisfatória, com taxas de cura se aproximando de apenas 40%. Três grandes ensaios clínicos randomizados mostraram o benefício de sobrevivência da terapia adjuvante sobre a cirurgia sozinha. Numerosos ensaios clínicos randomizados falharam em mostrar benefícios consistentes de sobrevivência da radioterapia adjuvante ou quimioterapia isolada no tratamento do câncer gástrico.<sup>8</sup> Vale ressaltar, também, que o tratamento do câncer de mama em indivíduos com câncer de mama relacionado a *CDH1* é semelhante ao das formas esporádicas de câncer de mama lobular.<sup>2</sup>

As abordagens de testes genéticos moleculares podem incluir testes de um único gene e uso de um painel multigênico. No teste de gene único, a análise da sequência de *CDH1* é realizada primeiro e seguida pela análise de deleção/duplicação direcionada ao gene se nenhuma variante patogênica for encontrada. No painel multigênico, por sua vez, a inclusão do gene *CDH1* e outros genes de interesse também pode ser considerado.<sup>8</sup>

A aplicação desses testes para pacientes de risco traz notórias vantagens na estruturação do plano terapêutico, mas pode implicar em reações negativas por parte do paciente e sua família, o que abre a possibilidade da criação de novas problemáticas, além da redução e/ou exacerbação das dificuldades intrínsecas ao cenário pós-diagnóstico, sendo de suma importância para o caso apresentado.<sup>11</sup>

A conduta profissional relacionada a doenças genéticas deve, portanto, levar em conta a multiplicidade de fatores que atravessam um diagnóstico, com zelo pela dimensão emocional e realidade socioambiental do probando e seus familiares; destaca-se a importância de se abordar o manejo de expectativas quanto ao desenvolvimento de câncer, próprio e/ou por parentes, problemas práticos relacionados à seguridade social e acesso aos recursos tecnológicos necessários para o acompanhamento adequado do quadro clínico e subjetividade daqueles afetados pelo novo contexto.<sup>10,11</sup> Diante disso, faz-se necessária a realização do aconselhamento genético em uma abordagem multidisciplinar, a partir de uma integração profissional entre as áreas de genética médica, psicologia e assistência social para melhor aplicação de conduta terapêutica.<sup>11,12</sup>

O paciente cumpre, ainda, critérios para a identificação de HDGC, uma vez que possui três casos patologicamente documentados da doença em parentes de primeiro ou

segundo grau (mãe, tio materno e avó materna) de qualquer idade, sendo dois destes casos diagnosticados antes dos 50 anos de idade, o que cumpre mais um critério e fortalece a indicação de teste genético, uma vez que a manifestação precoce é um indicativo de aumento de susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer.<sup>8,1</sup>

A definição de quadro é extremamente importante para o aconselhamento genético, auxiliada por ferramentas para a construção de heredograma (Figura 1) e quadros de susceptibilidade (Figura 5), de forma a estabelecer uma visão global para análise de pertinência para testes genéticos e proposição de hipóteses diagnósticas, bem como manejar condutas que excedam o tratamento do probando, como aconselhamento familiar e testagem em parentes. Mesmo que mutações no gene *CDH1* tenham estabelecem forte relação com quadros de HDGC, mais de 40% dos pacientes que compartilham do diagnóstico não apresentam o mesmo padrão de alteração genética.<sup>2,13</sup>

Sabe-se que o gene *PALB2* está relacionado com a predisposição ao câncer de mama, uma vez que atua na modulação do *BRCA2*, e possui relação com a susceptibilidade ao câncer gástrico; famílias com HDGC sem mutação em *CDH1* demonstram forte influência de *PALB2*.<sup>2</sup> Mesmo que mais evidências sejam necessárias para a realização de um teste genético protocolar, não se descarta, em contexto futuro, a possibilidade de realização de sequenciamento não só de *PALB2*, mas de outros genes possivelmente relacionados à susceptibilidade em famílias afetadas sem mutação de *CDH1*.<sup>2,13</sup> Confirmado o diagnóstico do câncer gástrico relacionado a *CDH1*, a medida mais eficaz de prevenção é a gastrectomia profilática, em geral realizada entre os 18 e 40 anos; tal medida nem sempre é aceita por muitos pacientes, dado o seu perfil radical.<sup>2</sup>

Nesse contexto, é indicada uma estratégia de vigilância para os indivíduos saudáveis da família – assim como o paciente em questão – caracterizada pela realização de endoscopias digestivas altas periódicas (a cada 6 meses a 1 ano), a partir do teste positivo. Lesões iniciais podem ser difíceis de serem identificadas, dado o pequeno tamanho e a tendência de se apresentarem na forma exofítica; preza-se, portanto, a realização de múltiplas e constantes biópsias, além de um aumento de eficácia do exame quando auxiliado por colorações (azul de metileno, índigo carmim e vermelho congo).<sup>2,13</sup> Essas medidas são essenciais para um diagnóstico precoce do câncer e, por conseguinte, uma intervenção terapêutica geralmente mais bem-sucedida, de modo a garantir uma melhor qualidade de vida ao paciente e sua família.<sup>13</sup>

A conduta profissional relacionada ao câncer gástrico difuso hereditário, desse modo, segue um protocolo (Figura 6), contemplando diagnóstico e terapêutica e/ou vigilância.<sup>13</sup>



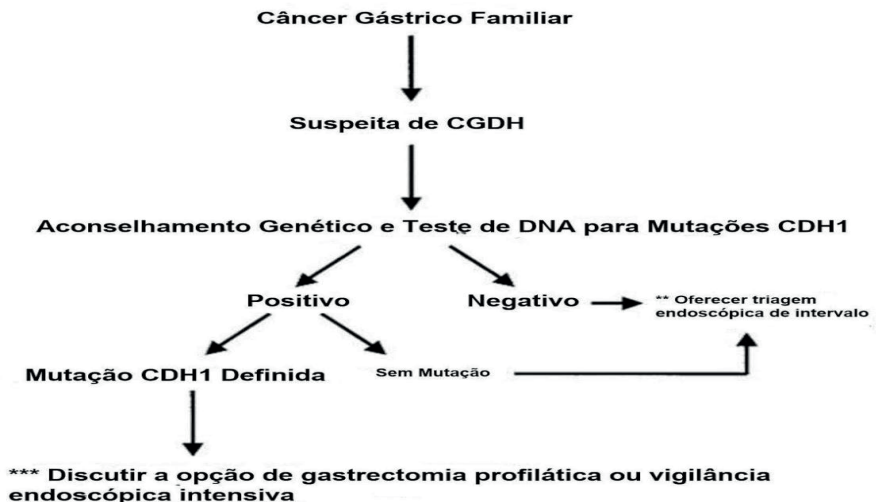


Figura 6. Protocolo a ser seguido no caso de suspeita de HDGC.

Fonte: Graziano et al., 2003<sup>13</sup> – adaptado

## CONCLUSÃO

Observou-se que o probando atende aos critérios de teste genético para mutações no gene *CDH1*. Se confirmada a presença de variantes patogênicas, o paciente está sob um risco de 1,52% de desenvolver câncer gástrico aos 20 anos; esse risco se agrava ao decorrer da vida do paciente, podendo alcançar valores acima de 70% a partir dos 75 anos de idade. A conduta médica protocolada para este paciente é a gastrectomia de prevenção e a esofagogastroduodenoscopia em intervalos de 6-12 meses. Relatos como este evidenciam a importância da investigação familiar de casos de câncer no processo de prevenção e diagnóstico precoce.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Gullo I. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020 Oct;112(3):166–85.
2. Nccn.org. 2020. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
3. CTNNA1 Gene - GeneCards | CTNA1 Protein | CTNA1 Antibody [Internet]. [www.genecards.org](http://www.genecards.org). [cited 2022 Jul 31]. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CTNNA1#:~:text=CTNNA1%20Gene%20%2D%20Catenin%20Alpha%201&text=This%20gene%20encodes%20a%20member>
4. Taja-Chayeb L, Vidal-Millán S, Trejo-Becerril C, Pérez-Cárdenas E, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, et al. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). An overview. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022 Apr;46(4):101820.
5. Hereditary diffuse gastric cancer: an overview for primary care [Internet]. 2018. Disponível em: <https://bpac.org.nz/2018/docs/gastric-cancer.pdf>
6. Invitae.com.2022. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>
7. Ask2me.org.2016-2017. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
8. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [Updated 2018 Mar 22]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>
9. Guindalini RSC, Cormedi MCV, Maistro S, Pasini FS, Branas PCAA, Dos Santos L, de Lima Pereira GF, de Bock GH, Saccaro DM, Katayama MLH, Faraj SF, Safatle-Ribeiro A, Ribeiro Junior U, Diz MDPE, de Gouvêa ACRC, Chammas R, Folgueira MAAK. Frequency of CDH1 germline variants and contribution of dietary habits in early age onset gastric cancer patients in Brazil. *Gastric Cancer*. 2019 Sep;22(5):920-931. doi: 10.1007/s10120-019-00945-9. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30895400; PMCID: PMC6694034.
10. van der Post, R. S., Vogelaar, I. P., Carneiro, F., Guilford, P., Huntsman, D., Hoogerbrugge, N., ... & Fitzgerald, R. C. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of medical genetics*, 52(6), 361-374.
11. Hannum, J. S. S., Miranda, F. J., Brito, L. N. D. O., Costa Neto, S. B. D., & Cruz, A. D. D. (2015). Aconselhamento genético: análise e contribuições a partir do modelo de aconselhamento psicológico. *Psicologia: Ciência e Profissão*, 35, 797-808.
12. Zagalo-Cardoso, J. A., & Rolim, L. (2005). Aspectos psicossociais da medicina preditiva: revisão da literatura sobre testes de riscos genéticos. *Psicologia, Saúde e Doenças*, 1(1), 3-34.
13. Graziano, F., Humar, B., & Guilford, P. (2003). The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Annals of oncology*, 14(12), 1705-1713.

## CAPÍTULO 4

# RISCO FAMILIAR PARA CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO A PARTIR DO GENE *CDH1* E ASPECTOS A SEREM ABORDADOS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO FAMILIAR

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Magno Eduardo Barbosa Ferreira**

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

### **Nícolas Martins de Menezes**

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

### **Lívia Valle dos Santos Silveira**

**Nobi Sidje Simphorienne Agbo**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íuri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O carcinoma gástrico hereditário ligado à mutação *CDH1* é um sério problema de saúde. **RELATO DE CASO:** M.T., 40 anos, diagnosticada com Câncer Lobular de Mama Invasivo aos 40 anos, passou por mastectomia bilateral devido à mutação *CDH1*. Seu marido, 45 anos, e filha, 10 anos, estão saudáveis. A mãe de M.T. faleceu aos 54 anos de câncer gástrico difuso aos 51 anos. **RESULTADOS:** Gráficos do site “ASK2ME” indicam alto risco de câncer geral, câncer de mama e câncer gástrico devido à mutação *CDH1*, com risco aumentado para a filha. **DISCUSSÃO:** Explora-se epidemiologia, fatores de risco, estágios, implicações psicossociais, mutações relacionadas e abordagens de tratamento. Também se discute estratégias de rastreamento, prevenção e critérios para testar familiares. **CONCLUSÃO:** A mutação *CDH1* está fortemente ligada a um maior risco de câncer de mama, câncer gástrico e câncer gástrico difuso hereditário, exigindo protocolos de manejo para reduzir riscos à

paciente e à família.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético 1. Câncer de Mama 2. Câncer Gástrico Difuso Hereditário 3. *CDH1* 4. Mutação 5.

## FAMILY RISK FOR HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER BASED ON *CDH1* GENE AND ASPECTS TO BE ADDRESSED IN FAMILY GENETIC COUNSELING

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Hereditary gastric carcinoma linked to the *CDH1* mutation is a serious health problem. **CASE REPORT:** M.T., 40 years old, diagnosed with Invasive Lobular Breast Cancer at the age of 40, underwent bilateral mastectomy due to the *CDH1* mutation. Her husband, 45, and daughter, 10, are healthy. M.T.'s mother died at age 54 of diffuse gastric cancer at age 51. **RESULTS:** Graphics from the "ASK2ME" website indicate a high risk of general cancer, breast cancer and gastric cancer due to the *CDH1* mutation, with an increased risk for the daughter. **DISCUSSION:** Epidemiology, risk factors, stages, psychosocial implications, related mutations and treatment approaches are explored. Tracking, prevention and criteria for testing family members are also discussed. **CONCLUSION:** The *CDH1* mutation is strongly linked to an increased risk of breast cancer, gastric cancer and hereditary diffuse gastric cancer, requiring management protocols to reduce risks to the patient and family.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. Hereditary Diffuse Gastric Cancer 3. *CDH1* 4. Mutation 5

## INTRODUÇÃO

Com 1,1 milhão de novos casos e 770.000 mortes por câncer gástrico em 2020 com uma previsão de aumento de 1,8 milhão de novos casos em 2040<sup>13</sup>, o câncer gástrico é atualmente considerado a quinta malignidade mais comum e é a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer.<sup>15</sup> Principalmente causada pela infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), com principal alvo o estômago e o duodeno, ele apresenta ao mesmo tempo um aspecto hereditário não desprezível que em conjunto constitui um grande problema clínico não atendido no mundo inteiro.<sup>12</sup>

Recentemente, vários aspectos do câncer gástrico foram estudados na tentativa de entender melhor o aspecto hereditário dessa doença no intuito de controlar e minorar os seus efeitos entre os portadores, alvo do nosso trabalho. Um fator que deve ser ressaltado é a sua forte associação com o gene *CDH1*, o gene responsável pela codificação da glicoproteína E-caderina, responsável pela adesão célula-célula na membrana lateral de células epiteliais, cuja mutação germinativa está associada a maiores suscetibilidades no desenvolvimento de câncer gástrico difuso e câncer de mama, sendo o primeiro mais prevalente.<sup>17</sup>

Nesse estudo serão ressaltados em primeiro lugar os aspectos gerais, as relações da hereditariedade/aspectos genéticos do câncer gástrico, em segundo lugar falaremos

do teste genético e implicações psicossociais e em terceiro lugar abordaremos o rastreamento e a profilaxia, além de identificar as diferentes mutações que podem levar ao desenvolvimento da doença.

## RELATO DE CASO

M.T., mulher, 40 anos, mede 1,62 metros de altura e pesa 65 kg. Sua menarca foi aos 12 anos e possui ciclo menstrual normal. Comparece ao consultório com o diagnóstico de Câncer Lobular de Mama Invasivo aos 40a, sendo feita a mastectomia bilateral total profilática. Menciona ter feito exames genéticos para constatar alguma mutação principalmente nos genes associados ao Câncer de Mama (como *BRCA1* e *BRCA2*), mas foi acusada mutação em *CDH1*. A família consiste apenas do marido de 45 anos e da filha de 10 anos, ambos hígidos. Sua mãe faleceu aos 54 anos, e foi diagnosticada com câncer gástrico difuso aos 51 anos.

## RESULTADOS

Para obtenção dos resultados a seguir, foram usados a plataforma online Ask2Me - para cálculo dos riscos implicados à portadora da mutação em *CDH1* a partir das informações da paciente (idade e antecedentes clínicos) (Figuras 1,2,3,5,6 e 7 e Tabelas 1 e 2) - e o programa Family History Tool da empresa Invitae para a formulação do heredograma da história da paciente M.T (Figura 4).<sup>4,5</sup>

O cálculo de probabilidade realizado pela plataforma foi responsável por plotar um gráfico, o qual demonstra com clareza que a mutação em *CDH1* (*carrier*) aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento de câncer ao ser comparado com uma pessoa não portadora dessa variante. (*non-carrier*) (Figura 1). Ainda sobre esse aspecto, o gráfico em linha seguinte (Figura 2) indica um risco maior de modo proporcional à idade, com relativa estabilização em idades mais avançadas.<sup>4</sup>

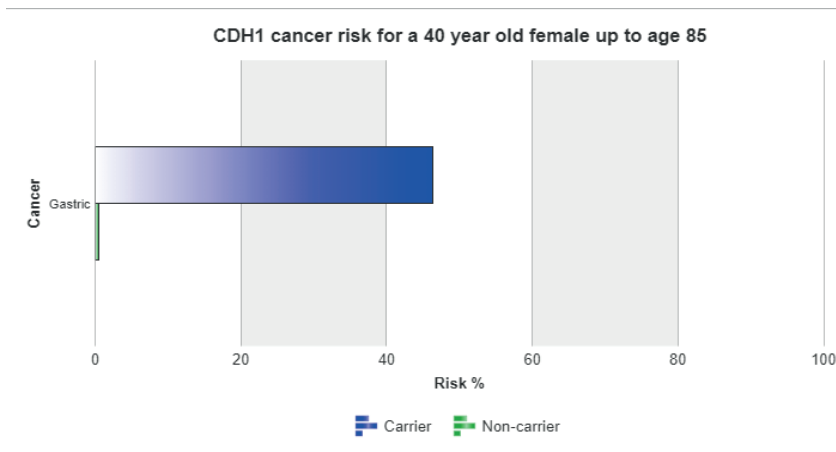


Figura 1: Gráfico de risco de desenvolvimento de câncer para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2Me<sup>4</sup>

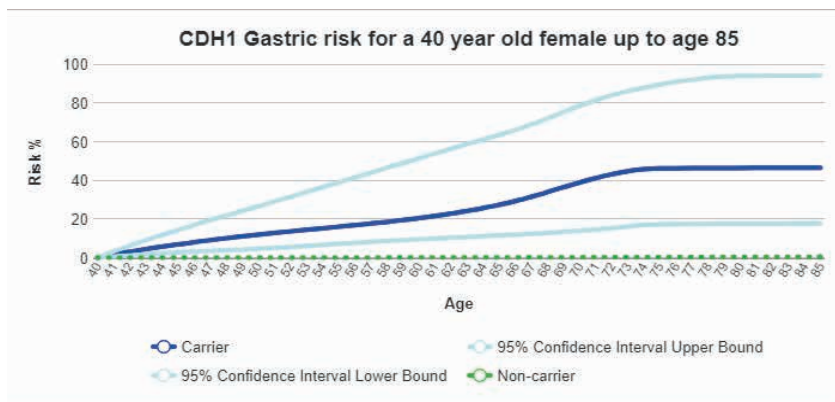


Figura 2: Gráfico comparativo do risco de desenvolvimento de câncer gástrico entre mulheres portadoras ou não da variante *CDH1*, na faixa etária de 40 a 85 anos.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

Já para o risco de câncer de mama, o gráfico plotado a partir dos cálculos na mesma plataforma (Figura 3) indicou também risco maior em portadoras de mutação em *CDH1* (*carrier*) em relação às não-portadoras. Porém, ao ser comparado com a possibilidade de ocorrência de câncer gástrico, o risco de se ter câncer de mama é menor para o mesmo gene.<sup>4</sup>

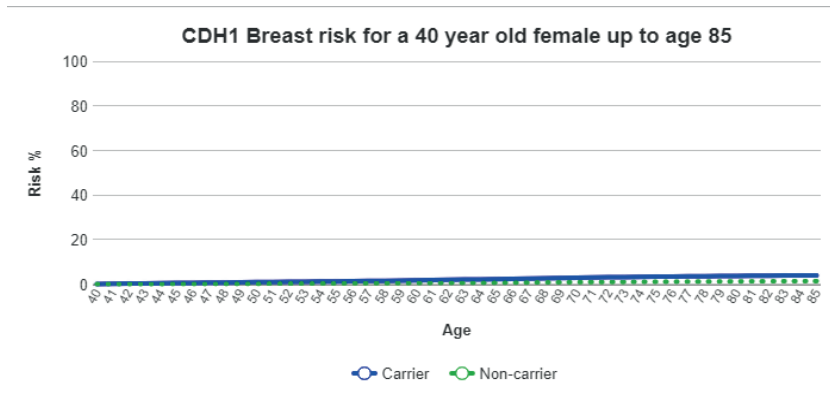


Figura 3: Gráfico de risco de desenvolver câncer de mama para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

Foram também projetadas tabelas para comparação de risco em idades iguais para portadores e não-portadores das mutações. Como se pode notar (Tabela 1), portadoras de mutação em *CDH1* (*carrier*) possuem, em média, 4 vezes mais riscos de desenvolver câncer de mama em comparação com não-portadoras (*non-carrier*). Já para o câncer gástrico (Tabela 2), também se nota uma propensão proporcionalmente maior de portadores (*carrier*) a desenvolver câncer gástrico em idades mais avançadas e em comparação com não-portadores (*non-carrier*), chegando a quase 50% de risco com 85 anos.<sup>4</sup>

Tabela 1: Tabela de risco de desenvolver câncer de mama para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

### CDH1 Breast risk for a 40 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
45	0.49	0.07
50	0.84	0.18
55	1.22	0.31
60	1.68	0.46
65	2.25	0.63
70	2.83	0.84
75	3.31	1.03
80	3.67	1.2
85	3.93	1.32

Tabela 2: Tabela de risco de desenvolver câncer gástrico para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

**CDH1 Gastric risk for a 40 year old female up to age 85**

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
45	6.82	2.65	14.28	0.01
50	11.88	4.63	26.53	0.03
55	15.96	7.06	38.84	0.06
60	20.42	9.51	51.31	0.1
65	27.29	11.51	63.45	0.15
70	38.8	13.9	78.39	0.22
75	46.11	17.28	89.36	0.31
80	46.36	17.51	93.87	0.41
85	46.49	17.63	94.14	0.52

Pela plataforma *Invitae*, foi plotado o heredograma da paciente MT (Figura 4), o qual demonstra que a paciente M.T. possuiu câncer de mama (cor verde) aos 40 anos e sua mãe falecida teve diagnóstico de câncer gástrico (cor vermelha) aos 51 anos.<sup>5</sup>

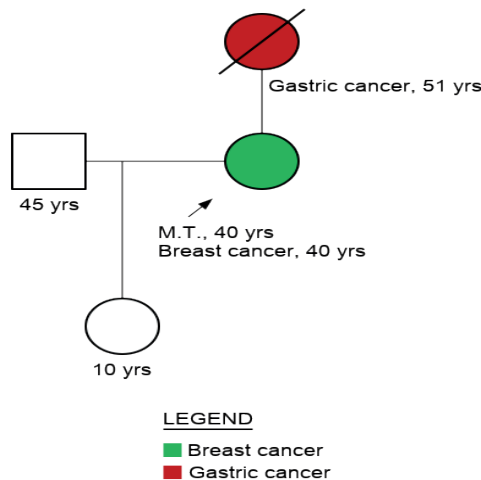


Figura 4: Heredograma da paciente MT. A paciente é indicada pela seta, sendo portadora de câncer de mama. Sua mãe, falecida, era portadora de câncer gástrico.

Fonte: *Invitae*<sup>5</sup>

Considerando idades entre 10 e 85 anos (Figura 5), seguindo a linha da pesquisa,



associa-se também a mutação em *CDH1* ao risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer gástrico (*carrier*) ao ser comparado com uma pessoa não portadora dessa variante e indica riscos semelhantes para as doenças. Além disso, revela um risco consideravelmente grande para câncer de mama mesmo em não portadoras.<sup>4</sup>

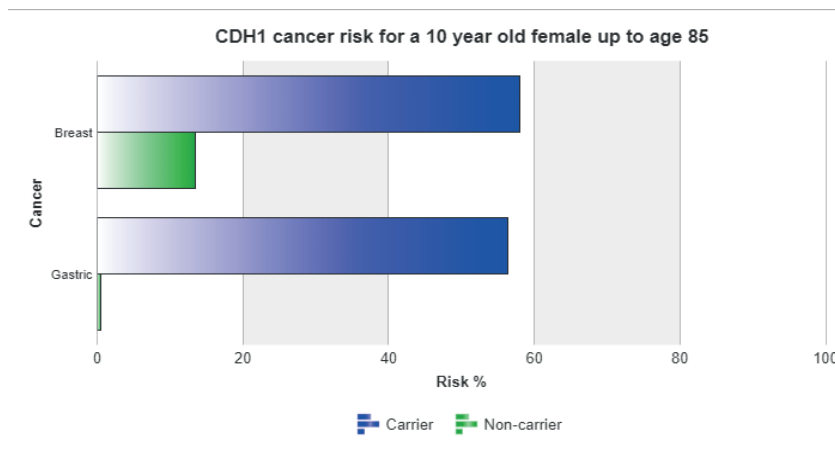


Figura 5: Gráfico de risco de desenvolver câncer para mulheres de 10 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

Foram plotados também gráficos em linha para câncer de mama (Figura 6) e câncer gástrico (Figura 7), evidenciando novamente o aumento da incidência das neoplasias em idades mais avançadas, ultrapassando os 50% de risco para ambas as doenças a partir dos 70 anos.<sup>4</sup>

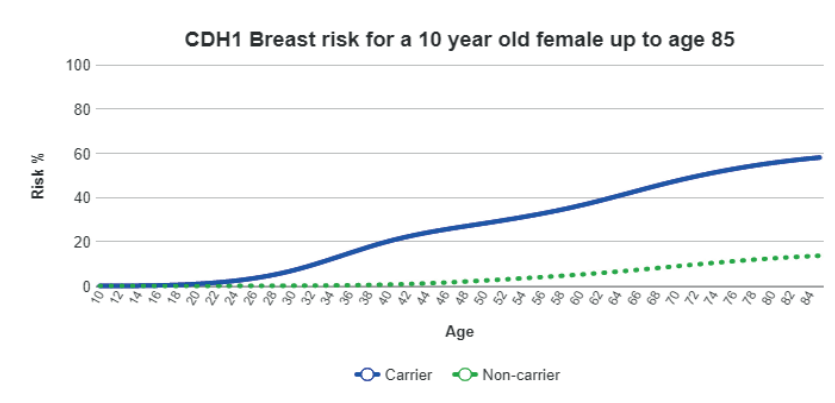


Figura 6: Gráfico de risco de desenvolver câncer de mama para mulheres de 10 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

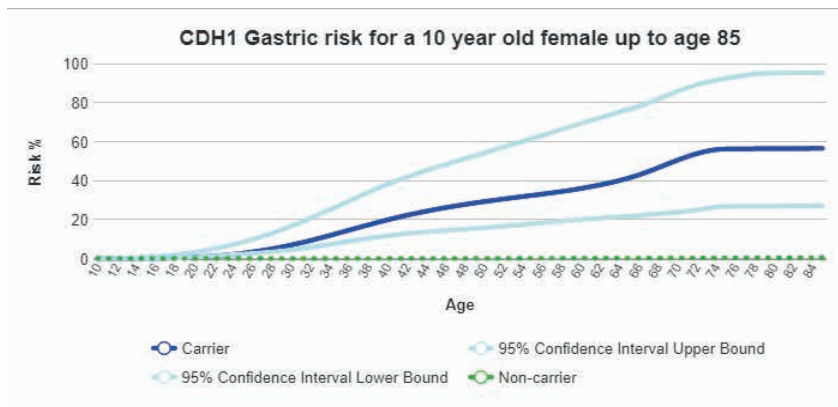


Figura 7: Gráfico de risco de desenvolver câncer gástrico para mulheres de 10 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me<sup>4</sup>

## DISCUSSÃO

### 1 | ASPECTOS DA DOENÇA

#### 1.1 OCORRÊNCIA E DESENVOLVIMENTO

Como principal alvo o estômago, o câncer gástrico (CG) é um dos mais temidos no mundo com uma taxa de mortalidade muito alta (Figuras 8 e 9) que, de acordo com Eileen Morgan et al. em “A incidência e mortalidade atual e futura do câncer gástrico em 185 países, 2020-40: Um estudo de modelagem populacional” deveria alcançar os 1,3 milhão de mortes até 2040<sup>12</sup>, veracidade muito difícil de fixar. Embora a infecção por *Helicobacter pylori* seja considerada a causa primária, a causa do câncer gástrico é multifatorial, podendo ser de origem patogênicas ou não ou até mesmo ambientais.<sup>15</sup>

A patogenia da doença tem a ver principalmente com bactérias da espécie *Helicobacter pylori*. De fato, há pouco tempo atrás, essa bactéria foi designada incontestavelmente como de CG classificado como carcinogênica classe I com riscos relativos de aproximadamente 6 para CG não cárdico, o *H. pylori* é responsável por 65% a 80% de todos os casos de CG, ou 660.000 novos casos anualmente.<sup>16</sup>

Através de ilhas de patogenicidade Cag (conhecidas como proteína CagA), a infecção por *H. pylori* pode induzir um efeito carcinogênico. Aliás, a infecção por *H. pylori* pode induzir o desenvolvimento de úlceras pépticas, fato que encontrado na expressam a proteína CagA em quase 100% dos pacientes asiáticos infectados e 70% dos pacientes dos Estados Unidos infectados por uma cepa de *H. pylori*. Dependendo de suas modificações pós-traducionais, ao adentrar na célula através do sistema de secreção do Tipo IV, o CagA se torna patogênico pela ativação de uma cascata de sinalização, seja SHP2, Abl ou Src

quinases, dentro da célula de câncer gástrico. A propósito, além do CagA, o *H. pylori* pode secretar peptidoglicano na célula alvo favorecendo a regulação positiva de várias citocinas pró-inflamatórias, como IL-8 e COX, gerando inflamação crônica e desenvolvimento de câncer. Contudo ele pode secretar a toxina VacA, um potente supressor das respostas das células T, permitindo que as lesões se formem com pouco retorno do sistema imunológico.<sup>12</sup>

O aspecto não patogênico pode estar relacionado a uma história familiar, podendo ser tanto um aspecto genético com uma transmissão de *H. pylori* por um determinado parente ou até mesmo exposições ambientais. De fato, ter um parente de primeiro grau com GC é um fator de risco para GC. A magnitude do risco (variando de 2 a 10) depende do país. Só 10% do total de casos assinalados é repleto de causas familiares onde apenas 3% dessa população apresenta uma mutação germinativa no gene E-caderina (*CDH1*) e referido como câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). Ausência de *CDH1* funcional contribui para taxas de incidência de até 50%.<sup>16</sup>

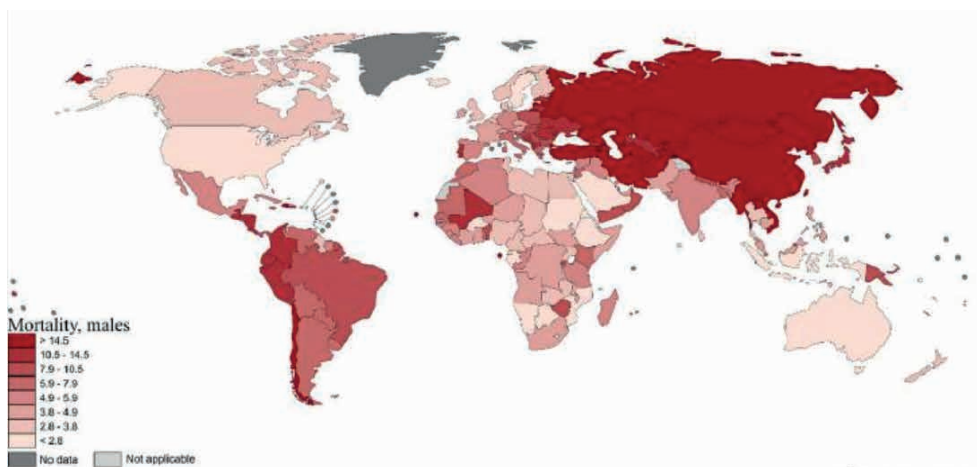


Figura 8: Taxas mundiais de mortalidade por câncer gástrico (ajustadas por idade de acordo com a população padrão mundial, por 100.000) em homens em 2020. A tonalidade mais forte de vermelho indica maiores taxas de mortalidade.

Fonte: modificado de MORGAN et al, 2022.<sup>12</sup>

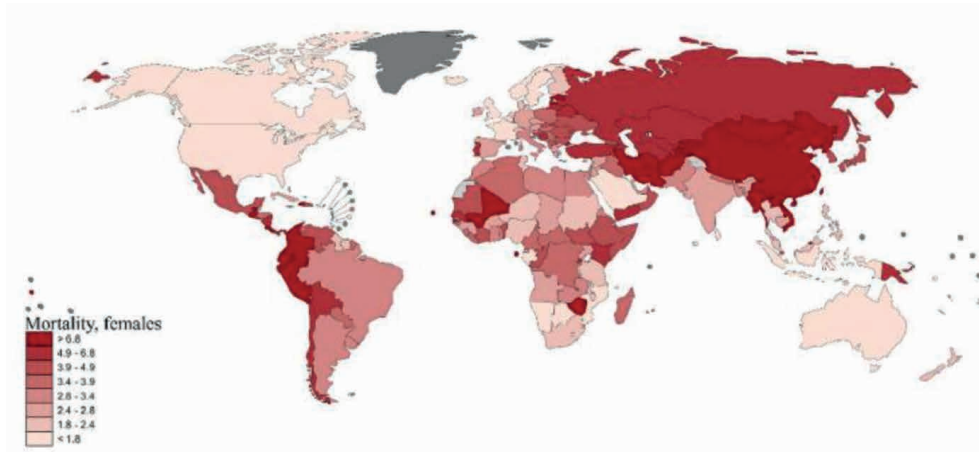


Figura 9: Taxas mundiais de mortalidade por câncer gástrico (ajustadas por idade de acordo com a população padrão mundial, por 100.000) em mulheres em 2020. A tonalidade mais forte de vermelho indica maiores taxas de mortalidade.

Fonte: modificado de MORGAN et al, 2022.<sup>12</sup>

## 1.2 ESTADIAMENTO E OPÇÕES DE TRATAMENTO

O estadiamento da doença é feito de acordo com o Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) que descreve a invasão do tumor em função de T (Tumor) N (Linfonodos) M (Metástase Distante) para Carcinoma do Estômago (Figura 10).<sup>1</sup>

A erradicação do *H. pylori* em pacientes com úlcera gástrica pode reduzir o risco de desenvolver câncer gástrico. As opções de tratamento são selecionadas principalmente com base no estágio da doença, na presença de biomarcadores e no regime de preferência do médico.<sup>9</sup>

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups  
Clinical Staging (cTNM)

	cT	cN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Pathological Staging (pTNM)

	pT	pN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 or N2	M0
	T4b	N0	M0
Stage IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 or N2	M0
Stage IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a or N3b	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Post-Neoadjuvant Therapy (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage II	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage III	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Figura 10: Classificação de estadiamento para carcinoma do estômago. Nesta, é possível consultar os estágios (stage) de um tumor e seus respectivos códigos de estadiamento, em circunstâncias diferentes.

Fonte: NCCN<sup>1</sup>

## 1.3 FATORES DE RISCO

Estudos mostraram que idade, sexo e raça são fatores importante no desenvolvimento de CG. Hábitos de vida como fumar, baixo consumo de frutas e vegetais, ingestão de alimentos salgados e defumados, baixo nível socioeconômico estão todos relacionados ao CG. Doenças como obesidade, refluxo gastroesofágico (DRGE), e radiações UV podem causar CG. A obesidade tem sido associada a uma série de doenças, incluindo o CG da cárdia. indivíduos com IMC de 30 a 35 têm um risco duas vezes maior e aqueles com IMC > 40 têm risco três vezes maior de câncer da junção esofagogastrica, incluindo o GC da cárdia. Em contraste, a obesidade não é um fator de risco para GC não cárdia.<sup>16</sup>

## 2 | RELAÇÕES DA HEREDITARIEDADE/ASPECTOS GENÉTICOS

### 2.1 MUTAÇÕES ASSOCIADAS:

A principal mutação associada ao câncer gástrico difuso hereditário é a mutação que ocorre no *CDH1*, todavia, ele pode estar ligado a aparição de outras síndromes cuja mutação no gene específico cursa com câncer gástrico difuso hereditário (Figura 11), como as síndromes ataxia-telangiectasia (*ATM*), blome syndrome (*BLM/RECQL3*); Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário (*BRCA1, BRCA2*); Síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*);

Xeroderma pigmentoso (7 genes diferentes); Síndrome de Cowden (*PTEN*)<sup>1</sup>.

#### PRINCIPLES OF GENETIC RISK ASSESSMENT FOR GASTRIC CANCER

Other hereditary cancer predisposition syndromes listed below may also be associated with an increased risk of developing gastric cancer. However, insufficient evidence exists for gastric cancer screening in these syndromes.

<b>Syndrome</b>	<b>Gene(s)</b>	<b>Inheritance Pattern</b>
Ataxia- telangiectasia	<i>ATM</i>	Autosomal recessive
Bloom syndrome	<i>BLM/RECQL3</i>	Autosomal recessive
Hereditary breast and ovarian cancer syndrome	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Autosomal dominant
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	Autosomal dominant
Xeroderma pigmentosum	7 different genes	Autosomal recessive
Cowden syndrome	<i>PTEN</i>	Autosomal dominant

Figura 11: Tabela mostrando outras síndromes de predisposição hereditária ao câncer que podem estar associadas a um risco aumentado de desenvolver câncer gástrico.

Fonte: NCCN<sup>1</sup>

## 2.2 INDIVIDUALIDADE DO TRATAMENTO

Como já dito anteriormente, os meios de tratamentos são selecionados principalmente com base no estágio da doença, todavia, são destacados os tratamentos Primário/Pré-operatório, os tratamentos relacionados ao estado: irreversível, de metastática ou recorrente. A propósito, outras medidas são empregadas quando estamos diante de uma Doença irressecável, metastática ou recorrente, progressiva.<sup>11</sup>

No tocante do Tratamento Primário/Pré-operatório, a cirurgia é o primeiro tratamento para todos os pacientes com GIST (2 cm ou maior) que são ressecáveis sem risco significativo de morbidade. É recomendada antes do início do pré-operatório imagem de linha de base, os exames de imagens como tomografia computadorizada abdominal/pélvica ou ressonância magnética são indicados a cada 8 a 12 semanas.<sup>11</sup>

No que se refere à Doença irressecável, metastática ou recorrente, é recomendada antes do início do tratamento a imagem de linha de base Imatinibe (categoria 1). Falando do tipo progressiva, ela é definida como o aparecimento de uma nova lesão ou um aumento no tamanho do tumor e pode ser determinada por tomografia computadorizada (TC) abdomino/pélvica ou ressonância magnética (RM) com interpretação clínica, usando tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) conforme necessário para esclarecer dúvidas ambíguas de resultados. A adesão à medicação deve ser avaliada antes de determinar que a terapia é ineficaz.<sup>11</sup>

É importante lembrar que Pacientes com ressecção completa, ressecção incompleta ou metastática, o GIST deve ter um H&P completo a cada 3 a 6 meses; para abdominal/pélvica, a tomografia computadorizada tem que ser realizada a cada 3 a 6 meses por 3 a 5 anos, depois anualmente. Vigilância menos frequente pode ser aceitável

para pacientes de baixo risco ou muito tumores pequenos (<2 cm). A progressão pode ser determinada por TC ou RM com interpretação clínica; PET/CT pode ser considerado para esclarecer CT resultados ambíguos.<sup>11</sup>

## 2.3 PREDISPOSIÇÕES AUMENTADAS

De acordo com as diretrizes da NCCN, é notada uma predisposição muito elevada ao câncer gástrico em frente não só de mutações truncadas em *CDH1* mas também de vários outros fatores, como o tempo para diagnóstico, que pode aumentar essa chance. A propósito, foi comprovado que a presença de outras síndromes proporcionou a aparição e aumenta a chance de desenvolver o câncer gástrico. Só para ilustrar, pode-se apontar: a Síndrome de Lynch, que apresenta risco de 1% a 13%, cujo risco é maior na Ásia em comparação com países ocidentais; indivíduos com síndrome de polipose juvenil (JPS) têm um risco vitalício de 21%; indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) têm um risco de 29%, e indivíduos com polipose adenomatosa familiar (FAP), além de FAP atenuada (AFAP), têm um risco de 1% a 2% ao longo da vida de desenvolvimento gástrico.<sup>1</sup>

## 3 | TESTE GENÉTICO E IMPLICAÇÕES PSICOSSOCIAIS

A realização de teste genético para mutações em *CDH1* é recomendado quando certos critérios são atendidos, como: dois casos de câncer gástrico na família, sendo um confirmado como câncer gástrico difuso; ou diagnóstico de câncer gástrico difuso antes dos 50 anos e sem história familiar; história pessoal ou histórico familiar de câncer gástrico difuso e de câncer lobular de mama diagnosticado antes dos 70 anos; ou dois casos de câncer lobular de mama em familiares antes dos 50 anos; ou câncer gástrico difuso em indivíduos da etnia Maori; ou câncer lobular bilateral de mama antes dos 70 anos<sup>1</sup>. O teste genético de sangue ou de tecido deve ser realizado por um laboratório de diagnóstico molecular certificado, certificando que está abrangendo nas fases abertas de leitura a análise dos limites entre éxons e íntrons, além da análise individual para detecção de deleções e duplicações em éxons<sup>2</sup>. Cerca de 155 variações de *CDH1* são descritas pela literatura, sendo que 126 são patogênicas e 29 variantes ainda não foram classificadas.<sup>3</sup>

O heredograma (Figura 4) demonstra que a paciente M.T. realizou o teste que detectou mutação no gene *CDH1* pois foi diagnosticada com câncer de mama aos 40 anos e sua mãe foi diagnosticada com câncer gástrico aos 51 anos. A mutação em *CDH1* está relacionada principalmente com o aumento do risco da portadora em desenvolver câncer gástrico (figuras 2 e 7), mas também causa certo risco de desenvolvimento de câncer de mama (figuras 3 e 6). Assim, após a confirmação da mutação em *CDH1*, a paciente deve consultar um clínico geneticista, para então ser aconselhada sobre as opções para o monitoramento das consequências causadas pela variante gênica, da prevenção, aconselhamento sobre a opção profilática de uma gastrectomia e o acompanhamento

realizado por uma equipe multiprofissional, envolvendo profissionais com experiência em cirurgia gástrica, gastroenterologia, oncologia da mama, patologia, nutrição e apoio psicossocial.<sup>2</sup>

Apesar dos indiscutíveis benefícios de realizar esse acompanhamento genético, é importante se atentar aos problemas psicossociais que podem ser desencadeados por ele. As questões que se destacam são dificuldades em saber lidar com o risco de desenvolver câncer; problemas em se manter empregado e adquirir seguros de vida por ser portador da mutação; dificuldade na comunicação com familiares; preocupações com as crianças de desenvolverem câncer ou de abandoná-la em uma idade nova; desenvolvimento de ansiedade, raiva, estresse. Todas essas são questões que devem ser abordadas para a manutenção não só do bem-estar físico do paciente, mas também da sua saúde emocional.<sup>2</sup>

## 4 | RASTREAMENTO E PROFILAXIA

Nesse âmbito, os achados na literatura apontam para a importância da realização de endoscopias, bem como exames de imagem que podem contribuir para a prevenção secundária da doença, a partir de critérios adaptados para cada paciente e de acordo com suas escolhas e do trabalho de conscientização sobre os riscos pelo profissional de saúde. Além disso, métodos de profilaxia como a gastrectomia devem ser considerados.<sup>8</sup>

### 4.1 EXAME ENDOSCÓPICO

O método endoscópico é considerado o padrão-ouro para a detecção precoce de cânceres gástricos, pois permite a identificação do tumor em seus estágios iniciais, isto é, antes de a doença apresentar sintomas que possivelmente indiquem estadiamentos mais tardios, sendo estes mais difíceis de tratar.<sup>9</sup>

Na República da Coreia, foi estudado o desempenho da endoscopia digestiva alta através do estudo denominado *National Cancer Screening Program* (NGSP), que englobou mais de 18.000 participantes, que realizaram endoscopia pelo programa entre 2001 e 2007. Neste estudo, foram encontrados 81 casos de câncer gástrico, dos quais 81% eram precoces. Houve ainda uma diminuição de 50% na incidência de câncer gástrico no grupo de triagem endoscópica repetida em 2 anos em comparação com o grupo que realizou triagem de forma infrequente, sendo que, nos primeiros, os tumores foram encontrados ainda em estágio inicial, podendo ser tratados por ressecção endoscópica.<sup>9</sup>

Além disso, um estudo de base comunitária realizado no Japão revelou uma diminuição de 30% na mortalidade por câncer gástrico em 36 meses antes do diagnóstico no grupo no qual foram realizadas triagens endoscópicas em comparação com o grupo no qual não houve o exame.<sup>8</sup>

Isso mostra a importância da realização da endoscopia como método secundário



de prevenção, apesar de haver a necessidade de mais estudos relacionados a pacientes com mutações previamente conhecidas que levem ao desenvolvimento do câncer gástrico, como as do gene *CDH1*, no que se refere à incidência da doença nestes grupos e seu desenvolvimento.<sup>8,9</sup>

## 4.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Esse exame, por ter alta disponibilidade e boa precisão, é a primeira modalidade de estadiamento que deve ser considerada, apesar do contraste pobre entre os tecidos, que exige materiais de contraste e exposição à radiação. Permite analisar o tumor seguindo o método TNM: tumor, nódulo e metástase, que avalia as características dos tumores em seu sítio primário, linfonodos e possível migração para outros sítios.<sup>8</sup>

Segundo alguns estudos realizados, a tomografia computadorizada para estadiamento T geral apresentou uma precisão entre 77% e 89%. Já para a o estadiamento N, em metástases linfonodais, a sensibilidade foi avaliada como estando entre 63-92% e especificidade entre 50-88%, de acordo com uma revisão sistemática que abrange 10 estudos. Já para o estadiamento M, são geralmente feitas Tomografias Computadorizadas de abdome e pelve, cujos resultados apontam para uma sensibilidade para a imagem da doença M1 de aproximadamente entre 14-59% e especificidade entre 93-100%.<sup>8</sup>

## 4.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A vantagem da ressonância magnética consiste em, além de identificar o tumor nos seus diferentes graus de estadiamento, apontar também as diferentes camadas da parede gástrica, bem como a diferenciação entre um tumor e tecido já fibrosado, contribuindo para precisão, sensibilidade e especificidades semelhantes a TC. A precisão para a avaliação adequada do estágio T foi avaliada entre 64-88%. Para o estadiamento N, a sensibilidade e especificidade variaram entre 72-100%, 20-100%, 69-100% e 40-100%. Já para o estadiamento M, a RM é mais aplicada em diagnósticos de metástases hepáticas e identificação de semeadura peritoneal (quando as células do tumor descamam para dentro da cavidade peritoneal).<sup>8</sup>

## 4.4 GASTRECTOMIA TOTAL PROFILÁTICA

Segundo a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), em suas diretrizes para câncer gástrico, pacientes entre 18 e 40 anos que possuem mutação para *CDH1* confirmada devem ter a recomendação para a gastrectomia profilática. Nesses casos, antes da retirada do órgão, devem ser feita uma endoscopia de linha de base, na qual são realizadas seções congeladas intraoperatórias para verificação da natureza histológica do tecido, nas quais devem haver, na margem proximal, mucosa escamosa esofágica, e na distal, mucosa duodenal, a fim de garantir a remoção total do tecido gástrico. Não é necessária, nesses casos, a linfadenectomia D2. Para os pacientes que preenchem este

critério e que optem por não realizar a gastrectomia, devem ser oferecidas endoscopias altas com múltiplas biópsias a cada 6-12 meses.<sup>1</sup>

#### 4.4.1 Gastrectomia por laparoscopia vs. gastrectomia aberta

Nesse contexto, discute-se bastante sobre a eficácia de métodos cirúrgicos com invasibilidade reduzida na progressão do câncer gástrico e melhora de outros parâmetros relacionados à qualidade de vida do paciente, dentre esses métodos está a gastrectomia por laparoscopia. Um estudo publicado em 2021, no qual foram selecionados randomicamente pacientes com câncer gástrico, utilizando propensão de riscos numa proporção de 1:1 para realização de gastrectomia por laparoscopia (GL) e gastrectomia aberta (GA), mensurou vantagens e desvantagens entre os dois métodos, não sendo identificada inferioridade da abordagem laparoscópica em relação à cirurgia aberta na abordagem terapêutica do câncer gástrico.<sup>14</sup> Neste, foram identificadas maiores taxas de sobrevida livre de doença em pacientes mais velhos submetidos à cirurgia, sendo de 58% e 40% respectivamente para GL e GA. Além disso, o grupo da GL também possuiu tempo menor de internação pós-cirurgia, taxas maiores de pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante após 6 semanas, maior tempo cirúrgico, menores perdas sanguíneas e maiores números de linfonodos dissecados.<sup>14</sup>

Apesar de possíveis desvantagens do método laparoscópico, como o possível aumento no risco de disseminação de células cancerígenas para órgãos próximos e linfonodos, não é possível negar um maior vislumbre para mais resultados positivos da integração entre medicina e tecnologia, visando sempre ao bem do paciente.<sup>14</sup>

## 5 | TESTES GENÉTICOS EM FAMILIARES PRÓXIMOS A FIM DE IDENTIFICAR MUTAÇÕES

Para que familiares possam ser testados a fim de se encontrar uma mutação genética herdada, são necessários, no geral, dados da biópsia do tumor pelo menos do probando da família<sup>6</sup>. Em casos de câncer gástrico hereditário, são testadas para *CDH1* apenas as famílias que preencherem os critérios para Câncer Gástrico Difuso Hereditário estabelecidos pela *International Gastric Cancer Linkage Consortium*<sup>7</sup>, segundo a qual deve haver, para os familiares:

- 2 casos de câncer gástrico na família independentemente da idade, com pelo menos um DGC
- $\geq 1$  caso de DGC em qualquer idade e  $\geq 1$  caso de CLB  $< 70$  anos em diferentes membros da família
- $\geq 2$  casos de LBC em membros da família  $< 50$  anos.
- No caso em questão, o teste genético deve ser recomendado para a filha, pois esta preenche o segundo critério. O mesmo critério se aplica para as diretrizes

da NCCN, segundo a qual deve haver história pessoal ou familiar de DGC e câncer de mama lobular, diagnosticado antes dos 70 anos.<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

Esse relatório demonstrou, por meio de testes realizados em plataformas digitais, a forte associação entre mutações no gene *CDH1* e a maior probabilidade de desenvolvimento de câncer gástrico, câncer de mama e câncer gástrico difuso hereditário. Tal descrição engloba, ainda, as formas de tratamento de acordo com a ressecabilidade e reincidência/metástase do tumor, fatores de risco desencadeantes destas doenças, abordagem familiar, testes e profilaxia da doença, de forma a provar a necessidade de uma abordagem multifatorial no caso de câncer gástrico por mutação em *CDH1* e sua determinação também como síndrome hereditária.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Nccn.org. 2020 [citado em 30 de maio de 2021]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
2. Post RS van der, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2015 Jun 1;52(6):361–74 [citado em 25 de agosto de 2021]. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/52/6/361>
3. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: *CDH1* Mutations and Beyond. *JAMA Oncology* [Internet]. 2015 Apr 1;1(1):23–32. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2108851>
4. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. [citado em 25 de agosto de 2021]. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
5. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>

6. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Feb 1 [citado em 25 de agosto de 2021];16(2):e60-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638682/>
7. Blair V, Mcleod M, Carneiro F, Coit D, L D'addario J, Van Dieren J, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://hereditarydiffusegastriccancer.org/wp-content/uploads/2020/08/HDGC-Guidelines-text\\_compilation\\_2020\\_06\\_23.pdf](https://hereditarydiffusegastriccancer.org/wp-content/uploads/2020/08/HDGC-Guidelines-text_compilation_2020_06_23.pdf)
8. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 4;21(11):4012.
9. 1. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention Strategies for Gastric Cancer: A Global Perspective. *Clinical Endoscopy* [Internet]. 2014 Nov 1 [citado em 30 de maio de 2021].;47(6):478–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260094/>
10. Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*. 2019 Jun 24;21(8).
11. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1179-1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894370; PMCID: PMC7680370.
12. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*. 2022 May;47:101404.
13. Yamamoto M, Shimokawa M, Ohta M, Uehara H, Sugiyama M, Nakashima Y, et al. Comparison of laparoscopic surgery with open standard surgery for advanced gastric carcinoma in a single institute: a propensity score matching analysis. *Surgical Endoscopy*. 2021 Aug 23;36(5):3356–64.
14. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2021 Jan 15;15(1):3-12. doi: 10.5009/gnl19257. PMID: 31893631; PMCID: PMC7817924.
15. Cancer Staging Systems [Internet]. ACS. [citado em 14 de dezembro de 2019]. Available from: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>
16. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014 Mar 11;23(5):700–13.
17. Berx G, Becker KF, Höfler H, van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Human mutation* [Internet]. 1998 [citado em 30 de maio de 2021];12(4):226–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9744472>

# CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: UM RELATO DE CASO SOB PERSPECTIVA GENÉTICA DO *CDH1*

Data de aceite: 01/11/2023

### Rebeca Pessanha Paes Rangel

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

### Yasmin Cardoso Nóbrega

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

### Lívia Valle dos Santos Silveira

### Ludmila Coelho Mendonça

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

### Vinicius Eduardo Daleprane

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

### Matheus Correia Casotti

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

### Débora Dummer Meira

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

### Iúri Drumond Louro

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** Câncer gástrico difuso hereditário é uma síndrome de câncer autossômica dominante associada a mutações no gene supressor de tumor *CDH1*. **RELATO DE CASO:** Homem de 61 anos. História familiar revelou que seu pai teve um câncer gástrico metastático aos 52 anos e seu filho é portador de uma mutação em *CDH1*. **RESULTADOS:** Portadores de mutação em *CDH1* têm maior risco de desenvolver câncer gástrico difuso do que não-portadores. Esse risco também aumenta com a idade, o que enfatiza a importância do teste genético e de estratégias profiláticas. **DISCUSSÃO:** Como mutações em *CDH1* aumentam o risco de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, condutas para testes genéticos, cirurgias (gastrectomia total) e estratégias de vigilância (endoscopia com biópsia), são abordadas. **CONCLUSÃO:** A alta penetrância de *CDH1* evidencia o papel crucial da avaliação de risco, do diagnóstico precoce e de procedimentos profiláticos,

dadas as limitações das modalidades de vigilância.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético 1. Câncer de mama lobular 2. Câncer gástrico difuso hereditário 3. *CDH1* 4. Gastrectomia 5. Medidas profiláticas 6.

## HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER: A CASE REPORT UNDER GENETIC PERSPECTIVE OF *CDH1*

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is an autosomal-dominantly inherited cancer syndrome associated with mutations in the tumor suppressor gene *CDH1*. **CASE REPORT:** 61-year-old male. Family history revealed that his father had metastatic gastric cancer at age 52 and his son is a carrier of a *CDH1* mutation. **RESULTS:** Carriers of *CDH1* mutation have a higher risk of developing diffuse gastric cancer than non-carriers. The cancer risk also increases with age, which emphasizes the importance of genetic testing and prophylactic strategies. **DISCUSSION:** As *CDH1* mutations increase the risk of diffuse gastric cancer and lobular breast cancer, guidelines for genetic testing, surgery (total gastrectomy) and surveillance strategies (endoscopy with biopsy) are approached. **CONCLUSION:** The high penetrance of *CDH1* shows the crucial role of genetic risk assessment, early diagnosis and prophylactic procedures, given the limitations of surveillance modalities.

**KEYWORDS:** Genetic counseling 1. Lobular breast cancer 2. Hereditary diffuse gastric cancer 3. *CDH1* 4. Gastrectomy 5. Prophylactic measures 6.

## INTRODUÇÃO

O câncer gástrico apresenta a quinta maior incidência e a quarta maior mortalidade no mundo. Comparando com os dados do Brasil, ele é o quinto tipo de câncer com maior incidência e apresenta a quarta maior mortalidade por câncer no país.<sup>1,2</sup> A maioria dos cânceres gástricos ocorre de forma esporádica, sendo que apenas 1-3% dos casos são hereditários.<sup>3</sup>

O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH), é caracterizado pela presença de células em anel de sinete na submucosa gástrica, e está relacionado, principalmente, com mutações autossômicas dominantes no gene *CDH1*.<sup>4</sup> Entretanto, também foram relatadas mutações nos genes *CTNNA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MAP3K6*.<sup>3</sup> A mutação de *CDH1* além de predispor ao câncer gástrico também está relacionado, em pacientes do sexo feminino, ao aparecimento de câncer de mama lobular. Alguns estudos acrescentam correlação com câncer de cólon, mas ainda não há um consenso no meio científico.<sup>3 4 5</sup>

Os testes genéticos para diagnóstico são recomendados com base em guidelines, levando em consideração a história familiar do paciente, além da análise histopatológica de espécimes de ressecção endoscópica da mucosa gástrica, que confirmam o diagnóstico. Quando não detectado precocemente, o câncer gástrico possui um prognóstico ruim, associado à uma baixa expectativa de vida e elevada mortalidade.<sup>3</sup>

## RELATO DE CASO

O.C., homem, 61 anos, mede 1,68 metros de altura e pesa 80 kg, relata que seu pai faleceu, aos 52 anos, meses após a descoberta de um tumor gástrico que, posteriormente, descobriram ser metastático. Ademais, menciona que seu filho realizou um teste genético que detectou uma variante no gene *CDH1*. O paciente possui 2 irmãs, uma de 54 e outra de 58 anos de idade, e 2 filhos (um homem de 33 anos e uma mulher de 37 anos de idade). Sua esposa (e mãe de ambos os filhos) tem 55 anos e não possui histórico ou suspeita de câncer gástrico familiar. É ex-fumante e não é etilista.

## RESULTADOS

Com base no relato de caso, pode-se construir um heredograma (Figura 1), a fim de representar de forma gráfica as principais características da história familiar da doença, no caso o CGDH, na família do probando. Destaca-se, por exemplo, o componente genético (portadores de mutação no gene *CDH1*, no caso em questão, o filho do probando) e os parentes afetados (neste caso, o pai do probando). O heredograma facilita a observação do grau de parentesco em relação aos afetados, o que é de suma importância para a identificação dos indivíduos que devem ser testados geneticamente. As indicações para o teste genético podem ser vistas abaixo (Figura 2), bem como os procedimentos indicados de acordo com o resultado do teste.<sup>3 8</sup>

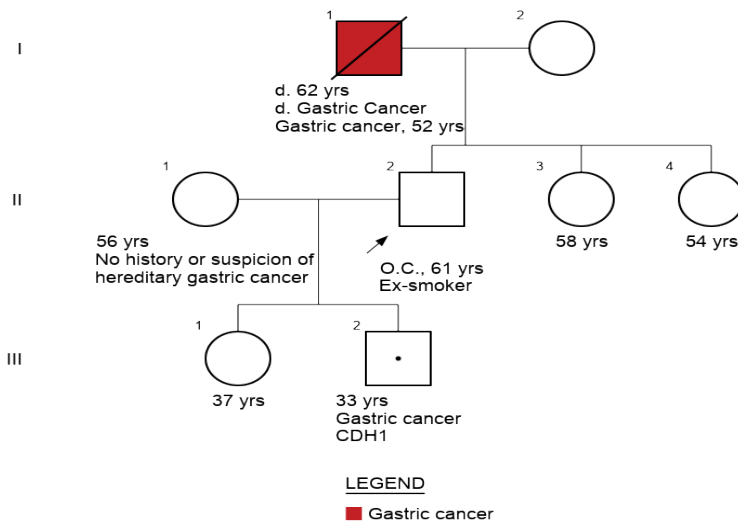


Figura 1: Heredograma do paciente, elaborado com base no relato de caso. d., deceased (falecido); ex-smoker (ex-fumante); gastric cancer (câncer gástrico); legend (legenda); No history or suspicion of hereditary gastric cancer (Sem história ou suspeita de câncer gástrico hereditário); yrs, years (anos). Em vermelho, indica-se indivíduo com câncer gástrico; indivíduo marcado com um ponto representa teste positivo para mutação em *CDH1*.

Fonte: Invitae Family History Tool<sup>9</sup>

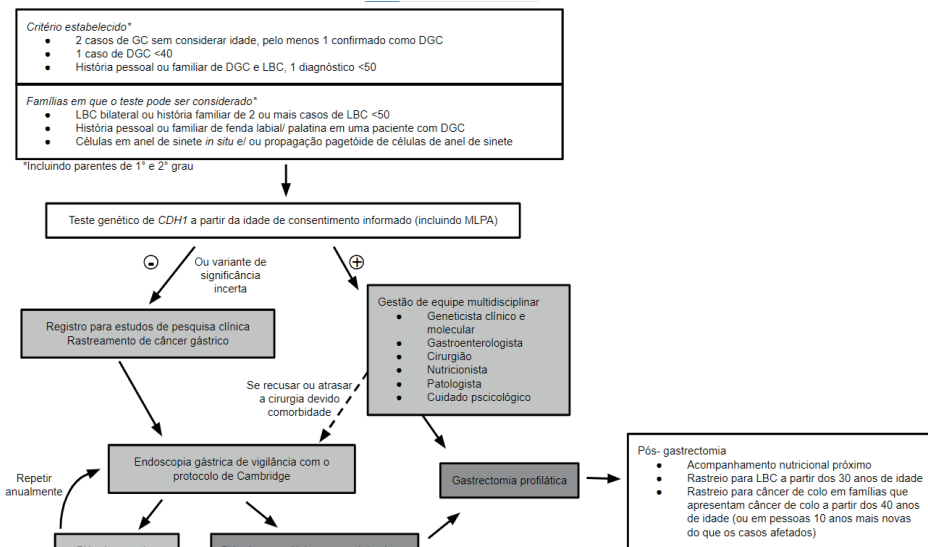


Figura 2: Algoritmo para manejo a partir de critérios clínicos de teste de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC), testes genéticos, papel da endoscopia e gastrectomia. GC, câncer gástrico; DGC, câncer gástrico difuso; LBC, câncer de mama lobular; MLPA, amplificação de sonda de ligação multiplex.

Fonte: Traduzido com base em - van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *Journal of Medical Genetics*.<sup>3</sup>

Aplicando as características do probando na ferramenta de cálculo de riscos ASK2ME (All Syndromes Known to Man Evaluator - Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem Avaliador) e considerando que, assim como seu filho, ele também seja portador de uma mutação em *CDH1*, estimativas de risco são mostradas da idade atual do paciente até os 85 anos como um conjunto de gráficos (Figura 4) e um conjunto de tabelas (Figura 3). Os dados que suportam o risco para não portadores em tabelas e gráficos são dos Registros SEER 18 (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais), que fornece a probabilidade específica de idade de desenvolver cada câncer por sexo por meio de seu software (programa) DevCan. O cálculo foi feito considerando intervalos de confiança de 95% para estimativas de risco do portador dentro de um subconjunto de artigos. Vale destacar que, as estimativas dessa ferramenta são baseadas em extensa revisão da literatura identificando estudos confiáveis sobre as implicações do risco de câncer para cada gene.<sup>7</sup>



Age	Carrier %	Non-carrier %
66	25.7	0.12
71	51.01	0.29
76	59.99	0.48
81	60.5	0.68
85	60.74	0.82

Figura 3: Risco do paciente desenvolver câncer gástrico com gene *CDH1* de 61 anos até 85 anos. Age, idade; Carrier, portador; non-carrier, não portador.

Fonte: ASK2ME <sup>7</sup>

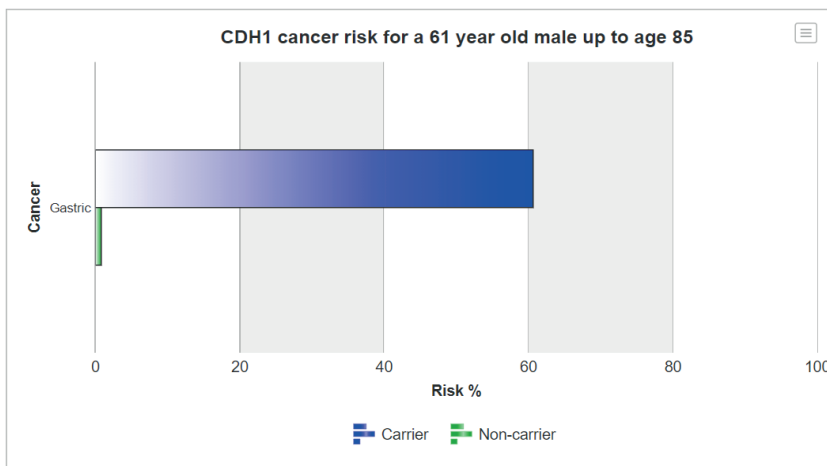


Figura 4: Risco de desenvolver câncer gástrico. Cancer gastric, câncer gástrico; Carrier, portador; *CDH1* cancer risk for a 61 year old male up to age 85 (Risco de câncer de *CDH1* para um homem de 61 anos até 85 anos); non-carrier, não portador; risk, risco.

Fonte: ASK2ME <sup>7</sup>

## DISCUSSÃO

Devido ao histórico familiar, o paciente deste caso provavelmente apresenta uma mutação no gene *CDH1* (gene que no filho apresenta variação). Esse gene está localizado no cromossomo 16q22.1 e codifica a E-caderina, proteína de adesão celular dependente de cálcio que é fundamental na manutenção da integridade estrutural da célula epitelial. Nos casos de mutação desse gene, há a expressão diminuída da E-caderina, o que promove irregularidades na arquitetura celular e no crescimento celular, levando ao desenvolvimento do câncer. A mutação no gene *CDH1* pode ocorrer esporadicamente ou ser herdada por um padrão de herança autossômica dominante, como aparenta ser neste caso.<sup>4 11</sup>

Até o momento, mais de 155 mutações germinativas diferentes de *CDH1* foram descritas. A maioria das mutações patogênicas são truncadas e, portanto, não levam a uma proteína. Grandes deleções exônicas são relativamente raras, com uma frequência

de cerca de 5%.<sup>3</sup> Como o *CDH1* é um gene supressor de tumor, um segundo hit somático é necessário para o início da formação de tumores. O gatilho e mecanismo molecular pelo qual o segundo alelo de *CDH1* é inativado parece ser diverso e inclui metilação - principalmente através da hipermetilação do promotor *CDH1* - mutação somática e, em menos casos, pela perda de heterozigiosidade.<sup>3 4 10</sup>

Histopatologicamente, o CGDH se origina como focos discretos na submucosa gástrica, não produzindo mudanças arquitetônicas em seu estágio inicial. Entretanto, o patologista pode reconhecer o fenótipo da síndrome em lesões gástricas precoces através da identificação *in situ* ou em disseminação pagetóide das células em anel de sinete na submucosa. Devido a esses fatores, o rastreamento do CGDH pela aparência endoscópica da mucosa gástrica do estômago e por biópsias endoscópicas randomizadas é, na maioria dos casos, limitada e ineficiente, sendo recomendado, portanto, a gastrectomia total profilática a partir dos 18 anos de idade.<sup>3 4 8</sup>

Esses cuidados são importantes, pois os pacientes sintomáticos, que desenvolvem o câncer gástrico difuso amplamente invasivo, têm um prognóstico ruim, apresentando menos de 10% de chance de cura. E, mesmo quando o câncer é curável, a taxa de sobrevivência em 5 anos ainda não excede 30%, demonstrando a gravidade e a letalidade da doença.<sup>3</sup>

Vale ressaltar que, para portadores de mutações no gene *CDH1*, o risco de câncer gástrico ao longo da vida aos 80 anos é estimado em 67% para homens e 83% para mulheres.<sup>8</sup> Além disso, o risco cumulativo de câncer de mama lobular para mulheres com mutação em *CDH1* é estimado em 42% aos 80 anos.<sup>3 11</sup>

Alguns estudos realizaram a correlação de mutação *CDH1* com câncer de cólon, mas ainda não há um consenso no meio científico. Entretanto, a triagem de câncer de cólon pode ser recomendada em pacientes com CGDH que têm um pedigree mostrando carcinoma de cólon presente antes dos 40 anos.<sup>3 4 5 11</sup>

Outros genes com os quais o *CDH1* interage incluem: *AJAP1*, *CAV1*, *CTNNB1*, *CTNND1*, *DDR1*, *DLGAP5*, *KLRG1*, *LIMA1*, *PIP5K1C*, *PSEN1*, *RAB8B*, *RAPGEF2*, *TBC1D2*, *TRPV4*.<sup>7</sup>

De acordo com as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (Rede Nacional Abrangente do Câncer - NCCN), o teste genético para mutações de *CDH1* deve ser considerado quando qualquer um dos seguintes critérios for atendido<sup>8</sup> (Figura 2):

- Dois casos de câncer gástrico em uma família, um confirmado de câncer gástrico difuso (DGC) independentemente da idade
- DGC diagnosticado antes dos 50 anos sem histórico familiar
- História pessoal ou familiar de DGC e câncer de mama lobular, diagnosticado antes dos 70 anos
- Dois casos de câncer de mama lobular em familiares antes dos 50 anos de idade

- DGC em qualquer idade em indivíduos de etnia maori, ou com história pessoal ou familiar de lábio leporino/fenda palatina
- Câncer de mama lobular bilateral antes dos 70 anos

Ao avaliar o caso do probando e o seu histórico familiar atesta-se que tanto ele, quanto seus familiares não se enquadram em nenhum dos critérios acima. Contudo, vale salientar que o pai do probando foi diagnosticado com câncer gástrico aos 52 anos e veio a falecer por conta da doença; além do filho do paciente ter testado positivo para a mutação do gene *CDH1*. Ademais, a mãe do seu filho não apresenta nenhum caso de câncer gástrico ou câncer de mama lobular na família. Sendo assim, sabendo que a herança relacionada ao *CDH1* é autossômica dominante e possui baixa frequência de mutação de novo, é possível inferir que muito provavelmente o probando apresenta a mutação do *CDH1* que foi herdada pela prole.<sup>3 4</sup>

Com isso, também pode-se inferir que existe 50% de chance da filha do probando ter herdado essa mutação. Ademais, devido à característica da herança mencionada e ao diagnóstico de câncer gástrico do pai do probando, também é possível inferir que provavelmente o pai do probando era portador da mutação. Nesse contexto, as irmãs do probando teriam 50% de chance de serem portadoras da mutação em *CDH1*.<sup>3 4</sup>

De acordo com a Figura 3 e a Figura 4, caso o indivíduo for portador da variante *CDH1*, há um aumento gradativo do risco de desenvolver câncer gástrico difuso hereditário, de modo que aos 85 anos de idade o risco máximo é de 60,8%, ao passo que em caso de não portador tal valor reduz drasticamente para 0,82%.<sup>7</sup>

Pacientes portadores de mutações patogênicas no gene *CDH1* (e.g., o filho do probando) devem ser informados sobre a possibilidade de intervenção cirúrgica e acompanhamento por exames. Aos pacientes com idade entre 18 e 40 anos, é recomendada a gastrectomia total<sup>9</sup>, devido ao alto risco desses pacientes desenvolverem câncer gástrico durante a vida e à limitação das modalidades de vigilância. O momento de realização desse procedimento é bastante individualizado, considerando as preferências, aspectos físicos e aspectos psíquicos do paciente. O exame de endoscopia digestiva alta é indicado precedendo a gastrectomia profilática, a fim de identificar tumores macroscópicos, uma vez que tal achado pode afetar a abordagem desse paciente.<sup>3 4</sup>

Indivíduos portadores da mutação em *CDH1* que optarem por não se submeterem à gastrectomia total, assim como aqueles que têm um risco de 50% de serem portadores e que não foram testados para a mutação em *CDH1*<sup>13</sup> (e.g., as irmãs e a filha do probando), devem ser acompanhados com endoscopias digestivas altas e múltiplas biopsias randomizadas a cada 6 a 12 meses<sup>8</sup>, preferencialmente em centros especializados. Considerando que células emaneladas na submucosa gástrica não são detectadas por meio de endoscopias mas podem ser identificadas em análises histológicas, a estratégia é a realização de no mínimo 30 biópsias das 5 áreas do estômago.<sup>3 8 11</sup> No entanto, devido a

alta taxa de falsos negativos, pacientes devem ser informados que é possível que lesões sugestivas de malignidade não sejam detectadas nesses exames. (Figura 2)<sup>12</sup>

Ademais, dado o risco de câncer de mama lobular em pacientes portadores de uma variante *CDH1* P/LP, a mastectomia redutora de risco pode ser discutida com portadoras. Caso a paciente escolha não realizar o procedimento, é recomendado o rastreamento com mamografia anual e ressonância magnética da mama, a partir dos 30 anos de idade<sup>8</sup>. Em pacientes com 50% de chance de portar mutação em *CDH1* (e.g., irmãs e filha do probando), a mamografia anual e ressonância magnética da mama são indicadas a partir dos 35 anos de idade.<sup>13 14</sup>

Apesar da realização do teste genético ser uma etapa essencial no diagnóstico e tratamento, é de suma importância atentar-se aos impactos que tal resultado causará na vida desse indivíduo e de sua família. Sendo assim, vale destacar os fatores psicossociais que permeiam esse processo, uma vez que em uma revisão sobre indivíduos que solicitam aconselhamento genético e testes para doenças hereditárias síndromes de câncer, seis áreas problemáticas dominantes foram identificadas:<sup>3</sup>

(1) lidar com o risco de câncer;

(2) problemas práticos: como obtenção de seguro de vida/empréstimos e emprego quando se é portador de mutação. Assim, haverá consequências de âmbito financeiro ao paciente, o que poderá reverberar até mesmo no seu tratamento, haja vista que em algumas situações os recursos terapêuticos não são ofertados gratuitamente; Além disso, nos casos em que o indivíduo afetado é o provedor financeiro da família haverá um grande impacto econômico;

(3) problemas relacionados à família: por exemplo, problemas de comunicação com os membros da família, já que o câncer em si foi e ainda é um tópico sensível a se discutir, sendo por muitas vezes considerado um tabu. Com isso, se não há diálogo por parte do indivíduo, a família não consegue compreender de fato como o paciente está lidando com a sua condição, seus medos e expectativas; mas também, se o diálogo não parte da família, haverá o sentimento de solidão por parte do paciente. Além disso, o portador da mutação ou gene de característica patogênica pode sentir-se responsável por passá-lo à sua prole, levando ao sentimento de culpa;

(4) problemas relacionados com crianças: como preocupações para crianças com risco aumentado ou o medo de diversos pais em falecer e deixar crianças pequenas;

(5) viver com câncer: por exemplo, medo de desenvolver câncer e a dor da perda de familiares. Vale destacar que, em alguns casos, os indivíduos portadores puderam acompanhar previamente a evolução de algum familiar com o câncer/síndrome em questão, o que pode acarretar uma maior angústia e medo de apresentar o mesmo quadro;

(6) emoções: tais como raiva, negação, sentimento de perda, ansiedade, depressão e dentre tantos outros. Todavia, pode-se apresentar também alívio, segurança, esperança e resignação dependendo do resultado dos testes e de como tal paciente está lidando com o diagnóstico.

Tendo em vista os tópicos supracitados, é imprescindível que durante a sessão de aconselhamento genético, o profissional não se atenha apenas nos fatores fisiológicos, mas também às questões psíquicas que o paciente possa apresentar. Com isso, cabe salientar a relevância de uma equipe multidisciplinar no acompanhamento do paciente e seus familiares, uma vez que os aspectos emocionais são frequentemente preponderantes na adesão do paciente ao tratamento, mudanças de hábitos de vida e medidas profiláticas.

Por fim, no que tange às medidas profiláticas, estudos recentes indicaram que quando alguma doença é vinculada às causas genéticas, os indivíduos tendem erroneamente a considerá-la não evitável e não tratável. Com isso, é de suma importância desconstruir tal estigma determinista que permeia o termo “genético”, posto que impacta diretamente no entendimento do probando e de seus familiares acerca da importância das medidas profiláticas, de redução de risco e dos tratamentos.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Devido à alta penetrância da mutação do gene *CDH1* e do mal prognóstico do CGDH, nota-se a importância de que o diagnóstico seja feito de maneira precoce. Sendo de suma importância, dessa forma, que os médicos se mantenham atualizados com as diretrizes relacionadas à realização de testes genéticos para que o diagnóstico seja realizado nas populações de risco.

Além disso, devido à baixa acurácia de testes como a endoscopia para o diagnóstico precoce, mesmo quando realizada com biopsias randomizadas, é importante o aconselhamento para a realização da gastrectomia total profilática até que sejam desenvolvidos melhores testes de triagem. Mas, até o momento, o procedimento da gastrectomia pode ser considerado como o meio mais adequado de prolongar a sobrevida em portadores da mutação em *CDH1*.

Vale ressaltar que, considerando a complexidade desses casos, a abordagem para esses pacientes requer um acompanhamento com uma equipe multidisciplinar contando com geneticistas, patologistas, cirurgiões do aparelho digestivo, oncologistas, nutricionistas e psicólogos. Isso para garantir o cuidado tanto dos componentes físicos quanto dos emocionais e, assim, assegurar uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado em 30 de julho de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado em 30 de julho de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>
3. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 15 maio 2015 [citado em 30 de julho de 2022].; 52(6):361-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>
4. Zylberberg HM, Sultan K, Rubin S. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. *World Journal of Clinical Cases* [Internet]. 16 jan 2018 [citado em 31 de julho de 2022].; 6(1):1-5. Disponível em: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i1.1>
5. Martínez Valenzuela C, Castelán-Maldonado EE, Carvajal-Zarrabal O, Calderón-Garcidueñas AL. First report of a Mexican family with mutation in the CDH1 gene. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [Internet]. 4 set 2020 [citado em 31 de julho de 2022].; 8(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1208>
6. Marteau TM, Croyle RT. Psychological responses to genetic testing. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 1998 Feb 28;316(7132):693-6 [citado em 31 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1112686/>
7. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
8. Nccn.org. 2020. [citado em 3 de agosto de 2022] Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
9. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com). Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>
10. Silva M, Azenha D, Pereira C, Almeida A, Balseiro S, Sampaio AM, Santos P, Carvalho L. CARCINOMA GÁSTRICO E GASTRITE CRÔNICA Regulação Epigenética por Metilação dos genes CDH1 (Caderina-E), CDKN2A (p16INK4A), PTGS2 (COX2) e EGFR. *Acta Medica Portuguesa*. 2010;(1):5-14.
11. Wilcox R, Perpich M, Noffsinger A, Posner MC, Cooper K. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Multidisciplinary Case Report with Review of the Literature. *Pathology Research International* [Internet]. 6 fev 2011 [citado em 3 de agosto de 2022];2011:1-5. Disponível em: <https://doi.org/10.4061/2011/845821>

12. Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of CDH1. *JAMA Surgery* [Internet]. 1 abr 2021 [citado em 3 de agosto de 2022];156(4):387. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6155>
13. Kluij I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, van Hillegersberg R, Ligtenberg M, Bleiker E, Cats A. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Familial Cancer* [Internet]. 3 mar 2012 [citado em 3 de agosto de 2022];11(3):363-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10689-012-9521-y>
14. GOV.BR — Português (Brasil) [Internet]. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2021 ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021); [citado em 3 de agosto de 2022]. Disponível em: [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo\\_II\\_DUT\\_2021\\_RN\\_465.2021\\_TEA.AL.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf)

# CÂNCER DE OVÁRIO: UM ESTUDO DE CASO COM BASE EM PREDISPOSIÇÕES, SINTOMATOLOGIA, DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Karolaine Galvani Delpupo**

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

### **Jaqueline Coelho da Silva**

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

### **Livia Valle dos Santos Silveira**

### **Natalia dos Santos Scarpatti**

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

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íuri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de ovário é frequentemente diagnosticado em estágios avançados, resultando em taxas elevadas de mortalidade. **RELATO DE CASO:** A paciente deste estudo apresenta sintomas típicos de neoplasia ovariana e histórico familiar de câncer de mama e ovário hereditário, incluindo parentes com mutações em *BRCA1*. **RESULTADOS:** Ferramentas de análise de risco indicaram alta probabilidade de mutação em *BRCA1* nesta paciente. **DISCUSSÃO:** Mutações em *BRCA1* e *BRCA2* aumentam a suscetibilidade ao câncer de ovário, influenciada por fatores como etilismo e obesidade. Em casos de mutações, mastectomia e salpingo-ooforectomia são medidas preventivas recomendadas para a Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce e tratamento são cruciais nessa síndrome. O aconselhamento genético e testes desempenham um papel vital nessas situações.



**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético 1. Genes *BRCA1* e *BRCA2* 2.. Neoplasias Ovarianas 3. Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário 4. Testes Genéticos 5.

## OVARIAN CANCER: A CASE STUDY BASED ON PREDISPOSITIONS, SYMPTOMATOLOGY, DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Ovarian cancer is often diagnosed at advanced stages, resulting in high mortality rates. **CASE REPORT:** The patient in this study presents typical symptoms of ovarian neoplasia and a family history of hereditary breast and ovarian cancer, including relatives with mutations in *BRCA1*. **RESULTS:** Risk analysis tools indicated a high likelihood of *BRCA1* mutation in this patient. **DISCUSSION:** Mutations in *BRCA1* and *BRCA2* increase susceptibility to ovarian cancer, influenced by factors such as alcohol consumption and obesity. In cases of mutations, mastectomy and salpingo-oophorectomy are recommended preventive measures for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. **CONCLUSION:** Early diagnosis and treatment are crucial in this syndrome. Genetic counseling and testing play a vital role in these situations.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. *BRCA1* and *BRCA2* Genes 2. Ovarian Neoplasms 3. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome 4. Genetic Testing 5.

## INTRODUÇÃO

O câncer de ovário engloba um conjunto de neoplasias com características e prognósticos clínico-patológicos e moleculares distintos. Segundo a American Cancer Society, apenas cerca de 20% dos cânceres de ovário são encontrados em estágio inicial.<sup>1</sup> Quando o câncer de ovário é detectado precocemente, cerca de 94% das pacientes vivem mais de 5 anos após o diagnóstico. Devido ao diagnóstico tardio, o câncer de ovário é caracterizado pela grande taxa de mortalidade. Tal fato associado à pequena proporção de casos de câncer de ovário, diagnosticados em estágios iniciais, tornam imprescindível a busca por meios de identificação precoce dessa doença. Como, de maneira geral, esse tipo de câncer não manifesta sintomas durante seu desenvolvimento, a realização do diagnóstico é complicada, o que proporciona o avanço da doença.<sup>2</sup>

De acordo com dados do INCA de 2021, o câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum, atrás apenas do câncer do colo do útero. A quase totalidade das neoplasias ovarianas (95%) é derivada das células epiteliais, sendo que o restante provém de células germinativas e células estromais.<sup>3</sup>

Diante de algum sintoma suspeito, o médico realizará o exame clínico ginecológico e poderá pedir exames laboratoriais e de imagem, por exemplo, exames de sangue gerais e testes de marcadores tumorais que são usados para planejar o tratamento do câncer de ovário. Os especialistas da NCCN recomendam aconselhamento genético para todas as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário, que é mais frequentemente causado por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.<sup>4</sup>

## RELATO DE CASO

B.M., mulher, 55 anos, branca, medindo 1,73 metros de altura e pesando 97 kg. Paciente relata menarca aos 14 anos, menopausa aos 50 anos e em amenorreia desde então. Relata hábito etilista de mais de 1 dose ao dia e relata hábitos tabagistas, mas parou há 10 anos. Paciente relata já ter tido pólipos endometriais e retirada de nódulo na mama esquerda. Relata perda de apetite, dores e distensão abdominal, sangramento ao urinar, sudorese noturna e constipação. Relata que sua mãe, 85 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 57 anos devido a mutação em *BRCA1*. Avó materna diagnosticada com câncer de ovário aos 68 anos. Avó paterna diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 72 anos. Possui 3 irmãs: uma de 60 anos, diagnosticada com câncer de ovário devido a mutação em *BRCA1* aos 59 anos, uma de 54 anos sem comorbidades e uma de 65 anos diagnosticada com câncer de mama aos 64 anos.

## RESULTADOS

### 1 | QCANCER

Foi calculado o risco de câncer a partir dos dados sobre características pessoais (idade, peso e altura), hábitos (ex-fumante, hábito etilista de 1 dose ao dia) e características clínicas (histórico familiar de câncer de mama e ovário, histórico de pólipos endometriais e nódulo na mama, perda de apetite, dor e distensão abdominal, sangramento ao urinar, sudorese noturna e constipação). De acordo com o QCancer, uma pessoa típica como a paciente (com a mesma idade e sexo), sem nenhum sintoma, doença anterior ou histórico familiar, têm um risco de 0,79% de ter um câncer ainda não diagnosticado. O risco da paciente ter qualquer câncer ainda não diagnosticado (“*any cancer*”) é de 75,51% e, correspondentemente, uma chance de 24,49% de não ter (“*no cancer*”) (Figura 1).<sup>12</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		24.49%
Any cancer		75.51%
	ovarian	61.64%
	breast	6.21%
	other	4.86%
	renal tract	1.67%
	colorectal	0.47%
	uterine	0.22%
	blood	0.2%
	pancreatic	0.1%
	cervical	0.06%
	lung	0.05%
	gastro-oesophageal	0.03%

Figura 1: Risco de câncer a partir das características pessoais, hábitos e características clínicas da paciente. A tabela mostra os riscos de: não ter cancer (*no cancer*), ter qualquer câncer (*any cancer*), câncer de ovário (*ovarian*), de mama (*breast*), outro (*other*), do trato renal (*renal tract*), colorretal (*colorectal*), uterino (*uterine*), do sangue (*blood*), pancreático (*pancreatic*), cervical (*cervical*), de pulmão (*lung*), gastroesofágico (*gastroesofágico*).

Fonte: QCancer<sup>12</sup>

## 2 I CANCER RISK ASSESSMENT TOOLS

Caso uma mulher tenha sido diagnosticada com uma doença, o valor preditivo positivo (VPP) indica a probabilidade da presença da doença. O quadro a seguir (Figura 2) mostra o VPP para câncer de ovário (com intervalo de confiança de 95%), para marcadores de risco individuais (sensação de inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal) e para pares de marcadores de risco em combinação. Isto é, o VPP varia de acordo com o sintoma ou a combinação de sintomas da paciente diagnosticada. O sintoma que sozinho garante o maior VPP para o câncer de ovário é a distensão abdominal. Além disso, a combinação de distensão abdominal com perda de apetite é a que mais aumenta o VPP.<sup>15</sup>

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

Positive predictive value >1%
Positive predictive value >2%
Positive predictive value >5%

Figura 2: VPP para câncer de ovário para marcadores de risco individuais e em combinação. A tabela mostra o valor preditivo positivo (*positive predictive value*), para os marcadores de risco individuais (*positive predictive value as single symptom*): sensação de inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal (*abdominal bloating, abdominal pain, urinary frequency, loss of appetite, abdominal distension*). Além disso, mostra esses valores para os marcadores combinados.

Fonte: Cancer Risk Assessment Tools.<sup>15</sup>

O risco de câncer de mama foi calculado com base na idade e a partir dos seguintes sintomas: dor nas mamas, secreção mamilar, retração de mamilo, nódulo mamário e nódulo mamário acompanhado de dor (Figura 3). A presença de nódulo mamário (como um sintoma isolado) em idade de 50-59 anos causa um risco de 8,5% de desenvolvimento de câncer de mama.<sup>15</sup>

Age, years	Risk as a single symptom				Breast lump/pain
	Breast pain	Nipple discharge	Nipple retraction	Breast lump	
40-49	0.17 0.16 to 0.17	1.2 –	–	4.8 3.6 to 5.4	4.9 –
50-59	0.80 0.52 to 1.2	2.1 0.81 to 5.1	2.6 –	8.5 6.7 to 11	5.7 –
60-69	1.2 0.73 to 2.0	2.3 –	3.4 –	25 17 to 36	6.5 –
≥70	2.8 1.4 to 5.4	23 –	12 –	48 35 to 61	>5 <sup>a</sup> –

Figura 3: Risco de câncer de mama com base na idade (*age, years*) e sintomas. Os sintomas mostrados são dor nas mamas, secreção mamilar, retração de mamilo, nódulo mamário e nódulo mamário acompanhado de dor (*breast pain, nipple discharge, nipple retraction, breast lump e breast lump/pain*).

Fonte: Cancer Risk Assessment Tools.<sup>15</sup>

### 3 | ASK2ME

Essa ferramenta calcula o risco de diversos cânceres baseados na presença de algum gene mutado. Considerando que a paciente tenha a mutação no gene *BRCA1*, foram calculados os riscos de desenvolver cânceres associados. A calculadora de risco mostrou resultados para câncer de mama, pancreático e de ovário.<sup>13</sup>

Para mulheres nessa faixa etária (55 anos), o risco de câncer de mama para portadoras de mutação em *BRCA1* é de aproximadamente 50%; para câncer de ovário é de aproximadamente 66%; e para câncer pancreático de aproximadamente 5% (Figura 4).<sup>13</sup>

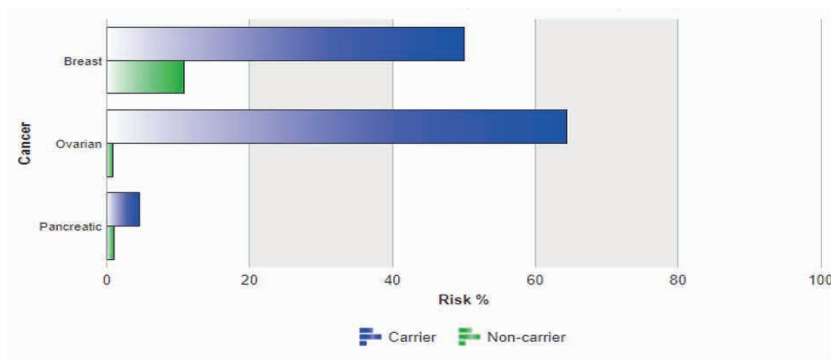


Figura 4: Risco de câncer de mama (*breast*), de ovário (*ovarian*) e pancreático (*pancreatic*) por mutação em *BRCA1* para mulheres de 55 a 85 anos. O gráfico mostra os resultados para mulheres portadoras (*carrier*) e não portadoras (*non carrier*).

Fonte: ASK2ME<sup>13</sup>

Para mulheres portadoras da mutação em *BRCA1*, o risco de desenvolver câncer de ovário entre 55 e 85 anos aumenta progressivamente com a idade, enquanto mulheres não portadoras possuem chances quase nulas de desenvolvê-lo (Figura 5).<sup>13</sup>

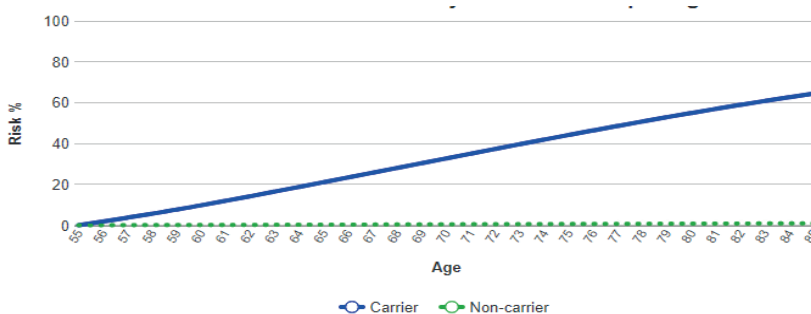


Figura 5: Risco (*risk*) de câncer de ovário por mutação em *BRCA1* para mulheres de 55 a 85 anos.

Fonte: ASK2ME.<sup>13</sup>

## 4 | IBIS

A partir dos seguintes dados: 55 anos, menarca aos 14 anos, mulher em pós-menopausa, idade da menopausa aos 50 anos, histórico de hiperplasia, dados sobre câncer de ovário e de mama das familiares, peso e altura, foi calculado o risco da paciente desenvolver câncer de mama. Foram obtidos os seguintes dados:<sup>14</sup>

- Risco em 10 anos: 18.4% (população em geral: 3.2%)
- Risco durante a vida: 43% (população em geral: 10.3%) (Figura 6)
- Probabilidade de mutação em *BRCA1*: 16.9%
- Probabilidade de mutação em *BRCA2*: 8.7%<sup>14</sup>

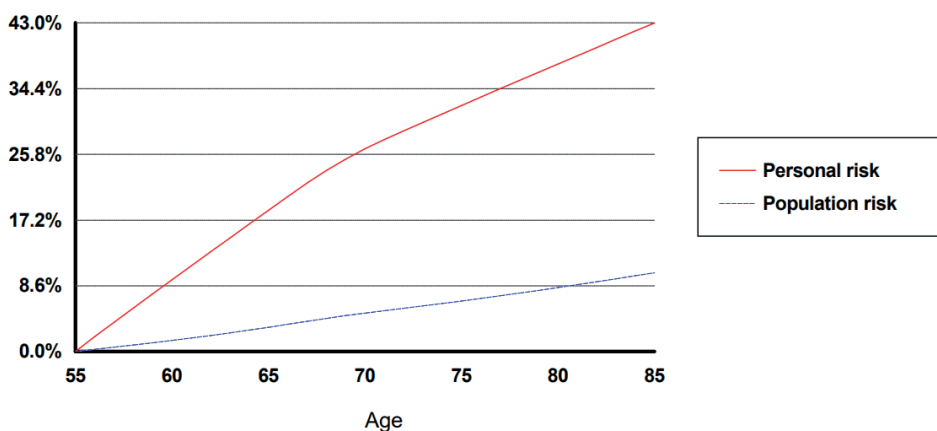


Figura 6: Risco da paciente desenvolver câncer de mama durante a vida. O gráfico mostra o risco para a paciente em questão (*personal risk*) e o risco da população em geral (*population risk*).

Fonte: IBIS<sup>14</sup>

O heredograma foi esboçado com o uso da mesma plataforma (Figura 7).

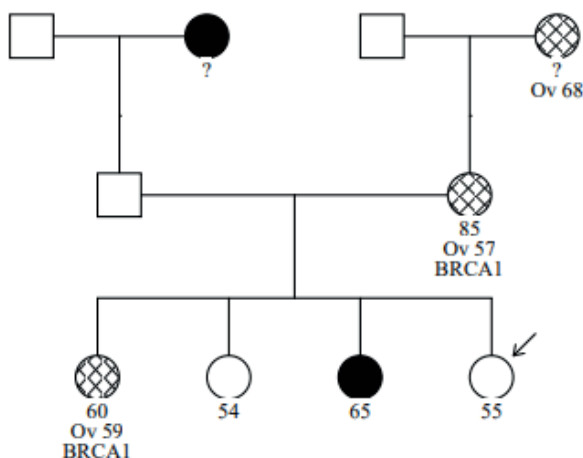


Figura 7: Heredograma da paciente. Uma das irmãs, a mãe e a avó materna foram diagnosticadas com câncer de ovário (representadas por círculos com estampa quadriculada), com as duas primeiras devido a mutação em *BRCA1* e cujas idades de diagnóstico de todas elas estão descritas após a palavra “Ov”. Em relação ao câncer de mama, uma das irmãs e a avó paterna foram diagnosticadas.

Fonte: IBIS<sup>14</sup>

## DISCUSSÃO

### Aspectos da doença

Em 2020, o câncer de mama tornou-se o mais diagnosticado do mundo, assim como a causa mais comum de morte ocasionada por câncer em mulheres.<sup>5</sup> Já no que diz respeito ao câncer de ovário, aproximadamente 140 mil mulheres morrem por ano em todo o mundo<sup>6</sup>, sendo de difícil diagnóstico, além das poucas opções de tratamento. Ambos os tipos de câncer podem estar relacionados com mutações no gene *BRCA1* e *BRCA2*, o que aumenta os riscos de mulheres com mutações nesse gene desenvolverem esses tipos de câncer. Frente a isso, mostra-se necessário que os profissionais da saúde tenham conhecimento sobre sintomas, ferramentas diagnósticas e formas de tratamento disponíveis para essas pacientes.

Dessa forma, ao analisar os sintomas apresentados pela paciente, percebe-se um risco aumentado para esses tipos de câncer e uma densa história familiar para mutação em gene *BRCA1*. Nesse sentido, a paciente apresentava os seguintes sintomas: perda de apetite, dores e distensão abdominal, sangramento ao urinar, sudorese noturna e constipação; o que é compatível com a apresentação clínica do câncer de ovário. Além desses sintomas citados, os quais a paciente desenvolveu, o câncer de ovário também pode se manifestar a partir de massa pélvica suspeita no exame abdominal, ascite, inchaço, dor pélvica e sintomas urinários.<sup>4</sup> A plataforma *Risk Assessment Tool* realiza a análise de risco com contribuição desses sintomas, o que vai justificar a elevada porcentagem de risco associado ao câncer de ovário, como é observado na figura 2.<sup>15</sup>

A partir da análise da história clínica e familiar da paciente, é possível notar alguns fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama e ovário. Dentre eles, é importante destacar alguns hábitos de vida que estão correlacionados com o surgimento do câncer, como o etilismo, em que a paciente consome mais de uma dose de álcool ao dia.<sup>7</sup>

Assim, mostra-se importante ressaltar que existem evidências consistentes que relacionam o consumo de álcool com o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, como câncer de boca, faringe, laringe, esôfago e câncer de mama. Nessa perspectiva, nota-se grande correlação entre a bebida alcoólica e o câncer de mama, principalmente em mulheres em período pós-menopausa, aumentando o risco em 9% de desenvolver a doença, o que deve ser salientado para essa paciente, devido a predisposição genética para o câncer de mama.<sup>7</sup>

Além disso, o Índice de Massa Corporal (IMC) da paciente encontra-se em 32,4 kg/m<sup>2</sup>, o que indica uma obesidade de grau I que, por sua vez, é um distúrbio responsável por aumentar os riscos de alguns tipos de câncer, dentre os quais o câncer de mama, especialmente após a menopausa, o que insere mais um fator de risco para essa paciente. Acrescenta-se a isso o fato de que pesquisas recentes têm mostrado que, quanto maior o tempo em que uma mulher adulta se encontra acima do peso, maior os riscos de ela não sobreviver após um diagnóstico de câncer de mama ou intestino. Por seu turno, o maior risco ao desenvolvimento de câncer identificado em pessoas acima do peso se deve por fatores como o aumento da resistência à insulina, inflamações crônicas, danos ao DNA e alterações hormonais.<sup>7</sup>

### **Relações de hereditariedade e aspectos genéticos**

Dois genes, *BRCA1* (Breast Cancer 1 Early Onset Protein) e *BRCA2* conferem suscetibilidade de alta penetrância tanto para câncer de ovário quanto para câncer de mama. O *BRCA1* é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17 (17q21). Variantes patogênicas em *BRCA1* são responsáveis pela Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário (HBOC), que apresenta herança autossômica dominante. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por metade de todas as famílias que contêm dois ou mais casos de câncer de ovário. Em estudos populacionais, *mutações em BRCA1 e BRCA2* estão presentes em 5-15% de todos os casos de câncer de ovário.<sup>8</sup>

Os riscos cumulativos de câncer de ovário associados a esses genes, calculados a partir de meta-análises de estudos familiares, foram estimados em 40-53% para portadores de mutação *BRCA1* e 20-30% em portadores de *BRCA2*.<sup>8</sup>

Por mais de seis meses antes do diagnóstico, pacientes com câncer de ovário podem apresentar dor abdominal, edema ou sintomas gastrointestinais inespecíficos<sup>9</sup>. Outros sintomas incluem distensão abdominal, constipação, falta de apetite, dor pélvica e sintomas urinários.<sup>10</sup> A Figura 2 mostra a influência da presença desses fatores no VPP para o diagnóstico de câncer de ovário. Sendo assim, como a paciente relata perda de apetite,



dores e distensão abdominal, sangramento ao urinar, sudorese noturna e constipação, tais sintomas corroboram a hipótese de câncer de ovário.

O risco da paciente de desenvolver câncer de ovário é de 61,64% com base nos cálculos da ferramenta Qcancer, sendo que o risco estimado para câncer de mama é de 6,21% (Figura 1). A plataforma IBIS calculou um risco de câncer de mama nos próximos 10 anos de 18,4%, uma probabilidade de mutação em *BRCA1* de 16,9% e em *BRCA2* de 8,7%. Além disso, a figura 4 mostra que, com base nos dados nela presentes, o risco da paciente em questão de apresentar câncer de mama é de 8,5% (relativo ao sintoma único de nódulo mamário). Na família da paciente, pode-se notar um histórico de câncer de mama e ovário relevante, sendo diagnosticadas as avós, a mãe, e 2 irmãs, com a mãe e uma irmã com mutação em *BRCA1* (Figura 7). Todos esses dados levam a hipótese de um câncer de ovário hereditário, já que o risco em relação ao câncer de mama é maior.

### **Prevenção e tratamento**

A prevenção refere-se a um conjunto de precauções que tem como objetivo evitar que a doença ocorra, enquanto o tratamento tem como objetivo remediar e melhorar a saúde do paciente diante a condição clínica estabelecida<sup>11</sup>. Diante disso, será discorrido sobre as atitudes, profiláticas e reparadoras, que deveriam ser tomadas pela paciente e seus familiares.

A priori, é válido salientar que familiares da paciente deverão ser observados e testados geneticamente para mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Dessa forma, caso confirmada a suspeita, a mastectomia e a salpingo-ooforectomia redutoras de risco, bem como a reconstrução das mamas são de cobertura obrigatória para estes, mesmo se forem assintomáticos. Além disso, quando forem encontradas mutações nesses genes em pacientes que não tenham sido submetidos a mastectomia redutora de risco, a realização de ressonância magnética periódica é de cobertura obrigatória.<sup>11</sup>

O tratamento do câncer de ovário exige uma equipe de especialistas que trabalhem conjuntamente para a melhor formulação de um plano terapêutico personalizado. A intervenção médica deve incluir: um cronograma de exames de acompanhamento do câncer, tratamento de efeitos colaterais a longo prazo e cuidados com sua saúde geral.<sup>4</sup>

A cirurgia é o primeiro tratamento recomendado para esta condição clínica e além de seu papel no tratamento, também pode ser útil no estadiamento do câncer, visto que o estadiamento cirúrgico é a melhor maneira de se estadiar o câncer de ovário de forma precisa. A partir de testes com o tecido cirúrgico é possível determinar a extensão do câncer, ou seja, para quais locais esse se espalhou e a partir disso, numerar o estágio do câncer de 1 a 4, o que depende dos seguintes fatores, de acordo com o sistema FIGO, o sistema mais utilizado atualmente: extensão do tumor primário, disseminação do câncer para linfonodos próximos e propagação para regiões distantes. Esse estadiamento vai ter grande utilidade para os tratamentos futuros do câncer abordado.<sup>4</sup>

Quanto ao tratamento cirúrgico, geralmente envolve a remoção de ambos os ovários, ambas as tubas uterinas, o útero e o colo do útero. A quimioterapia, à base de platina, é recomendada após a cirurgia para os estágios I, II, III, e IV do câncer de ovário. Somada à quimioterapia, pode ser inserida uma terapia direcionada chamada bevacizumabe que inibe a angiogênese tumoral, impedindo a nutrição das células tumorais e conseqüentemente de seu crescimento, com essa intervenção há menos probabilidade de prejudicar as células normais.<sup>4</sup>

Ademais, um ponto muito importante a se destacar é que o câncer, seu tratamento e até mesmo o resultado de um teste genético, podem causar sentimentos de ansiedade e depressão que são comuns entre pessoas nessa condição clínica ou com predisposição à doença. Como medida paliativa, uma rede de apoio estruturada, composta por assistentes sociais, psiquiatras e psicólogos podem ajudar a solucionar tal problemática. Outra alternativa seria a inclusão desses indivíduos em grupos de apoio, rodas de conversa ou medicação.<sup>4</sup>

## CONCLUSÃO

Considerando que a grande taxa de mortalidade do câncer de ovário é devido ao diagnóstico tardio, é de suma importância o diagnóstico precoce. Para isso, é importante que a população em geral seja informada sobre os principais sintomas, a fim de procurarem atendimento médico caso suspeite do desenvolvimento de câncer. Nos casos de famílias com casos de Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário (HBOC), entra em destaque o aconselhamento genético para além dos pacientes já diagnosticados, com orientação sobre a realização de testes genéticos para detecção de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* e realização de ressonância magnética periódica, além de realização de mastectomia e salpingo-ooforectomia redutoras de risco em caso de mutação.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. American Cancer Society [Internet]. How to Check for Ovarian Cancer; [citado em 1 agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>
2. Marques de Oliveira K, Marques de Oliveira M, Soares Araujo R. CÂNCER DE OVÁRIO E DETECÇÃO PRECOCE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA LITERATURA. Revista Científica FacMais [Internet]. 2016 [citado em 1 agosto de 2022];Volume VII(Número 3). Disponível em: <https://revistacientifica.facmais.com.br/wp-content/uploads/2017/01/Artigo-05-Câncer-de-ovário-e-deteção-precoce-revisão-bibliográfica-da-literatura.pdf>
3. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. Câncer de ovário; 4 jun 2022 [citado em 30 julho de 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-ovario>
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients: Ovarian Cancer. 2021
5. World Health Organization. IARC [Internet]. International Agency for Research on Cancer; [citado em 1 agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/>.
6. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Seminars in Oncology Nursing [Internet]. 2019 [citado em 1 de Agosto de 2022];Volume 35(2):151-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
7. World Cancer Research Fund International. World Cancer Research Fund International [Internet]. Working to prevent cancer worldwide; [citado em 1 Agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.wcrf.org/>.
8. Ramus SJ, Gayther SA. The Contribution of BRCA1 and BRCA2 to Ovarian Cancer. Molecular Oncology [Internet]. 10 fev 2009 [citado em 3 ago 2022];3(2):138-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.001>
9. Bernardo W. AMB | Associação Médica Brasileira [Internet]. BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama; [citado em 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/BRCA1-E-BRCA-2-FINAL-2016.pdf>
10. A Roett M. Home | AAFP [Internet]. Ovarian Cancer: An Overview; 2009 [citado em 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0915/p609.html>
11. Agência Nacional de Saúde suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. Rio de Janeiro: ANS; 2021.
12. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator [citado em 30 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>.
13. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [citado em 30 de julho 2022]. Disponível em: <https://ask2me.org/>
14. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [citado em 29 de julho 2022]. Disponível em <https://ems-trials.org/riserevaluator/>
15. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [citado em 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.

# CÂNCER DE OVÁRIO, *BRCA1* E ACONSELHAMENTO GENÉTICO: CONDUTAS EM UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/11/2023

### Igor de Paula Costa

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

### João Zanon Gomes

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

### Lívia Valle dos Santos Silveira

### Rafael Torres Teixeira

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

### Vinicius Eduardo Daleprane

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

### Matheus Correia Casotti

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

### Débora Dummer Meira

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

### Íluri Drumond Louro

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de ovário configura-se como o oitavo câncer mais comum e como a sexta maior causa de morte por neoplasias dentre a população feminina global. **RELATO DE CASO:** Mulher, 41 anos, com histórico familiar e mutação em *BRCA1* associada a sintomas sugestivos de câncer de ovário. **RESULTADOS:** Sintomatologia e mutações indicativas de câncer ovariano. Probabilidade de 67,4% para desenvolver câncer ovariano até os 85 anos. **DISCUSSÃO:** Condutas a serem tomadas pela paciente (incluindo realização de salpingooforectomia bilateral, histerectomia, quimioterapia, seguidas de monitoramento) e por seus familiares (testagem). **CONCLUSÃO:** A oncogenética, aliada às diretrizes mais atualizadas para o manejo de cânceres ovarianos, é capaz de relacionar as condutas e tratamento à realidade da paciente, de modo a permitir intervenções que minimizem complicações aos pacientes e aumentar a possibilidade de sucesso no tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético 1. *BRCA1* 2. Câncer de ovário 3. Hereditário 4. Oncogenética 5.

## OVARIAN CANCER, *BRCA1* AND GENETIC COUNSELING: MANAGEMENT OF A CLINICAL CASE

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Ovarian cancer is the eighth most common cancer amongst women in the world and it also ranks sixth worldwide in terms of mortality caused by neoplasms amid that group. **CASE REPORT:** Woman, 41 years old, with family history and *BRCA1* mutation associated with suggestive ovarian cancer clinical symptoms. **RESULTS:** Symptomatology and gene mutation indicating ovarian cancer. There is a 67.4% probability of developing ovarian cancer until the patient is 85. **DISCUSSION:** Measures to be taken by the patient (including bilateral salpingo-oophorectomy, hysterectomy, chemotherapy, followed up by monitoring) and by relatives (gene testing). **CONCLUSION:** Oncogenetics, allied with the most recent ovarian cancer guidelines, is capable of relating treatment and management to the patient's reality, promoting interventions that leads to smaller complications aswell to a better chance of a successful treatment.

**KEYWORDS:** Genetic counseling 1. *BRCA1* 2. Ovarian cancer 3. Hereditary 4. Oncogenetic 5

### INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o oitavo mais incidente em mulheres no mundo e a sexta principal causa de morte por neoplasias dentre esse grupo. Por ano no Brasil, estima-se que sejam descobertos 5,1 novos casos a cada 100.000 mulheres, com letalidade de 3,3 óbitos a cada 100.000 mulheres. Dentre os mais comuns, o subtipo histológico epitelial tem liderado como a principal causa de morte por câncer ginecológico.<sup>1-3</sup>

Devido à característica silenciosa do subtipo histológico epitelial e a própria localização dos ovários, o diagnóstico tardio é comum, visto que a paciente começa a apresentar sintomas somente em estágios avançados de crescimento do tumor ou de metástase. O quadro clínico de mulheres com câncer de ovário geralmente é constituído por: inchaço pélvico, dor pélvica ou abdominal, dificuldade em se alimentar ou sensação de saciedade rápida e necessidade de urinar constantemente. A desconfiança deve ser reforçada caso esses sintomas sejam recentes e frequentes (12 dias a 1 mês).<sup>2,3</sup>

Com vistas a concluir o diagnóstico, são necessários exames de imagem complementares, além de testes laboratoriais com biomarcadores. A princípio, a ultrassonografia (US) é utilizada para avaliação inicial, haja vista que possui boa especificidade para identificar a malignidade ou benignidade de tumores ao redor do útero. Caso não seja possível realizar essa classificação com a US, utiliza-se a tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM). Dentre os exames laboratoriais, os solicitados inicialmente incluem o hemograma completo e o perfil bioquímico, visando o funcionamento do fígado. Além disso, o biomarcador utilizado é o CA-125, o qual mede

a quantidade de proteína CA-125, que é utilizada como parâmetro para o estágio do câncer, visto que os níveis desse marcador tendem a estar correlacionados com o curso da doença.<sup>2,3</sup>

Ao se considerar o câncer de ovário, é numerosa a quantidade de condutas possíveis, tendo em vista as especificidades de cada cenário, tornando-se primordial a consideração do estágio do câncer e a presença ou não de variante patogênica para certos genes. Cada estágio é definido por uma combinação de 3 informações relevantes, sendo elas: características do tumor primário, características do estado dos linfonodos regionais e das metástases distantes. Ao todo, existem 14 estágios possíveis para o câncer de ovário. A instituição também estabelece diferentes condutas tanto para a presença de mutação em genes de alta penetrância, como *BRCA1* e *BRCA2*, quanto para genes de baixa penetrância, como *ATM*, *BRIP1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*.<sup>2,3</sup>

Portanto, observando toda a conjuntura complexa que permeia o câncer de ovário, percebe-se o quão essencial é a oncogenética, uma vez que possibilita resolutividade específica para cada caso, garantindo o maior conforto possível à paciente.<sup>1-3</sup>

## RELATO DE CASO

R.C., mulher, 41 anos, branca, medindo 1,63 metros de altura e pesando 67 kg. Relata menarca aos 14 anos, primeira paridade aos 21 anos e ciclo menstrual irregular. Relata hábitos etilistas aos fins de semana, sem especificar quantidade. Nega tabagismo. Relata já ter tido pólipos endometriais. US realizada em 2018 evidencia ovários dilatados, possível síndrome do ovário policístico. Paciente relata perda de apetite, dores e distensão abdominal, sangramento vaginal após o sexo e sudorese noturna. Relata ciclo irregular mesmo com o uso de anticoncepcional oral por 2 anos, variando entre fluxo aumentado e ausência de fluxo. Quando aumentado, torna-se quase hemorrágico e sente dores intensas e cólicas. Relata que sua avó materna foi diagnosticada com câncer de endométrio. Irmã, de 43 anos, possui diagnóstico de câncer de ovário. Irmã de 45 anos possui diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo devido a mutação em *BRCA1*. Foi testada positiva para mutação em *BRCA1*.

## RESULTADOS

Para tornar mais ilustrativo o histórico de câncer presente na família da paciente R.C., foi confeccionado o heredograma de tais indivíduos (Figura 1). A ferramenta utilizada foi a *Family History Tool* da empresa de biotecnologia *Invitae*.<sup>4</sup>

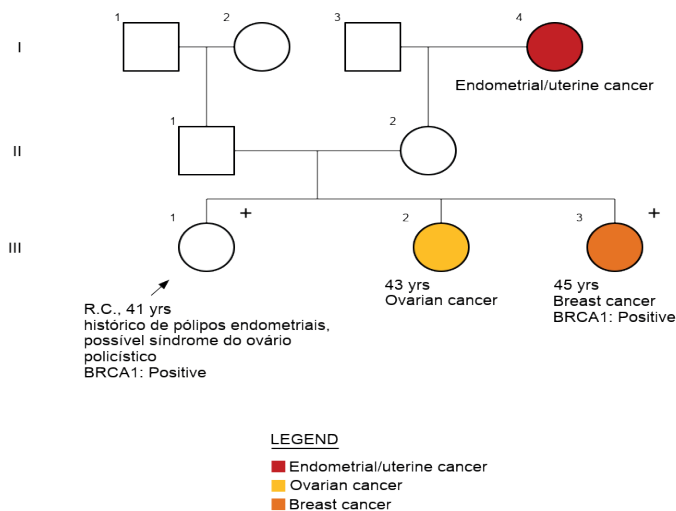


Figura 1. Heredograma da paciente R.C. Observa-se histórico familiar positivo para diversos cânceres: ovariano e de mama, nas irmãs da paciente, além de câncer endometrial pela avó materna.

Fonte: *Family History Tool (Invitae)*.<sup>4</sup>

Por meio de *Câncer 2018 risk calculator for women*, foi possível calcular o risco da paciente R.C. portar diferentes tipos de câncer, ainda que não diagnosticados (Figura 2). Para o cálculo, foram consideradas: as histórias familiares de câncer de mama e ovário; o histórico de pólipos endometriais; a apresentação clínica de perda de apetite, dor abdominal, ciclo menstrual irregular, sangramento vaginal após o sexo e sudorese noturna; idade e a antropometria da paciente.<sup>5</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		92.47%
Any cancer		7.53%
	cervical	4%
	ovarian	2.55%
	other	0.33%
	blood	0.16%
	colorectal	0.16%
	breast	0.14%
	uterine	0.1%
	pancreatic	0.06%
	gastro-oesophageal	0.01%
	lung	0.01%
	renal tract	0.01%

Figura 2. Risco da paciente R.C. apresentar um câncer ainda não diagnosticado, segundo a ferramenta *QCancer®-2018 risk calculator for women*, com discriminação de probabilidade de ocorrência de cada tipo.

Fonte: *QCancer*<sup>5</sup>

Com base na sintomatologia apresentada pela paciente, estipulou-se o valor preditivo positivo para câncer de ovário a partir do *Risk Assessment Tools* (Figura 3). Nessa ferramenta, a análise de cada marcador de risco pode ser feita individualmente ou de forma combinada. Como resultado para a paciente R.C., foi obtido um valor preditivo positivo para câncer de ovário maior que 5% em razão da combinação das referidas distensão abdominal e perda de apetite.<sup>6</sup>

	<b>Abdominal bloating</b>	<b>Abdominal pain</b>	<b>Urinary frequency</b>	<b>Loss of appetite</b>	<b>Abdominal distension</b>
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

■ Positive predictive value >1%   
■ Positive predictive value >2%   
■ Positive predictive value >5%

Figura 3: Valores preditivos positivos (intervalos de confiança de 95%) para o câncer de ovário para marcadores de risco individuais e para pares de marcadores de risco combinados (contra um risco de fundo de 0,04%). Intervalos de confiança não calculados quando qualquer valor era <5 (invariavelmente, isto se deveu ao fato de que muito poucos controles tinham ambas as características). NC=não calculado, pois menos de cinco mulheres tinham a combinação.

Fonte: Hamilton et al.<sup>6</sup>

Por meio da ferramenta ASK2ME, calculou-se os riscos de desenvolvimento dos cânceres de mama, ovário e pâncreas para a paciente R.C. de sua idade atual (41 anos) até os seus 85 anos (Figura 4). Nesta imagem, é feita a comparação dos riscos entre portadores e não-portadores da mutação. Além disso, também foi estimada a evolução probabilística temporal da doença a cada 5 anos completos pela paciente para cada um dos 3 tipos de câncer (Tabelas 1, 2 e 3). Nota-se que as chances mais destoantes entre portadores e não-portadores de *BRCA1* mutado ocorrem no câncer de ovário.<sup>7</sup>



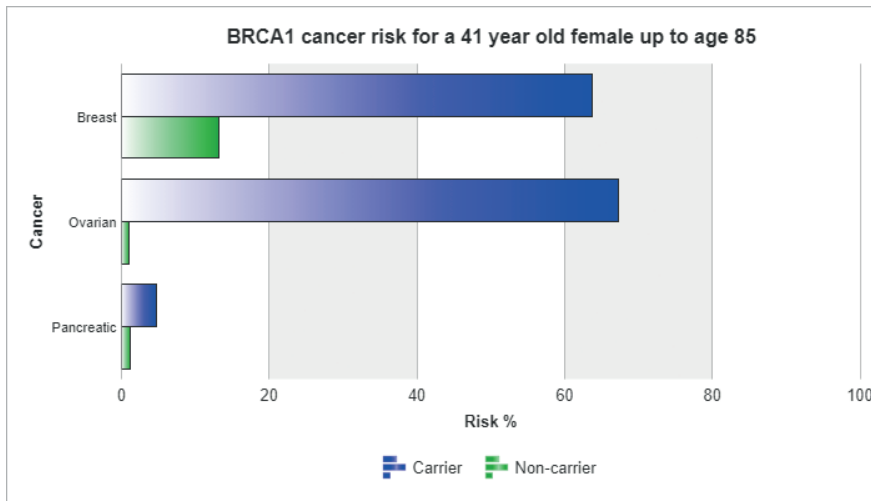


Figura 4. Risco estimado de câncer de mama, ovário e pâncreas para uma mulher de 41 anos portadora da variante patogênica de *BRCA1* até os 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.<sup>7</sup>

Tabela 1. Risco de câncer de mama para uma mulher de 41 até 85 anos de idade com *BRCA1* patogênico.

Fonte: ASK2ME.<sup>7</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	11.36	0.83
51	22.61	1.99
56	32.06	3.32
61	40.03	4.84
66	46.57	6.67
71	51.64	8.73
76	56.3	10.65
81	60.74	12.26
85	63.9	13.22

Tabela 2. Risco de câncer de ovário para uma mulher de 41 até 85 anos de idade com *BRCA1* patogênico.

Fonte: ASK2ME.<sup>7</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	3.29	0.05
51	8.57	0.13
56	15.58	0.23
61	23.95	0.35
66	33.43	0.49
71	43.07	0.65
76	52.48	0.82
81	61.21	0.98
85	67.4	1.09

Tabela 3. Risco de câncer de pâncreas para uma mulher de 41 até 85 anos de idade com *BRCA1* patogênico.

Fonte: ASK2ME.<sup>7</sup>

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.06	0.04	0.08	0.01
51	0.17	0.12	0.24	0.04
56	0.37	0.27	0.52	0.09
61	0.71	0.51	1	0.17
66	1.24	0.89	1.74	0.3
71	1.98	1.42	2.78	0.48
76	2.92	2.09	4.1	0.71
81	3.99	2.86	5.6	0.97
85	4.84	1.18		

## DISCUSSÃO

O processo da carcinogênese é complexo, mas, de maneira assertiva, pode ser dividido em três fases: iniciação, promoção e progressão. Nesse sentido, é fulcral o entendimento de que todos os cânceres, em iniciação, desenvolvem-se como resultado de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/LP) em certos genes, como, por exemplo, os envolvidos no reparo do DNA e na regulação de células em crescimento. Entretanto, nem todas as variantes de P/LP são herdadas de um dos pais, visto que, em cânceres esporádicos, as variantes P/LP podem ocorrer apenas nas células tumorais, bem como em variantes P/LP que podem ocorrer, primordialmente, ou em uma célula

germinativa, ou no próprio óvulo fertilizado durante embriogênese precoce, chamadas de variantes “de novo”.<sup>7,8,9</sup>

No presente relato de caso, a paciente certamente possui variantes P/LP herdadas, uma vez que é positiva para *BRCA1* associado a histórico familiar. Para fins epidemiológicos, é plausível pontuar que pacientes com mutações em *BRCA1/2* representam apenas aproximadamente 15% (variação, 7%–21%) de todas as mulheres que têm câncer de ovário.<sup>7,8,9</sup>

É importante trazer à luz, também, fatores de risco associados ao câncer de ovário, sendo os mais relevantes: riscos reprodutivos, estilo de vida e fatores ambientais, além de histórico familiar e risco genético. Nesse sentido, uma ou mais paridades, a amamentação e o uso de anticoncepcionais orais demonstraram uma redução de 30% a 60% no risco de desenvolver câncer de ovário. Já em relação à estilo de vida, existem inconsistências na associação da obesidade como fator de risco para câncer de ovário, devido a associações a outros fatores de risco, como, por exemplo, uso de contraceptivos orais e o estado da menopausa.<sup>10,11</sup> Já o tabagismo está associado a um risco aumentado do raro carcinoma mucinoso, mas risco diminuído para carcinomas de células claras, outro subtipo raro. Por fim, fatores ambientais, a exemplo do talco, não foram conclusivamente associados ao desenvolvimento dessa neoplasia.<sup>12</sup>

A história familiar, principalmente em pacientes com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário, incluindo ligação com os genótipos *BRCA1* e *BRCA2* ou famílias afetadas pela síndrome de Lynch, está associada ao aumento do risco de câncer de ovário, particularmente com a manifestação precoce da doença.<sup>13</sup> Além disso, como foi abordado anteriormente neste texto, mutações da linhagem germinativa em uma variedade de outros genes também foram associadas ao aumento do risco de câncer de ovário (por exemplo, *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*), apesar da baixa penetrância.<sup>14,15</sup>

É importante destacar, igualmente, que a realização de testes genéticos pode estar relacionada a transtornos psicológicos como a ansiedade e a depressão.<sup>14,15</sup> Em um cenário ideal e objetivo, é evidente que a ciência da sua real condição de saúde oferece aos pacientes motivos concretos para colaborar com o tratamento, assumir medidas preventivas, cuidados com o estilo de vida, planejamento de gestações, entre outros, de forma que tais decisões tonifiquem seu bem-estar atual e ofereçam a perspectiva de um futuro mais saudável.<sup>14</sup>

Na realidade, entretanto, o resultado do teste genético pode ser uma notícia muito desanimadora. Os pacientes que recebem a recomendação do teste são, em geral, pessoas com um extenso histórico familiar (e/ou pessoal) de câncer, que possivelmente perderam pessoas amadas ou experienciaram momentos muito difíceis. Por esse motivo, a informação de que existe a alta probabilidade de vivenciar outra vez a doença é, em muitos casos, negativa. Assim, os profissionais de saúde devem saber que os pacientes com risco

para doenças de caráter hereditário podem ter sofrimento psicológico associado.<sup>14</sup>

Conforme a revisão bibliográfica de Lombardi et al., normalmente os níveis de ansiedade, angústia e depressão são mais expressivos nos portadores da mutação de *BRCA1*, quando é feita a comparação com os não portadores, essencialmente pela preocupação com a chance aumentada de desenvolvimento de doenças no futuro e a possível repercussão do quadro em seu ambiente familiar.<sup>15</sup> Também foi demonstrado que os níveis de impacto psicológico reduzem com o aconselhamento genético, pois os protocolos de acompanhamento e tratamento dos portadores são bem definidos, tranquilizantes e tornam os pacientes de fato conscientes da sua situação de saúde. Tal processo educacional pode melhorar a capacidade de lidar com o resultado do teste, com as implicações para outros membros da família, e com as diferentes escolhas a serem consideradas. Alguns desses *guidelines* serão mencionados no presente capítulo.<sup>15</sup>

Ademais, a testagem genética para a determinação do risco de desenvolvimento de doenças pode trazer dificuldades socioeconômicas, relacionadas ao acesso a esses serviços e à forma que a sociedade enxerga o eventual resultado positivo. Além das características pessoais, valores e princípios associados, a condição socioeconômica-cultural do paciente influencia de modo determinante na forma como ele enfrenta a doença e enxerga o risco genético, as propostas dos protocolos e as implicações da testagem. A condição financeira pode-se apresentar como limitante para o adequado acompanhamento do quadro de saúde e, se for o caso, para o tratamento dos tumores.<sup>14</sup>

Por outro lado, sabe-se que o Câncer de Mama e Ovário Hereditário pode evoluir para uma condição incapacitante ou mesmo fatal, que exija exames de rastreamento visando diagnóstico precoce, procedimentos invasivos e tratamentos longos e caros no caso de desenvolvimento da neoplasia. Tal situação pode levar a atitudes discriminatórias por parte de empregadores e seguradoras de vida e saúde, traduzidas pela dificuldade de inserção no mercado de trabalho e aumento no preço dos planos de saúde e dos planos de seguridade.

Sobre os testes genéticos associados à doença, conforme o Hereditary Cancer Testing Criteria (NCCN Guidelines, 2022), recomenda-se sua realização para os indivíduos com qualquer parente de sangue com uma variante patogênica conhecida/provável em um gene de suscetibilidade ao câncer.<sup>2</sup> A paciente R.C. seria, portanto, fortemente aconselhada a realizar o teste para as variantes genéticas cujas mutações estariam associadas ao maior risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário, uma vez que uma de suas irmãs, de 43 anos, possui diagnóstico de câncer de ovário e a outra, de 45 anos, tem diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo com mutação de *BRCA1* (Imagem 1). Alguns outros genes associados a tais doenças são *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53*.<sup>14</sup>

Verificou-se posteriormente que a mutação presente na família ocorre no gene *BRCA1*, um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17, que (assim como o *BRCA2*) é responsável por codificar proteínas nucleares que garantem a integridade

genômica por meio da regulação do reparo do DNA, da transativação transcricional e do ciclo celular. A perda de função, conseqüentemente, permite o acúmulo de outras mutações que são diretamente responsáveis pela neoplasia.<sup>16</sup> As variantes patogênicas em *BRCA1* são responsáveis pela Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditários, de caráter autossômico dominante.

A mutação no *BRCA1* está significativamente associada ao risco aumentado de desenvolvimento do câncer de mama, de ovário e de pâncreas (figura 4). Assumindo o exemplo do caso em questão, as chances da paciente R.C. desenvolver câncer de mama, ovário e pâncreas aos 85 anos seriam de 63,9%, 67,4% e 4,84%, respectivamente, enquanto as chances para uma pessoa que não carrega a variante patogênica são de 13,22%, 1,09% e 1,18%.<sup>7</sup>

A paciente R.C., diagnosticada com mutação de *BRCA1*, além de possuir uma grande predisposição genética a desenvolver de câncer de ovário, apresenta um quadro clínico sugestivo, exibindo uma série de sinais e sintomas característicos (e.g., dores e distensão abdominal, perda de apetite).<sup>3</sup>

Em virtude disso, para que se possa confirmar ou refutar a suspeita clínica, é fundamental a realização de uma série de exames, dentre os quais: exames por imagem, estudos laboratoriais, avaliação do estado nutricional da paciente, avaliação gastrointestinal (se indicado) e histórico familiar.

Os exames de imagem primários para analisar suspeitas de câncer de ovário são ultrassonografias (US) abdominais/pélvicas e/ou tomografia computadorizada/ressonância magnética dessas mesmas regiões. O uso de US, em geral, é capaz de identificar e diferenciar massas tumorais entre malignas e benignas. Porém, em alguns casos, o resultado fornecido pelo US pode ser indeterminado, o que emana a necessidade de uso de técnicas alternativas, como a RM ou a TC. Além disso, tais técnicas podem fornecer resultados mais valiosos para avaliação de metástases, estadiamento e para o planejamento cirúrgico. Em casos de suspeita de metástase, o uso de TC de tórax é uma alternativa preferível às demais.<sup>3</sup>

Ademais, no que tange os estudos laboratoriais, as diretrizes do NCCN (2022) recomendam as realizações de hemograma e hepatograma para análise dos níveis de biomarcadores, como CA-125, HE4, transtirretina, apolipoproteína A1, transferrina e  $\beta$ -2 microglobulina.<sup>3</sup>

Entretanto, é válido ressaltar que existem controvérsias que permeiam o uso de vários biomarcadores, inclusive, do mais consagrado de todos, o CA-125. Apesar de manifestar-se em quantidades elevadas em 83% dos pacientes com câncer de ovário, apenas 50–60% destes encontram-se em estágio I, mostrando-se não tão confiável para diagnósticos em estágios iniciais. Além disso, níveis elevados dessa mucina também estão presentes em outros tipos de tumores, doenças benignas ovarianas, menstruação, gravidez e linfomas (de Hodgkin ou não Hodgkin).<sup>3,17</sup>

Sobre as avaliações dos estados nutricional e gastrointestinal da paciente, também devem ser destacados. No caso em questão, como há relato de anorexia e dores abdominais, é plausível supor que a paciente esteja em um quadro de déficit nutricional. Estados de má nutrição têm sido associados com maiores propensões a complicações cirúrgicas, resultados inferiores aos previstos e menores taxas de sobrevivência. Em decorrência disso, a avaliação nutricional tem sido utilizada para eleger pacientes aptos a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos. Como exceção à regra, pacientes com tumorações no sistema gastrointestinal, mesmo com problemas nutricionais, podem receber recomendação para remoção do tumor. Para aqueles em que a cirurgia não é indicada, o uso de quimioterapia neoadjuvante deve ser avaliado.<sup>3</sup>

Apesar das mutações em *BRCA1* estarem significativamente associadas ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama e de pâncreas (como já supracitado), as condutas a seguir são voltadas ao câncer de ovário.

O passo seguinte do aconselhamento exige o estadiamento do câncer na paciente. Com base no estágio em que o tumor se encontra, variam-se às orientações e condutas a serem tomadas no tratamento do caso apresentado. As diretrizes propostas pelo NCCN para o câncer de ovário são direcionadas aos estágios da classificação proposta pela FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), segundo a qual o câncer ovariano é classificado primariamente em 4 diferentes estágios (I a IV), onde I é o mais precoce e IV o mais avançado. Conforme já fora explicado no presente texto, os 4 subtipos primários subdividem-se em 14 estágios ao considerar-se a tríade TNM. Com exceção à maioria dos casos de câncer em estadiamento I, praticamente todos os outros pacientes demandam tratamentos adicionais (quimioterapia sistêmica) após a remoção cirúrgica tumoral. Adicionalmente, alguns subtipos de câncer podem ser tratados com agentes hormonais e terapia adjuvante, enquanto pacientes fragilizados podem ser aconselhados a adotar o uso de quimioterapia neoadjuvante em conjunto com cirurgia de citorredução de intervalo. Importante ainda ressaltar a crescente importância do uso de inibidores da PARP para pacientes que não reagem bem aos quimioterápicos de primeira linha.<sup>3</sup>

No presente caso, a manifestação dos sinais clínicos da paciente R.C. aponta para uma grande probabilidade de que já tenha ocorrido evolução tumoral para estadiamentos superiores ao estágio I. Em virtude disso, a recomendação proposta pelo NCCN (2022) para pacientes candidatas à cirurgia é de realização de salpingooforectomia bilateral em conjunto com histerectomia e do máximo de citorredução possível. Além disso, deve-se palpar e inspecionar toda superfície intraperitoneal, hemidiafragmáticas e vísceras abdominopélvicas. Em caso de presença de qualquer suspeita de metástase, deve-se realizar ressecção ou excisão para biópsia. Ademais, a realização de omentectomia também é indicada, bem como ressecção dos linfonodos pélvicos e para-aórticos e retirada de múltiplas biópsias peritoneais das paredes central e lateral do abdome e pelve.<sup>3</sup>

Após a cirurgia, uma série de fatores irá ditar qual a conduta deverá ser adotada para

o tratamento primário ao qual a paciente deverá ser submetida, dentre os quais, cita-se o tipo de câncer em questão, bem como seu estadiamento e, também, sua extensão residual. Para pacientes com câncer epitelial em que não há evidência de resquícios tumorais, basta a adoção de quimioterapia adjuvante. Em caso de evidências de resquícios tumorais, cirurgias de citorredução são recomendadas nas situações de aparente possibilidade de ressecção completa, seguida por tratamentos adjuvantes. Por sua vez, quando a massa tumoral não aparentar ser ressecável, a melhor opção é a realização de quimioterapia neoadjuvante conjuntamente com cirurgia de citorredução de intervalo, avaliando-se ainda, posteriormente, a utilização de quimioterapia adjuvante pós-cirúrgica.<sup>3</sup>

Após os tratamentos primários propostos, se a paciente apresentar completa recuperação, é de suma importância a realização de monitoramento para possíveis recidivas da doença. Inicialmente, durante um período de 2 anos, deve-se realizar visitas a cada 2-4 meses. Em seguida, nos anos seguintes, a orientação é que sejam realizadas consultas a cada 3-6 meses. A partir disso, sugere-se visitas anuais ao médico responsável. Nestas consultas, deverão ser realizados exames físicos, incluindo de pelve. Em casos de suspeita, cabe ao médico solicitar um exame de imagem complementar. Cabe ao médico, ainda, educar o paciente a reconhecer sinais e sintomas sugestivos de recidiva (e.g., dor pélvica, inchaço pélvico, saciedade acelerada, obstrução, perda de peso, fadiga). Hemogramas e hepatogramas são recomendados para monitoramento de biomarcadores. Por ser um tema controverso, o médico deverá propor à paciente o monitoramento dos níveis de CA-125, discutindo os prós e contras de tal ação.<sup>3</sup>

Neste relato de caso, como é conhecida a presença de variante patogênica em *BRCA1* na família da paciente R.C. (ela mesma e sua irmã de 45 anos), deve ser recomendada a testagem de parentes de sangue de ambas as portadoras da mutação, conforme indicam as diretrizes tanto do NCCN (2022) quanto do European Journal of Cancer (2021).<sup>2,3,18</sup> A identificação da presença do alelo mutante é imperativa, por se tratar, conforme já discutido, de uma mutação em um gene de alta penetrância e de um fator de alto risco para o desenvolvimento de cânceres de mama, ovário, próstata e adenocarcinomas pancreáticos.<sup>3,18,19</sup>

Nas últimas décadas, com a validação de técnicas de rastreio e prevenção, bem como de seus decorrentes benefícios trazidos aos pacientes, observou-se um aumento na recomendação, por parte dos aconselhadore genéticos, da realização de painéis genéticos para a detecção de possíveis mutações em *BRCA1*. Devido a isso, indicações preventivas e terapêuticas têm sido adotadas de forma apropriada e no momento correto por profissionais da saúde envolvidos em questões de câncer e/ou genéticas, promovendo redução dos possíveis danos que poderiam ser causados por tais neoplasias. Portanto, reforça-se a imperatividade de realização integrativa da testagem genética nas situações estabelecidas pelos *guidelines* mais atuais.<sup>18</sup>

Além disso, deve-se destacar que, para fins preventivos, o aconselhamento genético aos familiares da paciente R.C. deve ocorrer tanto anteriormente quanto posteriormente à realização de testes genéticos e deverá ser feito por um geneticista, por se tratar de um profissional que possui capacidade para interpretar o resultado de testes genéticos e, a partir disso, ser apto a fornecer informações adequadas sobre estratégias a serem adotadas visando à redução de risco. O profissional deve ser apto a informar sobre as implicações causadas pelo resultado (seja ele positivo, negativo ou inconclusivo), bem como sobre os riscos e benefícios envolvidos pela adoção de estratégias de redução de risco. O aconselhador deve, ainda, ser capaz de orientar o paciente a entender sobre os riscos de transmissão da variante patogênica a seus descendentes, bem como precisa estar preparado para auxiliar o paciente a lidar com as possíveis implicações psicossociais causadas pela descoberta de uma grande predisposição genética ao desenvolvimento de cânceres.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia de difícil diagnóstico precoce, o que resulta em elevada complexidade de tratamento e, conseqüentemente, em elevadas taxas de mortalidade. Nesse contexto, a oncogenética, aliada às práticas tradicionais, traz resolutividade e direcionamento ao possibilitar condutas assertivas à realidade de cada paciente, uma vez que considera a influência de questões genéticas no processo de carcinogênese e como o tratamento pode ser modulado conforme tal informação. No presente caso, observou-se que há indicação de realização de histerectomia e salpingooforectomia bilateral seguidas de, possivelmente, terapia neoadjuvante. Ademais, também é de suma importância a testagem de parentes de R.C. para a variante patogênica, de modo a permitir a adoção de práticas profiláticas adequadas e permitindo o diagnóstico precoce de tumores. Dessa forma, torna-se evidente a relevância do aconselhamento genético para um melhor manejo de pacientes portadores de genes supressores de tumor ou proto-oncogenes.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).



## REFERÊNCIAS

1. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. larc.fr. 2018 [citado em 3 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 6 de janeiro de 2021;19(1):77–102.
3. Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2022 [citado em 3 de agosto de 2022], NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
4. Pedigree List - Invitae Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>.
5. Qcancer(female) [Internet]. [citado em 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/>.
6. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009. 2009;339:b2998.
7. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman A-R, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology*. 2017 Nov;(1):1–12.
8. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*. 2017 Nov;147(2):375–80.
9. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016 Apr 1;2(4):482.
10. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reproductive Health* [Internet]. 2017 Dec 1 [citado em 30 de julho de 2022];23(4):183–98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.
11. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner BA. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2019 Feb;30(2):303–9.
12. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, Shilnikova N, Ramoju S, Gravel CA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reproductive Toxicology*. 2019 Dec;90:88–101.
13. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *Journal of Medical Genetics*. 2013 Nov 25;51(2):108–13.
14. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. *Psicologia para América Latina*. abril de 2007;(9):0–0.

15. Lombardi L, Bramanti SM, Babore A, Stuppia L, Trumello C, Antonucci I, et al. Psychological aspects, risk and protective factors related to BRCA genetic testing: a review of the literature. *Support Care Cancer*. outubro de 2019;27(10):3647–56.
16. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson *Genética Médica*. Tradução da 8ª edição. Rio de Janeiro : Elsevier, 2016.
17. Serpa J, organizador. *Tumor Microenvironment: The Main Driver of Metabolic Adaptation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado em 2 de agosto de 2022]. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1219). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-34025-4>.
18. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing. *European Journal of Cancer* [Internet]. março de 2021 [citado em 3 de agosto de 2022];146:30–47. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804920314489>.
19. Pilarski R. The role of brca testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. janeiro de 2019 [citado em 3 de agosto de 2022];39:79–86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099688/>.

# MUTAÇÃO NO GENE *BRCA2* E CHANCES DE DESENVOLVER CÂNCER DE MAMA PELA HISTÓRIA FAMILIAR

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Daiany Schmiedel dos Santos**

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

### **Julia Gonçalves Queiroz**

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

### **Lívia Valle dos Santos Silveira**

### **Aline Ferreira de Jesus**

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

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Lúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de mama hereditário está relacionado a mutações nos genes *BRCA1/BRCA2*. Técnicas de imagem são prevalentes para diagnóstico e testes genéticos são interessantes para prevenção e vigilância.

**RELATO DE CASO:** Nódulos BIRADS II na mama em mulher de 38 anos. Mãe com câncer de mama com mutação em *BRCA2*. Avó materna e tia materna com câncer de mama. **RESULTADOS:** O risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida para a paciente foi de 17%. Além disso, a estimativa de risco para *BRCA2* positivo foi maior comparada às mulheres não portadoras da variante. **DISCUSSÃO:** Devido ao risco de desenvolvimento de câncer, indica-se excisão da lesão com biópsia de linfonodo sentinela. Ainda, é recomendada irradiação acelerada parcial da mama ou lumpectomia. **CONCLUSÃO:** O câncer de mama pode ser causado por mutações no *BRCA2*, e pode ser associado com hábitos de vida, menarca e menopausa,

sendo medidas profiláticas necessárias.

**PALAVRA-CHAVE:** *BRCA2* 1. Câncer 2. Hereditário 3. Mama 4.

## ***BRCA2* GENE MUTATION AND CHANCES OF DEVELOPING BREAST CANCER BY FAMILY HISTORY**

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Hereditary breast cancer is related to mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes. Imaging techniques are prevalent for diagnosis and genetic testing is important for prevention and surveillance. **CASE REPORT:** BIRADS II nodules in the breast of a 38-year-old woman. Mother with *BRCA2*-mutated breast cancer. Maternal grandmother and maternal aunt with breast cancer. **RESULTS:** The lifetime risk of developing breast cancer for a patient was 17%. In addition, the risk estimate for positive *BRCA2* was higher compared to women who did not carry the variant. **DISCUSSION:** Due to the risk of developing cancer, excision of the lesion with sentinel lymph node biopsy is indicated. In addition, accelerated partial breast irradiation or lumpectomy is recommended. **CONCLUSION:** Breast cancer can be caused by mutations in *BRCA2*, and can be associated with lifestyle habits, menarche and menopause, and prophylactic measures are allowed.

**KEYWORDS:** *BRCA2* 1. Cancer 2. Hereditary 3. Breast 4.

### **INTRODUÇÃO**

O câncer de mama hereditário é reconhecido pela forte herança genética. Na maioria dos casos, esse câncer está relacionado a variantes patogênicas nos genes *BRCA1/BRCA2*. O risco de câncer de mama nas pacientes que portam a variante patogênica de *BRCA1* e *BRCA2* é de aproximadamente 65% e 45%, respectivamente. O diagnóstico de pacientes com câncer de mama durante a estadia inicial é um importante aspecto no tratamento do câncer de mama.<sup>5</sup> Dentre as diferentes opções de diagnóstico, as técnicas de imagem ainda são prevalentes dentro das abordagens que podem fornecer dados importantes sobre pacientes com câncer de mama.<sup>6</sup> Além disso, o teste genético para mutações em *BRCA* é interessante no que tange a ajudar pacientes de alto risco (porém não afetadas ainda) sobre prevenção e/ou vigilância, além de direcionar mulheres já afetadas a escolherem a melhor quimioterapia.<sup>7</sup>

### **RELATO DE CASO**

M.M., mulher, 38 anos, branca, medindo 1.79 metros de altura e pesando 74 kg. Paciente relata menarca aos 17 anos, primeira paridade aos 22 anos e ciclo menstrual regular. Relata ter notado nódulos na mama esquerda, confirmados pela US: 1 nódulo de 12mm x 23 mm / 1 nódulo de 221 mm x 38mm, classificado como BIRADS II. Mamas muito densas (mais de 50%). Paciente relata dor nas mamas fora do período menstrual. Relata que a mãe, de 60 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral devido a mutação em *BRCA2* aos 49 anos. Avó materna, 97 anos, diagnosticada com câncer

de mama esquerda aos 71 anos. Irmã de 39 anos sem alterações. Irmã de 36 anos com nódulos nas duas mamas classificados como BIRADS II. Tia materna que faleceu aos 56 anos devido a câncer de mama bilateral invasivo que sofreu metástase.

## RESULTADOS

O heredograma da paciente demonstra história familiar positiva para câncer de mama, sendo evidenciado que todas as mulheres da primeira e da segunda geração materna tiveram a doença (Figura 1).

De acordo com dados da plataforma *Breast Cancer Risk Assessment Tool*, a paciente possui um risco de 0,8% de desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos, sendo essa porcentagem 0,3% maior quando comparado à mulheres da mesma idade e raça/etnia com risco médio de desenvolver câncer de mama (Figura 2).<sup>18</sup>

Já o risco de desenvolver câncer ao longo da vida é de 17%, sendo esse risco 4,6% maior do que em mulheres da mesma idade e raça/etnia com risco médio de desenvolver câncer de mama (Figura 2).<sup>18</sup>

Resultados adquiridos na ferramenta *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)* evidenciam que a chance da mulher portadora de mutação no gene *BRCA2* desenvolver câncer de mama é muito maior quando comparado com uma não-portadora (Figura 3).<sup>19</sup>

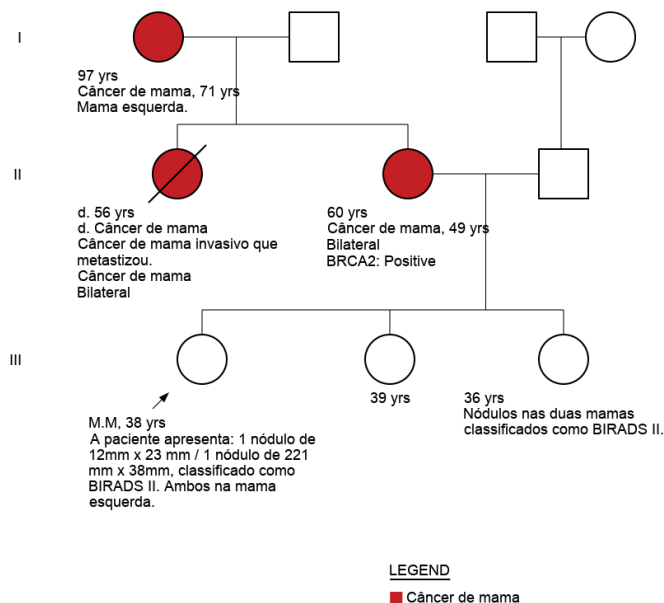


Figura 1: Heredograma da paciente. Na primeira geração, avó materna de 97 anos com câncer de mama esquerda aos 71 anos; na segunda geração, mãe de 60 anos com câncer de mama bilateral e positivo para *BRCA2* aos 49 anos, além de tia materna que faleceu aos 56 anos devido a câncer de mama bilateral invasivo com metástases. Na terceira geração, irmã de 39 anos sem câncer e irmã de 36 anos com nódulos nas duas mamas, classificados como BIRADS II. Por fim, a paciente de 39 anos no relato de caso com nódulos nas duas mamas classificados como BIRADS II.

Fonte: *Family History Tool Invitae*.<sup>17</sup>

<b>5-Year Risk of Developing Breast Cancer</b>	
Patient Risk	Average Risk
<b>0.8%</b>	<b>0.5%</b>
<b>Lifetime Risk of Developing Breast Cancer</b>	
Patient Risk	Average Risk
<b>17%</b>	<b>12.4%</b>

Figura 2: Risco absoluto de desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos e até os 90 anos, cujo risco na paciente é de 0.8% comparado a um risco médio de 0.5%. Além disso, o risco de desenvolver câncer de mama até os 90 anos na paciente é de 17%, comparado com um risco médio de 12.4% .

Fonte: *Breast Cancer Risk Assessment Tool*.<sup>18</sup>

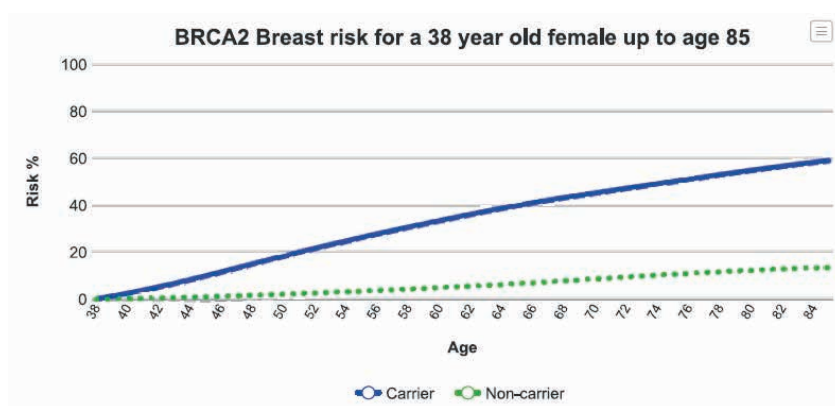


Figura 3: Gráfico mostrando a relação entre a idade de pacientes *BRCA* positivo com o risco de desenvolver câncer de mama, sendo que o risco da paciente aumenta a partir de seus 38 anos até a idade de 85 anos em diante, comparado aos pacientes da mesma idade.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.<sup>19</sup>

## DISCUSSÃO

O câncer pode-se desenvolver esporadicamente, porém, existem casos em que a doença ocorre em decorrência de mutações germinativas em genes, como, por exemplo, no *BRCA2*, perdendo sua função de reparo de fitas de DNA instáveis e, por conseguinte, gerando células neoplásicas.<sup>1</sup> Ademais, o risco de progressão para câncer devido mutação de *BRCA1* é de 65% e de *BRCA2* é de 45% ao longo da vida, como também foi demonstrado um RR (Risco Relativo) de 11,4 (IC 95%) para mutação no gene *BRCA1* e 11,7 (IC 95%) para o gene *BRCA2*.<sup>1,5</sup> Ademais, a literatura aponta associações com fatores de risco modificáveis como álcool e tabagismo. Associam-se, também, fatores de risco não modificáveis, como sexo, idade e história familiar de câncer de mama.<sup>1</sup> Esses serão discutidos adiante.

Referência internacional em oncologia, o *National Comprehensive Cancer Network*

(NCCN) pontua tratamentos diferentes para cada estadiamento de câncer mamário, baseado no sistema TNM. Nesse sentido, a *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* define o estadiamento da seguinte forma: “T” representa o tamanho do tumor, sendo classificado em Tx (tumor primário não pode ser avaliado), T0 (o tumor primário não foi localizado) e T1, T2, T3, T4 (cada um indica o tamanho do tumor). Em seguida, “N” representa os linfonodos regionais, com classificações em NX (linfonodo não pode ser avaliado), N0 (linfonodos regionais sem neoplasias) e N1, N2, N3, N4 (quantidade de linfonodos regionais com metástases). Por fim, há o “M”, cuja classificação é pela metástase, sendo MX (não pode ser avaliado), M0 (não há metástase) e M1, M2, M3, M4 (há metástase).<sup>24</sup>

Outro ponto, nessa temática, é a relação entre testagem genética preditiva e transtornos psicológicos que sua realização pode acarretar. Nesse sentido, medo, insegurança e ansiedade são comuns entre pacientes, especialmente devido às expectativas relacionadas ao resultado e à tomada de decisões quanto ao seu futuro.<sup>2</sup> Por outro lado, há forte correlação entre depleção do *BRCA2* e o câncer de mama, sendo, portanto, essencial o cuidado do médico ao acolher e ao ajudar o paciente na decisão das condutas durante o acompanhamento genético.<sup>7</sup>

No que tange ao rastreio, a mamografia de rastreamento seguida por tratamento leva a uma redução da mortalidade geral, sendo recomendada pela *American Cancer Society* a partir dos 45 anos nas mulheres, ou antes, dependendo da preferência individual. Além disso, pode ser complementada com outros exames de imagem em casos que a paciente apresente alto risco, possibilitando a detecção adicional de cânceres que são mamograficamente ocultos.<sup>3,5,22</sup>

Em presente estudos, a ressonância magnética (RM) de mama é recomendada como adjuvante da mamografia pela *American Cancer Society* em casos em que as pacientes possuem risco de câncer de mama ao longo da vida superior a 20%, como é o caso de mulheres com mutações genéticas que conotam um risco aumentado de câncer de mama. Além disso, a ultrassonografia pode ser uma opção interessante para rastreio em mulheres para mulheres com mamas densas.<sup>3</sup> Importa afirmar que essa forma de rastreio isoladamente não tem se mostrado efetiva, a não ser que seja combinada a uma terapia adjuvante como, por exemplo, a quimioterapia, cuja eficácia foi de uma redução da taxa de mortalidade entre 25% a 38%.<sup>22</sup>

Na clínica, o tecido com alteração patológica é obtido por aspiração com agulha fina, biópsia central ou excisão cirúrgica.<sup>3</sup> Há também a possibilidade de radiografia de tórax e de exames laboratoriais de sangue como forma suficiente de estadiamento de uma paciente com câncer de mama em estágio clínico I e II sem sintomatologia de doença metastática. Em casos de suspeita da doença avançada, as diretrizes da NCCN recomendam tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve ou TC de tórax com RM de abdome e pelve. O teste de mutações hereditárias inicialmente envolve o sequenciamento de *BRCA1* e *BRCA2* e, atualmente, inclui o envolvimento de deleções e duplicações maiores em *BRCA1* e *BRCA2*.<sup>4</sup>

O câncer de mama hereditário pode estar relacionado às variantes patogênicas de *BRCA1* e *BRCA2*, e há variados fatores de risco e hábitos de vida associados e citados na literatura<sup>16</sup>. Portanto, quanto à faixa etária, de acordo com a *American Cancer Society*, nos Estados Unidos no ano de 2014, o câncer de mama foi o principal causador de óbitos acima dos 40 anos, sendo que na faixa etária entre 40 a 59 anos houve 10.708 óbitos em um total de 49.683 óbitos. Já na faixa etária entre 60 a 79 anos, houve 18.461 óbitos em um total de 136.649 óbitos, e em mulheres com mais de 80 anos, 10.991 óbitos em um total de 88.842 óbitos.<sup>8</sup>

Além disso, estudos comparando a Inglaterra e País de Gales entre 1973-1977 mostrou um RR (Risco Relativo) da mutação de *BRCA2* em mulheres na idade de 20 a 29 anos de 19 (4,5-81) e para mulheres entre 60 e 69 anos um RR de 11 (6,3-20). Outro ponto observado nesse mesmo estudo foi a associação entre tabagismo e câncer, visto que o risco de desenvolvimento da doença em mulheres tabagistas com história familiar de câncer de mama era relativamente maior do que as que não possuíam histórico familiar.<sup>10</sup>

Quanto à relação hormonal e menstrual, há pesquisas na literatura que apontam associações com o risco de câncer de mama. Nesse sentido, enquanto a menarca precoce pode aumentar esse risco, a gravidez pode diminuir e, apesar de variar de acordo com a idade, a menopausa precoce também parece diminuir o risco.<sup>11</sup> Observa-se que a menopausa induzida cirurgicamente através de ooforectomia bilateral reduz o risco de câncer de mama; ainda, o uso de contraceptivos hormonais contendo estrogênio e progesterona trouxe um risco maior entre mulheres que utilizavam quando comparado às mulheres que nunca utilizaram, sendo que o período de uso tinha relação direta com o crescimento da chance do desenvolvimento de câncer de mama.<sup>12,13</sup> Ademais, o consumo de álcool é outro hábito de vida que pode ter associação com o câncer de mama, já que estudos caso-controle apontam que o consumo de bebidas alcoólicas diariamente entre mulheres com câncer de mama gera risco aumentado quando comparado a quem nunca bebeu em cerca de 82% [OR: 1,82 ; IC (1.01–3.28)].<sup>14</sup>

Para o tratamento, inclui-se mastectomia, quimioterapia, radioterapia, inibidores de PARP (poli-ADP-ribose polimerase), entre outros.<sup>15</sup> Nesse contexto, merece especial destaque o tratamento farmacológico, sendo necessário compreender que *BRCA1* e *BRCA2* são genes que regulam a transcrição e o reparo do DNA e, portanto, uma mulher com deleção ou mutação destes genes é deficiente nessa forma de manter a integridade do material genético. Dessa forma, de maneira compensatória, há a ativação de outros mecanismos de reparo celular, como as enzimas PARP, que acabam por facilitar a proliferação tumoral ao evitar que células cancerígenas defeituosas sejam mantidas. Assim, inibidores desta via agem sobre essas enzimas, tornando o DNA instável e assim provocando a apoptose das células tumorais.<sup>23</sup>

De acordo com o *NCCN - Breast Cancer Screening and Diagnosis*, pacientes de idade igual ou superior a 30 anos que apresentam dores nas mamas e nódulos palpáveis devem



passar pela mamografia e tomossíntese mamária ou mamografia com contraste (MCC) com ultrassonografia para diagnóstico. Nesse contexto, é possível classificar os achados em categorias, que no caso da paciente é de BI-RADS 2, ou seja, achados benignos. Caso seja clinicamente suspeito, deve-se realizar biópsia com uso de agulha grossa do nódulo; caso benigno e concordante com a imagem estabelecida por radiologista, deve-se realizar exame físico e de imagens em 6 ou 12 meses para até 1 ano para avaliar se existem alterações. Em contrapartida, se normal, deve-se continuar o acompanhamento, e, por fim, se houver significativo aumento de tamanho ou sintomas suspeitos, é necessário cirurgia excisional a fim de avaliar a malignidade ou benignidade do tumor.<sup>20</sup>

Assim, em casos de câncer confirmado, de acordo com o *NCCN - Breast Cancer Treatment*, se a neoplasia for não invasiva, como Carcinoma ductal *in situ* (CDIS), é possível realizar o tratamento primário por meio de diversas alternativas como: I. Lumpectomia (Retirada parcial da mama e das áreas adjacentes), sem cirurgia de linfonodos, somado à radioterapia total da mama; II. Mastectomia total com ou sem biópsia de linfonodo sentinela; III. Lumpectomia sem cirurgia de linfonodos somado a irradiação acelerada parcial da mama; ou IV. Lumpectomia sem cirurgia de linfonodos e sem radioterapia. Entretanto, se o câncer for invasivo, o tratamento depende do estadiamento do tumor, como no caso Tis,N0,M0 (“Tis” significa que o tumor localiza-se nas camadas superficiais do tecido; “N0” indica que não existe acometimentos dos linfonodos regionais; “M0” significa que não há metástases) sendo o tratamento recomendado a lumpectomia com estadiamento axilar cirúrgico com radioterapia total da mama.<sup>21</sup>

Por fim, se o padrão histológico for Ductal/NTEy (carcinoma de nenhum tipo especificado), lobular, misto, micropapilar ou metaplásico, o tratamento depende do status do receptor hormonal ou status do receptor HER2. Portanto, no caso de receptor hormonal positivo (célula cancerígena com receptores para estrogênio e progesterona) e HER2 positivo, que é o subtipo do câncer de mama que expressa o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e é caracterizado pela agressividade e grande sensibilidade a terapias fundamentadas em anticorpos monoclonais direcionadas a HER2, o NCCN considera a terapia endócrina adjuvante somada à quimioterapia adjuvante com trastuzumabe o melhor tratamento.<sup>21</sup>

Para finalizar, o acompanhamento deve ser feito com exame físico de 1 a 4 vezes por ano durante 5 anos. Após esse período, ele deve ser realizado anualmente, enquanto que a mamografia é aconselhável realizar a cada 12 meses.<sup>21</sup>

No caso presente, a paciente possui uma chance maior em 4,6% de desenvolver câncer ao longo da vida comparado com mulheres da mesma raça, idade e etnia, segundo o *Breast Cancer Risk Assessment Tool*, e a chance desta adquirir câncer também aumenta devido a mutação *BRCA2*, presente na história familiar, de acordo com o *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.<sup>18,19</sup> Portanto, medidas profiláticas são imprescindíveis, como o teste genético, a mamografia recomendada pela *American Cancer Society* a partir

dos 45 anos, ou antes, dependendo da preferência individual, a fim de se obter diagnóstico precoce. Ademais, em casos de mamas muito densas, a ultrassonografia também pode ser solicitada.<sup>3</sup> Assim sendo, a paciente do caso em questão pode utilizar de alguma dessas medidas profiláticas, objetivando otimizar seu tratamento, caso o resultado seja positivo. Por fim, visto que a paciente em questão apresenta 38 anos, deve-se discutir os riscos do uso de contraceptivos hormonais, dado que estudos recentes apontam relação importante entre tais medicamentos e o início precoce do desenvolvimento da doença.<sup>13</sup>

Também é importante salientar que a paciente apresenta sinais e sintomas importantes, como presença de nódulos BIR-RADS 2, dor nas mamas fora do período menstrual e mamas com densidade maior do que 50%. Portanto, pode ser realizada uma biópsia com agulha grossa, a fim de definir a malignidade dos nódulos da paciente, seguido para tratamento com lumpectomia com estadiamento axilar cirúrgico e radioterapia total da mama.<sup>21</sup>

## CONCLUSÃO

A partir do relato de caso, foi possível montar o heredograma da paciente, indicando história familiar positiva para câncer de mama (Figura 1). Utilizando as ferramentas de oncogenética, disponíveis online, estima-se que ela possui risco elevado de desenvolver câncer, quando comparada à média populacional - risco de 0,8% nos próximos 5 anos e, ao longo da vida, essa probabilidade aumenta para 17% (Figura 2). Nesse sentido, como a mutação no gene *BRCA2* leva a um risco maior de desenvolver câncer de mama (Figura 3) e a paciente possui tal variante na família, há indicação de aconselhamento genético para rastreio de tal mutação, segundo as diretrizes do NCCN. Além disso, recomenda-se também a realização de biópsia por agulha grossa dos nódulos apresentados na história clínica, visto que a paciente possui idade maior que 30 anos, dores nas mamas fora do período menstrual e nódulos palpáveis BIRADS 2. A partir disso, há de se definir se há benignidade ou malignidade dos nódulos: sendo maligno, o estadiamento é essencial na elaboração da conduta clínica e no estabelecimento de prognóstico. Por fim, o acompanhamento deve ser realizado de acordo com as particularidades do paciente, de maneira a preconizar o diagnóstico precoce, mediante realização de exames de triagem periódicos, e incentivar o rastreio e a prevenção do câncer de mama na população em risco.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1º de maio de 2020;65:18–31.
2. Salles AA. Aspectos éticos dos testes preditivos em doenças de manifestação tardia. *Rev Bras Saude Mater Infant*. dezembro de 2010;10:s271–7.
3. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 1º de fevereiro de 2016;57(Supplement 1):9S-16S.
4. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. Molecular Testing in Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. maio de 2019;(39):e1–7.
5. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies - PMC [Internet]. [citado 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822003/>
6. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(7):5200–13.
7. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 Mutations and Breast Cancer. *Discovery Medicine*. 25 de novembro de 2011;12(66):445–53.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 - Siegel - 2017 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [citado 31 de julho de 2022]. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21387>
9. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May;72(5):1117-30. doi: 10.1086/375033. Epub 2003 Apr 3. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):709. PMID: 12677558; PMCID: PMC1180265.
10. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2017 Nov 22;19(1):118. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4. PMID: 29162146; PMCID: PMC5698948.

11. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Nov 15;152(10):950-64. doi: 10.1093/aje/152.10.950. PMID: 11092437.
12. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972 Mar;48(3):605-13. PMID: 5058966.
13. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732. PMID: 29211679.
14. Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar;108(1):113-20. doi: 10.1007/s10549-007-9578-8. Epub 2007 Apr 28. PMID: 17468952.
15. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021 May;16(3):255-282. doi: 10.1007/s11523-021-00796-4. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710534; PMCID: PMC8105250.
16. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
17. Invitae [Internet]. [www.invitae.com](http://www.invitae.com). Available from: <https://www.invitae.com/en>
18. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
19. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
20. [nccn.org](http://nccn.org). 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf)
21. Login [Internet]. NCCN. [cited 2023 Aug 19]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-portuguese.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-portuguese.pdf)
22. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 27;353(17):1784–92.
23. Branco C, Paredes J. PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Mar 20];35(2):135–43. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13870>
24. KEUNG, E. Z.; GERSHENWALD, J. E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 18, n. 8, p. 775–784, 18 jul. 2018.
25. [nccn.org](http://nccn.org). 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)

# UMA ABORDAGEM INTEGRADA DA SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **João Pedro dos Santos da Paixão**

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

### **Mateus Lacerda de Souza**

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

### **Livia Valle dos Santos Silveira**

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

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

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Iúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC) se associa com variantes patogênicas de *BRCA* e predispõe múltiplos tipos de câncer. **RELATO DE CASO:** Mulher branca, 45 anos; perimenopausa sob reposição hormonal; mamas heterogeneamente densas BI-RADS III; cânceres de mama e ovário e mutação *BRCA1* familiar. **RESULTADOS:** Baseado na história clínica da paciente, estima-se risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama, mediante uso de ferramentas de oncogenética. Quanto à média da população, a projeção do BCRiskTool indicou risco de 3,1 vezes em cinco anos, enquanto o IBIS apresentou 6,2 vezes em dez anos. **DISCUSSÃO:** A conduta foi estabelecida a partir das diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Society for Medical Oncology (Esmo) e cumpre diversas etapas: aconselhamento, testagem, terapia, rastreamento e rede de apoio. **CONCLUSÃO:** O emprego

de tais ferramentas é imprescindível no aprimoramento da prática clínica e dos serviços de saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** *BRCA* 1. Câncer 2. Mama 3. Ovário 4. Risco 5. Síndrome 6.

## AN INTEGRATED APPROACH TO HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER SYNDROME

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) is associated with pathogenic variants of *BRCA* and predisposes multiple types of cancer. **CASE REPORT:** White woman, 45 years old; perimenopause on hormone replacement; BI-RADS III heterogeneously dense breasts; breast and ovarian cancers and familial *BRCA1* mutation. **RESULTS:** Based on the patient's clinical history, a high risk of developing breast cancer is estimated using oncogenetic tools. As for the population average, the BCRiskTool projection indicated a risk of 3.1 times in five years, while the IBIS presented 6.2 times in ten years. **DISCUSSION:** The conduct was established based on the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Society for Medical Oncology (Esmo) and follows different steps: counseling, testing, therapy, screening and support network. **CONCLUSION:** The use of these tools is essential for the improvement of clinical practice and health services.

**KEYWORDS:** *BRCA* 1. Cancer 2. Breast 3. Ovary 4. Risk 5. Syndrome 6.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama, segundo a *National Cancer Institute* (NCI), é definido como o câncer que se forma a partir dos tecidos da mama. Há dois tipos de câncer de mama: o carcinoma ductal e o carcinoma lobular. O primeiro, e mais comum, origina-se dos ductos lácteos, que transportam o leite da mama até o mamilo, ao passo em que os cânceres do segundo tipo se originam das glândulas lácteas, que produzem o leite, e são menos comuns.<sup>1</sup> Somado a isso, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), define esse grupo de doenças da mama como heterogêneo, em que cada caso apresenta diferentes comportamentos, manifestações, morfologias, traços genéticos e resposta terapêutica. Portanto, apesar dos cânceres apresentarem um local de ocorrência em comum, ainda oferecem desafios em virtude das suas particularidades.<sup>3</sup>

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC, em inglês), de acordo com a NHI, é conceituado como condição hereditária na qual o risco de câncer de mama (especialmente antes dos 50 anos) e câncer de ovário é maior que a média. Certas mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* causam a maioria dos casos da síndrome, cujos portadores também apresentam maior predisposição ao câncer de pâncreas, ao melanoma e ao câncer de próstata.<sup>2</sup>

Nas condições normais de função, ambos os genes, *BRCA1* e *BRCA2*, estão diretamente envolvidos no reparo da molécula de DNA quando essa é quebrada. Desse modo, as proteínas codificadas, com 1.863 e 3.418 aminoácidos, respectivamente, formarão

complexos responsáveis por promover a recombinação homóloga do DNA para reconstruí-lo após o dano. Entretanto, em condições de disfunção, as mutações descritas, 1.639 de *BRCA1* e 1.853 de *BRCA2*, se distribuem ao longo do gene, não havendo um ponto de maior incidência. Sobre isso, os tipos mais comuns de mutação são pequenas inserções ou deleções de unidades de nucleotídeos no DNA, que levam ao erro da síntese. Logo, a falha da cadeia de produção das proteínas implica a perda da sua função reparadora.<sup>4</sup>

O diagnóstico da síndrome é feito por meio do sequenciamento do DNA e da identificação de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. O teste é solicitado pelo profissional quando o paciente apresenta histórico da doença e familiar compatíveis com os critérios indicados pelo órgão de referência no assunto. A prevalência das variantes patogênicas dos genes *BRCA* na população é de 1/400-500, desconsiderando-se judeus da etnia Ashkenazi, entre os quais a prevalência é de 1/40.<sup>5</sup>

## RELATO DE CASO

R.F, mulher, 45 anos, branca, medindo 1,75 m de altura e pesando 65 kg. Paciente relata menarca aos 15 anos, primeira paridade aos 22 anos e ciclo menstrual com dismenorréia/perimenopausa. Relata menstruações a cada 3 meses (possível perimenopausa). Relata terapia de reposição hormonal (combinada) para redução de sintomas menopáusicos há pelo menos 7 anos. Na mamografia, observa-se mamas de anatomia, volume e contornos normais, heterogeneamente densas. Complexos mamilos areolares sem alterações. BI RADS III: achados provavelmente benignos. A paciente relata que mãe de 85 anos já teve câncer de mama e avó paterna teve câncer de ovário aos 69 anos. Possui 3 irmãs: uma de 52 anos que aos 50 anos descobriu câncer de mama bilateral devido a mutação em *BRCA1*, uma irmã de 59 anos que possui câncer de mama devido a mutação em *BRCA1* e uma de 47 anos sem relatos clínicos (Figura 1).

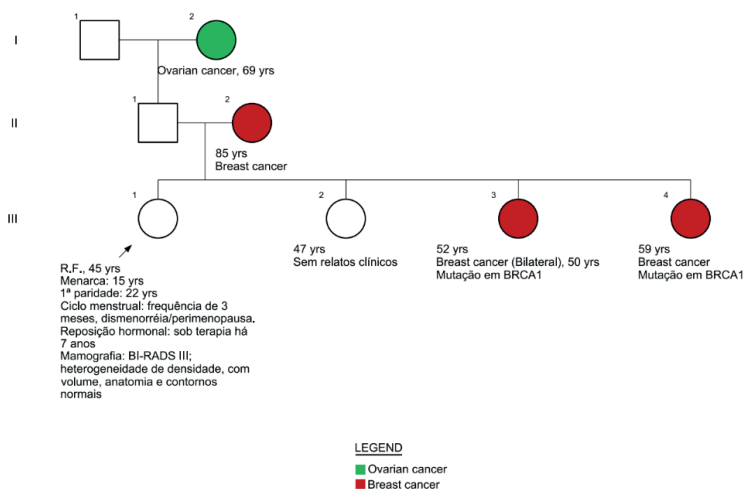


Figura 1: Heredograma da paciente, evidenciando importante histórico familiar: cânceres de mama (vermelho) e de ovário (verde) em parentes de primeiro e segundo graus. Avó (I, 2) com câncer de ovário, mãe (II, 2) com câncer de mama e irmãs (III, 3 e 4) com câncer de mama e mutação de *BRCA1* identificada.

Fonte: *Invitae Family History Tool*.<sup>18</sup>

## RESULTADOS

Os resultados são baseados em verificações realizadas em três diferentes plataformas: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*, *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2Me)* e *Breast Cancer Risk Tool (BCRiskTool)*.<sup>15-17</sup>

A partir da história clínica e das ferramentas em questão, foi possível estabelecer projeções do risco de desenvolvimento de câncer de mama em função do tempo e ao longo de toda a vida. A partir da ferramenta *Ask2me*, o risco de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário tiveram seu risco traçado entre aqueles em posse do alelo mutado de *BRCA1* e não-portadores. De modo geral, entre 45 e 85 anos, tal risco é superior a 10% entre aqueles que não carregam a mutação, enquanto que esse valor é superior a 60% entre aqueles que apresentam a mutação (Figura 3). Essa relação quanto ao câncer de ovário foi inferior a 5% e superior a 65%, respectivamente (Figura 3). Na mesma faixa etária, a projeção do risco em função da idade também foi traçada pela ferramenta (Figura 4 e Figura 5). Desse modo, pode-se observar a magnitude com que a mutação de *BRCA1* influencia a ocorrência dos cânceres de mama e de ovário.<sup>16</sup>

Na avaliação do *BCRiskTool*, o risco de apresentação do câncer de mama pela paciente nos próximos 5 anos é de 3,1%, enquanto a média de risco é de 1% entre mulheres da mesma idade e raça/etnia na população dos Estados Unidos (Figura 6), ou seja, o risco da paciente é 3,1 vezes o risco da média corrigida da população.<sup>17</sup> Segundo o *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*, o histórico clínico da paciente resultou em um



risco de câncer de mama de 14,3% após dez anos, enquanto esse valor foi de 2,3% para a população, representando um risco de cerca de 6,2 vezes (Figura 2).<sup>15</sup> Logo, apesar da diferença metodológica do cálculo entre os dois programas, sugere-se aumento do risco relativo de câncer com o envelhecimento. A probabilidade de que a paciente seja portadora do alelo mutado do *BRCA1* é de 37%. Ao longo de toda a vida, o *BCRiskTool* indicou um risco de 31,2% de desenvolvimento de câncer de mama na paciente, enquanto a média corrigida por idade e raça/etnia foi de 11,9%.<sup>17</sup>

#### IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool

- Risco de câncer após 10 anos: 14,3%
- Risco de câncer na população em geral em 10 anos: 2,3%
- Risco de vida: 30,2%
- Risco de vida na população em geral: 12,3%
- Probabilidade de mutação no gene *BRCA1*: 37%
- Probabilidade de mutação no gene *BRCA2*: 0,06%

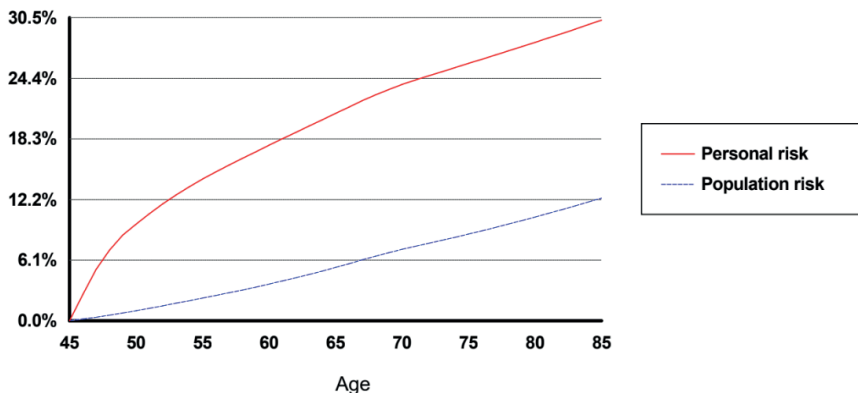


Figura 2: Risco de desenvolvimento de câncer de mama na paciente (vermelho) e na população em geral (azul) de acordo com a idade. A projeção do risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente a partir do seu histórico clínico é maior do que aquilo que é previsto na população.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.<sup>15</sup>

## ASK2ME

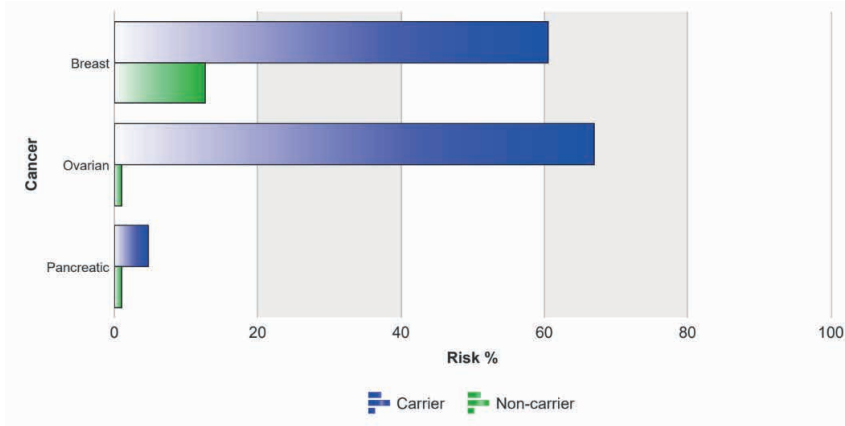


Figura 3: Risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher portadora de mutação de *BRCA1* de 45 anos até 85 anos. O risco de câncer de mama entre portadores da mutação é de cerca de 60%, enquanto o risco de não portadores é de 13%. Quanto às neoplasias de ovário, a relação é de 67% e de 1%, respectivamente. Em câncer de pâncreas, portadoras apresentam risco de 5%, enquanto que não-portadoras apresentam apenas 1% de risco.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.<sup>16</sup>

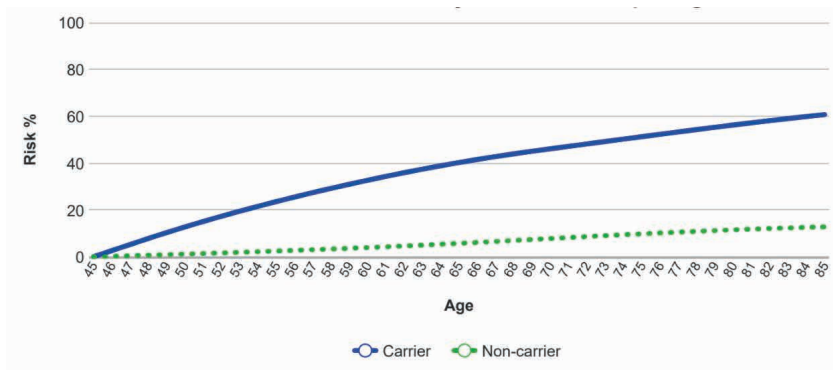


Figura 4: Risco de desenvolver câncer de mama em mulher portadora de mutação de *BRCA1*, de 45 anos até 85 anos. A partir dos 45 anos, o risco de câncer é maior entre portadoras da variante deletéria do que entre aqueles isentos da mutação. Aos 85 anos, o valor máximo acumulado é de cerca de 60% e 15%, respectivamente, ou seja, a razão entre os riscos é de aproximadamente quatro vezes.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.<sup>16</sup>

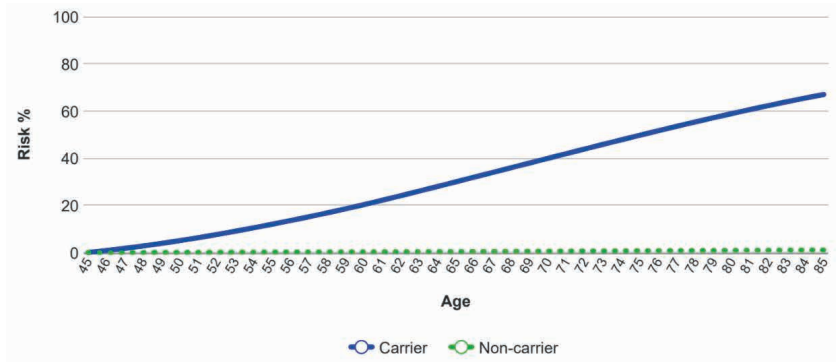


Figura 5: Risco de desenvolver câncer de ovário de uma mulher portadora de mutação de *BRCA1* de 45 anos até 85 anos, aumentado quando em comparação a não portadoras. O risco de câncer entre carreadores da variante deletéria, de aproximadamente 70% aos 85 anos, é maior do que entre aqueles isentos da mutação, próximo de zero.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.<sup>16</sup>

## BCRiskTool

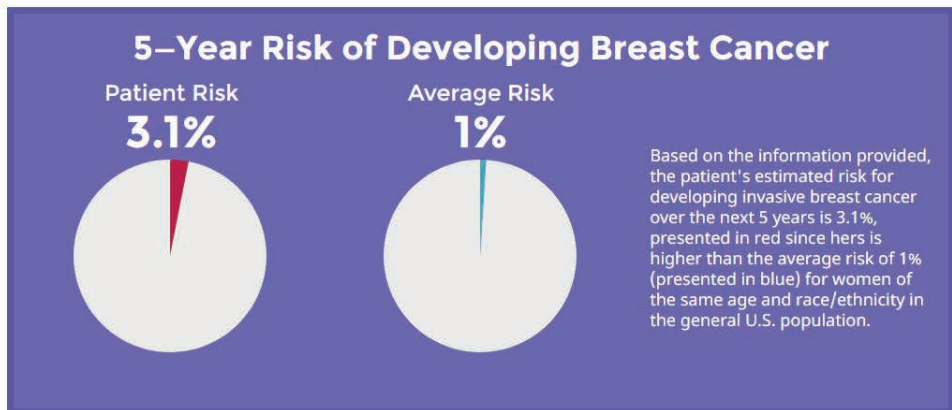


Figura 6: Risco de desenvolvimento do câncer de mama por R.F nos próximos cinco anos em comparação com a população geral. Em cinco anos, a paciente apresenta 3,1% de risco, enquanto a média populacional corrigida por idade e por etnia é de 1%. A razão dos riscos indica tendência ao câncer da paciente, em cinco anos, de 3,1 vezes maior sobre a estimativa geral.

Fonte: *Breast Cancer Risk Tool*.<sup>17</sup>



Figura 7: Risco de desenvolvimento do câncer de mama ao longo da vida por R.F em comparação com a população em geral. Ao longo da vida, a paciente apresenta risco de 31,2% de manifestar a doença, enquanto a média populacional corrigida por idade e por etnia é de 11,9%. A razão dos riscos indica maior tendência ao câncer pela paciente de 2,6 vezes sobre a estimativa geral.

Fonte: *Breast Cancer Risk Tool*.<sup>17</sup>

## DISCUSSÃO

De modo geral, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estabelece elementos básicos de risco para o câncer de mama nos casos em que não se sabe o risco familiar ou em que há resultado negativo para predisposição genética, ou seja, os fatores de risco comuns a toda a população (Tabela 1).<sup>4</sup>

### Fatores de risco e fatores de proteção do câncer de mama

- Histórico familiar
- Idade avançada
- Etnia/raça
- Estilo de vida
  - Alto Índice de Massa Corporal
  - Consumo de álcool
  - Ação atual ou anterior dos hormônios estrogênio e progesterona
- História reprodutiva
  - Idade da menarca
  - Nuliparidade / poucos partos
  - Idade avançada no nascimento do primeiro filho vivo
  - Idade na menopausa
- Outros
  - Histórico de carcinoma lobular *in situ*; hiperplasia atípica ductal e/ou lobular
  - Número de biópsias
    - Procedimentos feitos com a intenção de diagnosticar o câncer; múltiplas biópsias da mesma lesão são contabilizadas como uma única biópsia.
    - Densidade da mama na mamografia (heterogeneidade e/ou mamas extremamente densas)
    - Radioterapia torácica prévia antes 30 anos de idade (exposição geral à radiação)

#### Elementos de redução de risco

- Menopausa antes dos 45 anos de idade
- Agente anterior de redução de risco
- Exercício físico
- Amamentação

Tabela 1: Adaptado do *NCCN Guidelines Version 1.2022: Breast Cancer Risk Reduction: Elements of Risk* (BRISK-3). Na tabela 1, estão listados os fatores de risco e de proteção do câncer de mama na população. Entre os elementos que agravam o risco da neoplasia, a paciente do caso apresentou: histórico familiar, etnia/raça, ação atual e anterior de hormônios estrogênio e progesterona (estilo de vida) e densidade heterogênea das mamas na mamografia.

Fonte: NCCN <sup>4</sup>

Observando-se os fatores de aumento de risco da paciente ao câncer de mama, é possível listá-los: (1) Terapia de reposição (estrogênio + progesterona) com duração de 7 anos; (2) mamas heterogeneamente densas à mamografia; e (3) Histórico familiar de CA de mama e de ovário (desconsiderando a detecção de mutação de *BRCA1*). Dessa forma, a paciente reúne elementos que motivam a realização de uma investigação mais minuciosa.<sup>4</sup>

Acerca dos critérios para a solicitação do teste genético, o *National Comprehensive Cancer Network* estabelece pré-requisitos para indicação da testagem específica de genes de suscetibilidade ao câncer de mama (Tabela 2).<sup>14</sup>

Tabela 2: Adaptado do *NCCN Guidelines Version 1.2024: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Hereditary Cancer Testing Criteria: CRIT-1 e CRIT-2*. Critérios de indicação da testagem genética da paciente e dos familiares para identificação de variantes de genes de suscetibilidade ao câncer, principalmente ao acometimento de mama.

Fonte: NCCN <sup>14</sup>

<p><b>Critérios Gerais de Teste (CRIT-1)</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indivíduos com algum parente sanguíneo com variante patogênica de gene de suscetibilidade ao câncer.</li> <li>• Indivíduos com algum dos critérios abaixo, mas com resultado negativo de testagem prévia limitada (por exemplo, testagem de um único gene e/ou análise de ausência ou duplicação) e que estiverem interessados na testagem multigênica.</li> <li>• Uma variante patogênica identificada na testagem genética do tumor, se a identificação da linhagem germinativa apresentar implicação clínica.</li> <li>• Para decisões de terapias sistêmica ou cirúrgica.</li> <li>• Indivíduos com indicação para testagem de síndrome de Li-Fraumeni, de síndrome de Cowden ou de síndrome de Lynch.</li> <li>• Em caso de histórico familiar dos seguintes cânceres, observar suas respectivas indicações:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de mama (CRIT-2);</li> <li>• Câncer de ovário;</li> <li>• Câncer de pâncreas;</li> <li>• Câncer de próstata;</li> <li>• Câncer colorretal.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Critérios de Teste para Genes de Alta Penetrância de Suscetibilidade ao Câncer de Mama (Especificamente <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>CDH1</i>, <i>PALB2</i>, <i>PTEN</i>, <i>STK11</i> e <i>TP53</i>) (CRIT-2)</b></p>
<p><b>Histórico pessoal de câncer de mama com as seguintes características:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 50 anos.</li> <li>• Em qualquer idade:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicações de tratamento                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para decisões de tratamento sistêmico com uso de inibidores de PARP para câncer de mama em sítios metastáticos.</li> <li>• Para decisões de tratamento com adjuvantes com olaparib para alto risco, câncer de mama com HER2 negativo.</li> </ul> </li> <li>• Patologia/histologia                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de mama triplo-negativo.</li> <li>• Múltiplos cânceres de mama (sincrônico ou metacrônico).</li> <li>• Câncer de mama lobular com histórico familiar de câncer gástrico difuso.</li> </ul> </li> <li>• Câncer de mama masculino</li> <li>• Ancestralidade de judeus Ashkenazi</li> <li>• Histórico familiar                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 parente de primeiro, segundo ou terceiro grau da mesma origem familiar com qualquer uma das condições:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de mama com idade ≤ 50 anos.</li> <li>• Câncer de mama masculino.</li> <li>• Câncer de ovário.</li> <li>• Câncer de pâncreas.</li> <li>• Câncer de próstata com metástase ou em grupos de alto ou muito alto risco.</li> </ul> </li> <li>• ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama e/ou de próstata (qualquer classificação) de parentes da mesma origem familiar incluindo o paciente com câncer de mama.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Histórico familiar de câncer, somente se:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indivíduos portadores do câncer de mama (sem indicação pelos critérios listados acima) ou indivíduos sem câncer e com parentes sanguíneos de primeiro ou de segundo grau que se enquadram nos critérios listados acima (exceto indivíduos não afetados pelo câncer e que se enquadram no critério de decisões da terapia sistêmica).</li> <li>• Indivíduos afetados ou não afetados pelo câncer de mama que não se enquadram nos critérios acima, mas possuem probabilidade &gt;5% de possuir variante patogênica de <i>BRCA1/2</i> em modelos probabilísticos (por exemplo, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk).</li> </ul> <p><b>Recomendações para o caso de inexistência de indicação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buscar indicação para testagem de outras síndromes hereditárias.</li> </ul>

Tendo em vista o exposto, pode-se avaliar os históricos familiar e clínico da paciente e submetê-los aos pré-requisitos abordados. Devido à identificação de mutação do gene *BRCA1* entre familiares de segundo grau, a paciente se enquadra nos critérios gerais de teste (CRIT-1) e, em virtude dos diagnósticos de câncer de ovário e de mama entre os parentes de mesma origem familiar, também se enquadra nos critérios de testagem dos genes de alta penetrância de suscetibilidade ao câncer de mama (CRIT-2). Portanto, evidencia-se a necessidade da estruturação de um Histórico Familiar detalhado e a continuidade da conduta até o diagnóstico para que se possa realizar a testagem dos genes de suscetibilidade ao câncer de mama, tanto do paciente quanto de seus familiares. O NCCN também sistematiza recomendações de conduta posteriores à avaliação da solicitação do teste genético (Figura 8).<sup>14</sup>

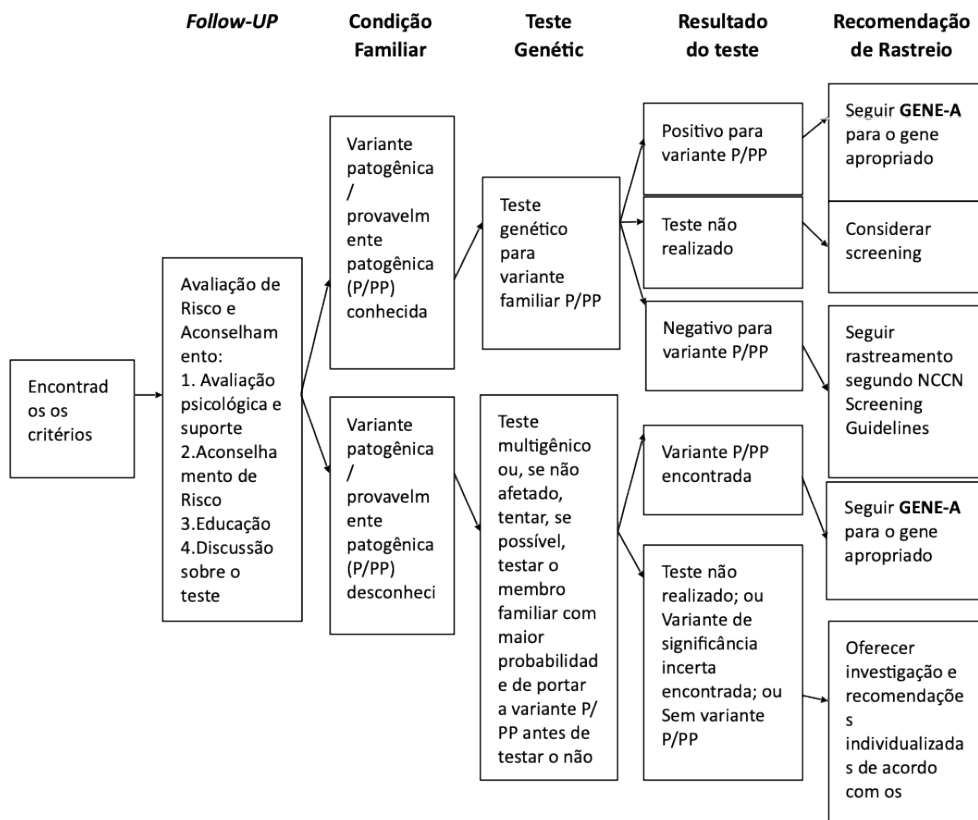


Figura 8: Adaptado de *NCCN Guidelines Version 1.2024: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Genetic Testing Process (GENE-1)*. O fluxograma apresenta as recomendações de conduta do profissional, do encontro de critérios de testagem genética ao rastreamento e à orientação.

Fonte: NCCN <sup>14</sup>

O profissional deve, antes da realização do teste, avaliar: (1) as necessidades e as preocupações do paciente; (2) o seu conhecimento acerca do teste e do risco de desenvolver o câncer; e (3) os benefícios, os riscos e as limitações da investigação. Posteriormente, se for identificada a mutação de *BRCA1* na paciente, o manejo para a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (variante patogênica de *BRCA*) envolve a educação sobre sinais e sintomas dos cânceres do espectro da síndrome: mama, ovário, próstata, pâncreas e pele (Tabela 3).<sup>14</sup>

Tabela 3: Adaptado de *NCCN Guidelines Version 1.2024: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: BRCA Pathogenic/Likely Pathogenic Variant-positive Management (BRCA-A)*. A tabela apresenta recomendações de abordagem ao sujeito com variante patogênica de *BRCA1/2* e que abrangem a orientação do paciente sobre a sua situação, o rastreo de neoplasias e o tratamento profilático.<sup>14</sup> \*P/PP: Patogênica ou pouco patogênica.

Manejo do portador de variante patogênica ou provavelmente patogênica de <i>BRCA</i> (continuação do GENE-A para descoberta da mutação em <i>BRCA</i> ) (BRCA-A)
<p><b>Ação geral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Educação sobre sinais e sintomas do câncer, especialmente daqueles associados às variantes patogênicas de <i>BRCA</i>.</li> </ul>
<p><b>Ação voltada para o câncer de mama feminino</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mulher <ul style="list-style-type: none"> <li>Orientações sobre a mama a partir dos 18 anos.</li> <li>A partir dos 25 anos, exame clínico da mama a cada 6-12 meses.</li> <li>Rastreamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade entre 25 e 29 anos: Imagem por Ressonância Magnética (IRM) com contraste anual (ou mamografia com consideração de tomossíntese, se a Ressonância estiver indisponível) ou individualizada com base na história familiar, se houver diagnóstico de CA de mama antes dos 30 anos.</li> <li>Idade entre 30 e 75 anos: Mamografia anual e imagem por Ressonância Nuclear Magnética (IRM) com e sem contraste.</li> <li>Idade <math>\geq</math> 75 anos: Considerar um manejo individual.</li> <li>Indivíduos portadores de variante P/PP* de <i>BRCA</i> que estão sob tratamento de CA de mama e não possuem mastectomia bilateral devem continuar sob as recomendações acima, com mamografia anual com consideração de tomografia e IRM da mama.</li> </ul> </li> <li>Discussão sobre a mastectomia para redução de riscos: <ul style="list-style-type: none"> <li>O aconselhamento deve incluir uma discussão sobre o grau de proteção, opções de reconstrução e riscos. Além disso, a história familiar e o risco residual de câncer de mama com idade e expectativa de vida devem ser considerados durante o aconselhamento.</li> <li>Abordar aspectos psicossociais e de qualidade de vida da mastectomia para redução de risco.</li> </ul> </li> <li>Considerar agentes de redução de risco como opções para câncer de mama, incluindo discussão de riscos e de benefícios</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Ações voltadas para o câncer de ovário</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se a salpingo-ooforectomia de redução de risco, tipicamente entre 35 e 40 anos e após completar gravidez. Pacientes com variantes de <i>BRCA2</i> desenvolvem CA de ovário de 8 a 10 anos mais tarde do que aqueles com variantes de <i>BRCA1</i>. Portanto, é razoável adiar a salpingo-ooforectomia para manejo do risco para idade entre 40 e 45 anos, a menos que a ocorrência precoce de CA de ovário familiar justifique a intervenção profilática precoce. <ul style="list-style-type: none"> <li>O aconselhamento inclui uma discussão sobre desejos reprodutivos, extensão do risco de câncer, grau de proteção para câncer de mama e ovário, manejo dos sintomas da menopausa, terapia de reposição hormonal e questões médicas relacionadas.</li> <li>A salpingectomia individual não é o padrão de tratamento de redução de risco, visto que a permanência do ovário ainda implica risco de câncer no órgão.</li> </ul> </li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abordar os aspectos psicossociais e de qualidade de vida com a salpingo-ooforectomia de redução de risco.</li> <li>• A partir dos 30-35 anos: Para as pacientes que não escolheram a salpingo-ooforectomia: ultrassonografia transvaginal com soro CA-125 para rastreamento do CA de ovário.</li> <li>• Considerar agentes de redução de risco como opções para câncer de ovário, incluindo discussão de riscos e de benefícios.</li> </ul>
<p><b>Ações voltadas para o câncer de mama masculino</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homem <ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir dos 35 anos: Início da educação e do treino do autoexame da mama.</li> <li>• A partir dos 35 anos: Exame clínico a cada 12 meses.</li> <li>• Considerar rastreio com mamografia anual em homens com ginecomastia a partir dos 50 anos ou 10 anos após o caso mais precoce de câncer de mama masculino conhecido na família (o critério que ocorrer primeiro).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ações voltadas para o câncer de próstata</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início aos 40 anos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomenda-se o rastreamento dos portadores de <i>BRCA2</i></li> <li>• Considerar o rastreamento de CA de próstata de portadores de <i>BRCA1</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Ações voltadas para ambos os sexos: Câncer de Pâncreas e Melanoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de Pâncreas: Recomendações presentes em PANC-A.</li> <li>• Melanoma: Sem uma diretriz específica para rastreamento de melanoma, mas o manejo geral dos riscos do melanoma é apropriado, como o exame anual da pele de corpo inteiro e a minimização da exposição à radiação UV.</li> </ul>

Devido à presença das mutações entre parentes, os demais membros da família da paciente podem se submeter ao teste genético. Ademais, esses indivíduos também devem ser orientados acerca dos fatores de risco de câncer modificáveis e das manifestações dos sinais e sintomas das neoplasias malignas do espectro do Câncer de Mama e Ovário Hereditários. O rastreamento, obedecendo às recomendações de faixa etária, são indispensáveis para o acompanhamento familiar e para o diagnóstico da doença em estágio inicial.<sup>14</sup>

## Fatores biológicos e genéticos da doença

*BRCA1* e *BRCA2* são genes compostos por 24 e 27 exons respectivamente (Figura 9). Ambos codificam duas grandes proteínas: *BRCA1*, que possui 1863 aminoácidos e *BRCA2*, com 3418 aminoácidos. A proteína *BRCA1* apresenta um domínio de dedo RING de ligação ao zinco altamente conservado que está localizado próximo a um grupo amino terminal. As proteínas com domínio de dedo RING são reconhecidas como enzimas E3 ligase, que participam da ubiquitinação. Mutações no domínio do dedo RING inativam a ligase *BRCA E3* e têm um efeito sobre as atividades supressoras de tumor de *BRCA1*. Ademais, na região da carboxila terminal de *BRCA1*, encontram-se duas regiões idênticas em sequência denominadas dominadas domínios BRCT. A função de tais domínios é descrita como iniciar a transcrição quando fundidos a um domínio de ligação no DNA. A proteína *BRCA2*, por sua vez, apresenta oito cópias de uma região denominada domínio BRC, além de uma região de ligação ssDNA. A função de tais regiões é ligar-se ao *RAD51* e regular o reparo do DNA.<sup>6</sup>

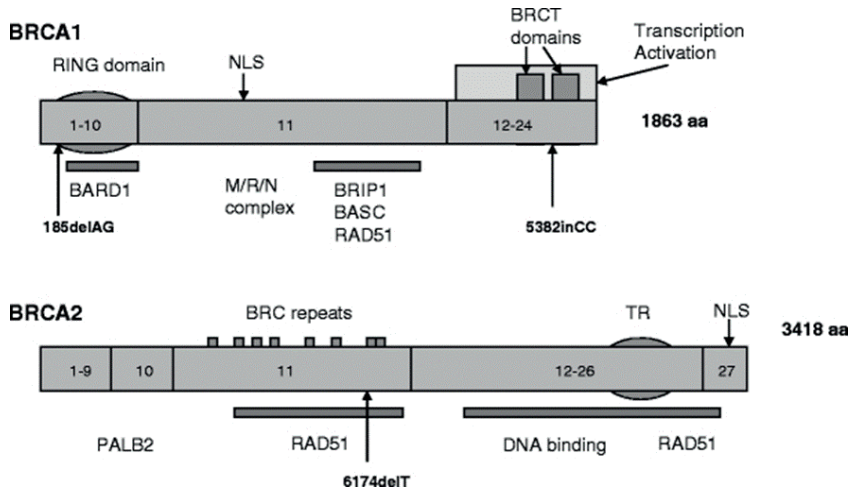


Figura 9: Representação esquemática das proteínas *BRCA1* e *BRCA2*, assim como de seus éxons, regiões relacionadas ao processamento de peptídeos. Mutações nesses genes acarretam falhas nos mecanismos de reparo de DNA e favorecem a proliferação celular desordenada, sendo tais variantes patogênicas associadas a maior risco de desenvolvimento de neoplasias, como as de mama.

Fonte: *Cell Oncol*<sup>6</sup>

Ambos os genes *BRCA* estão envolvidos no reparo do DNA, de modo que eles formam complexos que ativarão o reparo de quebras de fita dupla e iniciarão a recombinação homóloga, sendo a proteína RAD51 um ponto chave desse processo. Pequenas ligases modificadoras do tipo ubiquitina são essenciais para a localização de *BRCA1* nos locais de dano ao DNA e o próprio BRCA1 sumoilado, juntamente com BARD1 atua como E3 ligase e ainda ubiquitina proteínas locais. O BRCA1 se associará ao RAD51, após danos no DNA e, posteriormente, será fosforilado, mas a natureza da interação com o RAD51 ainda é incerta. BRCA2, por sua vez, possui atuação mais direta, ligando-se à RAD51 por meio de seus domínios BRC. Ademais, a RAD51 também interage com a região C-terminal de BRCA2 (TR2), que se pensa ter efeito regulatório no reparo por recombinação homóloga. BRCA2 também tem um papel na recombinação homóloga durante a meiose através de uma interação com RAD51 e DMC1. Deste modo, observa-se que os genes *BRCA* possuem função no reparo do DNA, bem como atuam no controle da proliferação celular.<sup>6</sup>

As mutações em *BRCA1* e *BRCA2* aparentam ser distribuídas ao longo do gene, não havendo um ponto de maior incidência de mutações (até então, foram observadas 1639 mutações em *BRCA1* e 1853 em *BRCA2*). A maior parte destas mutações levará à síntese de proteínas truncadas. Os tipos mais comuns de mutações são pequenas inserções ou deleções de deslocamento de quadro, mutação sem sentido ou mutações que afetam locais de splicing, resultando em deleção de éxons completos ou parciais ou inserção de sequências intrônicas (estes tipos de mutação correspondem a 70% dos casos em *BRCA1* e 90% em *BRCA2*). Rearranjos em larga escala, incluindo inserções, deleções ou duplicações de mais de 500 kb de DNA também foram identificados.<sup>6</sup>

A histologia dos tumores causados por mutações em *BRCA1/2* difere de outros tumores em diversos aspectos. A maioria dos tumores associados ao *BRCA1* são adenocarcinomas ductais invasivos (74%). Todavia, comparado com o câncer de mama esporádico, uma frequência significativamente maior de tumores associados a *BRCA1* são classificados como carcinomas do tipo medular, 2% versus 13%, respectivamente. Os demais tipos de câncer de mama ocorrem igualmente em tumores associados à mutação *BRCA1* e em câncer de mama esporádico. No que diz respeito a outras características histopatológicas, observa-se que os tumores *BRCA1* são geralmente pouco diferenciados (grau 3), têm uma contagem mitótica elevada e possuem alta quantidade de áreas necróticas. Quanto ao imunofenótipo, tumores de *BRCA1* são caracterizados por baixa expressão de receptores de estrogênio alfa, beta e receptores de progesterona. Observa-se, também, baixa expressão de HER2 e maior expressão de EGFR. <sup>6</sup>

De modo similar, a maioria dos tumores de *BRCA2* é do tipo carcinoma ductal invasivo, ainda que hajam relatos de maior presença de carcinomas lobulares, tubulares e cribiformes se comparados com cânceres de mama esporádicos. Os tumores *BRCA2* são mais frequentemente carcinomas moderadamente ou pouco diferenciados (graus 2 e 3) devido à menor formação de túbulos, mais pleomorfismo nuclear e maiores taxas mitóticas. Os cânceres de mama relacionados ao *BRCA2* têm, como os cânceres relacionados ao *BRCA1*, uma proporção maior de margens de pressão contínuas em comparação com os cânceres de mama esporádicos. Quanto a seu imunofenótipo, tumores causados por mutações de *BRCA2* apresentam expressão de receptores de estrogênio alfa e de progesterona mais alta do que tumores causados por *BRCA1*, sendo, portanto, mais similares a cânceres de mama esporádicos neste quesito. Ademais, tais tumores apresentam menor expressão de HER2. Outra distinção entre os tumores característicos de *BRCA2* e os de *BRCA1* é que aqueles apresentam maior expressão de fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGF1) e receptor de fator crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que estes. <sup>6</sup>

## Epidemiologia

Estima-se que a prevalência de variantes patogênicas de *BRCA1* e *BRCA2* na população em geral, excluindo-se judeus Ashkenazi, seja de 1 caso a cada 400-500 indivíduos. Em judeus Ashkenazi, a prevalência das variantes c.68\_69delAG de *BRCA1*, c.5266dupC, e c.5946delT de *BRCA2* são de 1 caso em 40 indivíduos. Ao analisar casos de câncer de mama sem seleção de grupos específicos, observa-se que mutações de *BRCA1/2* correspondem a 4.2%-6.1% dos casos, enquanto que tais mutações correspondem a 8.3%-14.7% dos casos de câncer de ovário.<sup>7</sup>

Ao tratar-se da probabilidade de um paciente portador de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* de fato desenvolver câncer de mama ou ovário, é preciso ter em mente que fatores como o estilo de vida influenciarão neste cálculo. Em suma, os principais

determinantes responsáveis por maior incidência de câncer nesta população são similares ao da população em geral: sedentarismo, sobrepeso, tabagismo e etilismo.<sup>8</sup>

De forma abrangente, estudos epidemiológicos mostram que, na população geral, as chances de se desenvolver câncer de mama são 12%; câncer de mama contralateral, 2%; câncer de ovário, 1%-2%; e câncer de mama masculino, 0.1%. Em indivíduos portadores de mutações em *BRCA1*, tais chances saltam para 55%-72% (na idade de 70 a 80 anos); 20%-30%; 39%-40%; e 1%-2%, respectivamente. Para *BRCA2* as chances são: 45%-69%; 40%-50%; 11%-17%; e 6%-8%, respectivamente.<sup>9</sup>

## TRATAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA

### Cirurgia

Há diferenças entre cânceres com e sem mutações *BRCA1/2*. As portadoras dessas mutações têm mais chances de desenvolver um câncer secundário (ipsilateral ou contralateral). Dessa forma, recomenda-se a mastectomia bilateral.<sup>11</sup>

### Quimioterapia

Podem-se citar os seguintes agentes:

- Taxanos: estabilizam os microtúbulos e bloqueiam a proliferação celular, levando à apoptose. Os mais usados no tratamento para câncer de mama são o docetaxel e o paclitaxel.<sup>11</sup>
- Agentes de platina: ligam-se diretamente ao DNA e quebram a fita dupla.<sup>11</sup>
- Inibidores de PARP: bloqueiam o reparo de danos no DNA, o que gera instabilidade cromossômica e consequente apoptose.<sup>11</sup>

## TRATAMENTO PARA O CÂNCER DE OVÁRIO

### Cirurgia

Recomenda-se a salpingo-ooforectomia bilateral e pode ser recomendada a hysterectomia dependendo do estágio do tumor e da idade da paciente.<sup>12</sup>

### Quimioterapia

Podem-se citar os seguintes agentes:

- Agentes de platina: A cisplatina e a carboplatina são amplamente usadas no tratamento do câncer de ovário. Os tumores ovarianos originados da mutação *BRCA* são mais sensíveis a essa quimioterapia do que os esporádicos.<sup>12</sup>

- Doxorubicina lipossomal peguilada: tratamento aprovado para pacientes cujo uso de quimioterápicos à base de platina falhou. <sup>12</sup>
- Quimioterapia neoadjuvante: usada para diminuir o tumor cujo tamanho impede o procedimento cirúrgico. <sup>12</sup>
- Inibidores de PARP. <sup>12</sup>
- Tratamento anti-angiogênico: uma das grandes características dos tumores malignos é a alta taxa de angiogênese. O uso de fármacos que bloqueiam essa função é muito importante para o “enfraquecimento” do tumor. <sup>12</sup>
- Tratamento combinado: É o uso de diferentes métodos terapêuticos no tratamento. Ele é considerado o padrão atual de tratamento. Isso ocorre porque nessa estratégia há várias “linhas de frente” agindo contra o câncer, potencializando as chances de cura. <sup>2</sup>

## Prevenção

A mastectomia bilateral de redução de risco e a salpingo-ooforectomia redutora de risco são os métodos mais eficazes para reduzir respectivamente o risco de câncer de mama e de ovário entre as portadoras da mutação *BRCA1/2*. <sup>13</sup>

Sabendo-se que as portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm mais chances de desenvolver câncer de mama e ovário, há algumas estratégias de prevenção. Estas estão baseadas nos guidelines publicados pela NCCN e pela European Society for Medical Oncology (Esmo) (Tabela 4). <sup>4,13</sup>

Tabela 4: Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction e de Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes* e *ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening*. Estratégias de prevenção do câncer de mama e de ovário para portadoras das mutações *BRCA1/2*.

Fonte: NCCN e ESMO. <sup>4,13</sup>

Procedimento	NCCN	Esmo
<b>Mama</b>		
Auto-exame de Mama	Começar a partir dos 18 anos de idade	Não relevante
Exame Clínico da Mama	Começar a partir dos 25 anos de idade. Repetir a cada 6-12 meses.	Começar a partir dos 25 anos de idade ou 10 anos antes do caso mais novo na família. Repetir a cada 6-12 meses.

Mamografia	Começar a partir dos 30 anos de idade (20-29 apenas se a ressonância magnética não estiver disponível ou tiver histórico familiar de câncer de mama). Repetir anualmente levando em consideração a tomossíntese.	Começar a partir dos 30 anos de idade. Repetir anualmente.
Mastectomia Redutora de Risco	Considerar como opção viável, mas discutir o grau de proteção, as opções de reconstrução e os riscos potenciais.	Considerar como opção.
Quimioprevenção	Considerar como opção.	Considerar o uso de tamoxifeno.
Ressonância Magnética	Começar a partir dos 25 anos de idade. Repetir anualmente.	Começar a partir dos 25 anos de idade. Repetir anualmente.
Ultrassom da Mama	Não relevante	Considerar como uma opção viável se a ressonância magnética não estiver disponível. Também pode ser usado como um adjuvante da mamografia.
Ovário		
Exame de CA-125	Não suficientemente sensível ou específico, mas pode ser considerado a partir dos 30-35 anos de idade (combinado com ultrassom transvaginal), se não tiver havido salpingo-ooforectomia redutora de risco.	Considerar a partir dos 30 anos de idade. Repetir a cada 6 meses combinando com a ultrassom transvaginal.
Quimioprevenção	Considerar o uso de contraceptivos orais.	Considerar o uso de contraceptivos orais.
Salpingo-ooforectomia Redutora de Risco	Recomendável entre 35-40 anos de idade (razoável adiar até a idade de 40-45 anos) e após a conclusão da gravidez.	Considerar a partir dos 35-40 anos de idade.
Ultrassom Transvaginal	Não suficientemente sensível ou específica, mas pode ser considerada a partir dos 30-35 anos de idade (combinando com o CA-125), se não tiver havido salpingo-ooforectomia redutora de risco.	Considerar a partir dos 30 anos de idade. Repetir a cada 6 meses e combinando com o CA-125.

## COMPONENTE PSICOSSOCIAL

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários é uma condição relevante no meio clínico tanto por sua incidência quanto pelas implicações que ela possui na vida e no bem-estar de um indivíduo. A reação dos sujeitos carreadores de mutações de *BRCA1/2*, após o conhecimento de sua condição, tende a ser negativa devido ao contato com relatos de experiências negativas do câncer e do estigma social sobre o assunto. Neste sentido, é necessário ponderar que o resultado positivo de um exame para esta síndrome poderá ter grande impacto na vida do paciente. De início, é preciso compreender que o diagnóstico

pode ser causa de manifestações clínicas de desordens mentais, como a ansiedade, a tristeza e a depressão.<sup>19</sup> Por sua vez, as intervenções de aconselhamento, a partir das quais os pacientes entram em contato com relatos positivos de portadores da condição, estão associadas a um melhor desfecho psicológico, com redução das desordens citadas.<sup>20</sup> Esse tipo de ação está incluída nas recomendações de conduta do profissional responsável pela investigação, na forma de aconselhamento, anterior à testagem genética, e de educação sobre a posse da mutação de *BRCA1/2*, após o exame.<sup>14</sup> Dessa maneira, é preciso que o médico saiba conversar com o paciente e esclarecer a ele sua situação, reiterando a possibilidade de medidas preventivas e tratamentos, bem como alertando-o sobre as probabilidades de que seus filhos venham a herdar tal quadro. As ações de intervenção podem ultrapassar a relação médico-paciente e incluir a criação de uma rede de apoio por meio da criação de canais de comunicação para a divulgação de informações, de sessões de grupos de apoio ou de comunidades para apoio mútuo.<sup>30</sup>

## CONDUTA

As etapas sequenciais do manejo do paciente com suspeita de Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários foram discutidas: aconselhamento genético, testagem para prospecção de mutações, educação voltada para a síndrome, tratamento e rastreo.<sup>13,14</sup> Desse modo, a avaliação do risco de a paciente apresentar a mutação de *BRCA1* e de desenvolver o câncer de mama são o primeiro passo para o cuidado. Para isso, lançou-se mão de ferramentas de avaliação de riscos: *IBIS*, *BCRiskTool* e *Ask2Me*. Como resultado dos históricos clínico e familiar da paciente, a previsão probabilística de mutação de *BRCA1* foi definida pelo *IBIS* e alcançou 37%, enquanto as demais ferramentas indicaram maior probabilidade de acometimento por neoplasias em relação à população.<sup>15-17</sup>

Segundo as orientações do *NCCN*, após o encaixe da paciente nos critérios de testagem dos genes de suscetibilidade ao câncer de mama, deve-se ater a atenção sobre a educação acerca da condição, do resultado do teste propriamente dito e, por fim, do consentimento informado para o sequenciamento (Figura 8). Em caso positivo de variante patogênica ou provavelmente patogênica, as preconizações de rastreo do câncer de mama e de tratamento profilático precisam ser adotadas (Tabela 3). Devem ser solicitados, anualmente, exames de mamografia e de Ressonância Nuclear Magnética para rastreo até os 75 anos de idade. A mastectomia bilateral para redução de riscos também precisa ser abordada, visto que é o método mais eficaz na mitigação dos riscos de câncer de mama, considerando-se os cuidados na discussão sobre expectativas futuras da paciente, consequências biopsicossociais e qualidade de vida.<sup>13,14</sup> Por fim, a inserção do sujeito em uma rede de apoio é fundamental para que se possa alcançar os melhores desfechos psicossociais.<sup>19,20</sup>

## CONCLUSÃO

A fim de concretizar as primeiras ações investigativas sobre a condição da paciente, fez-se uso das predições traçadas pelas ferramentas *IBIS*, *ASK2ME* e *BCRiskTool*, as quais indicaram altas probabilidades de que a paciente seja portadora de uma variante deletéria de *BRCA1* e que desenvolva neoplasias. Por meio do caso em questão, exemplificou-se a importância da mensuração objetiva do risco do paciente na prática clínica, a qual pode ser aproveitada em diferentes aspectos do manejo pelo profissional de saúde: quantificação de informações qualitativas para a definição de um perfil de risco personalizado, estratificação do risco e estabelecimento de critérios de indicação para testagem genética. Os algoritmos que embasam as projeções das ferramentas são capazes de incorporar dados qualitativos aos valores quantitativos, como os achados de biópsia ou a submissão à reposição hormonal, o que torna a predição mais acurada ao ponto de torná-la individualizada. O conjunto de mensurações torna possível a estratificação de riscos de diferentes pacientes e, portanto, a priorização daqueles com maior tendência ao câncer, a qual é essencial para a efetivação da equidade de serviços de saúde. Ademais, quantificação dos fatores de risco do câncer permite maior proximidade a critérios universais de indicação para a testagem genética ao incluir os inúmeros elementos que influenciam essa condição multifatorial. Por fim, o emprego de tais ferramentas de oncogenética oferece ao profissional da saúde maior embasamento sobre suas decisões; ao sistema de saúde, otimização de recursos e cobertura daqueles sob maior vulnerabilidade; e ao paciente, uma conduta mais assertiva.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos que não há qualquer conflito de interesses envolvido na publicação em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms: Definition of Breast Cancer [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/breast-cancer>
2. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms: Definition of HBOC [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hboc-syndrome>



3. Conceito e Magnitude [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.inca.gov.br/conteudo-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
4. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. [cited 2022 Jul 31] Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_risk.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf)
5. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. [cited 2022 Jul 31]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/pdf/Bookshelf\\_NBK1247.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/pdf/Bookshelf_NBK1247.pdf)
6. Van Der Groep P, Van Der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol* [Internet]. april 2011 [cited 2023 Aug 20];34(2):71–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13402-011-0010-3>
7. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2020 Aug 29;
8. van Erkelens A, Derks L, Sie AS, Egbers L, Woldringh G, Prins JB, et al. Lifestyle Risk Factors for Breast Cancer in *BRCA1/2*-Mutation Carriers Around Childbearing Age. *Journal of Genetic Counseling*. 2016 Dec 13;26(4):785–91.
9. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/#brca1.REF.mavaddat.2013.812>
10. Cameron, Linda D; Muller, Cecile (2009). Psychosocial aspects of genetic testing. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 218–223. doi: 10.1097/ycp.0b013e3283252d80
11. Godet I, Gilkes DM. *BRCA1* and *BRCA2* mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther* [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2022 Jul 31]; DOI <https://doi.org/10.15761%2FICST.1000228>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505673/>.
12. Pan Z, Xie X. *BRCA* mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2022 Jul 31]; DOI <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18280>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722593/>.
13. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Gilbert F, Senkus E, editors. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology* [Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2016 [cited 2022 Jul 31]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31645-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31645-X/fulltext)
14. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. Internet: National Comprehensive Cancer Network. No. 1.2024, 2023 - [cited 2023 Sep 04]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf) ISSN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). English.
15. Cuzick J. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, v8 [Internet]. London (UK): Cuzick, J; 2017 [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>

16. Ask2me™ - all syndromes known to man evaluator™ [Internet]. [citado 20 de agosto de 2023]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
17. The Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. [cited 20 Aug 2023]. Breast cancer risk assessment tool: online calculator(The gail model). Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov>
18. Invitae Family History Tool. Invitae Corp.; [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
19. Ringwald J, Wochnowski C, Bosse K, Giel KE, Schäffeler N, Zipfel S, et al. Psychological distress, anxiety, and depression of cancer-affected brca1/2 mutation carriers: a systematic review. *Journal of Genetic Counseling* [Internet]. [cited 2023 Sep 4];25(5):880–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10897-016-9949-6>
20. Boghosian T, McCuaig JM, Carlsson L, Metcalfe KA. Psychosocial interventions for women with a brca1 or brca2 mutation: a scoping review. *Cancers* [Internet]. [cited 2023 Sep 04];13(7):1486. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1486>

# CÂNCER DE OVÁRIO ASSOCIADO À MUTAÇÃO DO GENE *BRCA1*: RELATO DE CASO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **José Henrique Borges Bourguignon**

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

### **Ana Luiza Rocha Faria**

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

### **Lívia Valle dos Santos Silveira**

### **Evelin Soeiro Santana**

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

### **Gustavo Conde Moura Pereira**

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

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Iúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de ovário apresenta grande mortalidade e pode ser esporádico ou hereditário. Mutações no gene *BRCA1* se associam e acometem famílias, sendo o aconselhamento genético importante para o manejo da doença. **RELATO DE CASO:** Mulher, 62 anos. História patológica pregressa de pólipos endometriais. Histórico familiar de câncer de ovário e mutação no gene *BRCA1*. **RESULTADOS:** Histórico familiar e fatores de risco presentes levam a 85% de chance de desenvolvimento de câncer não-esporádico. Neoplasia de ovário tem chance de 55% de ocorrer caso a paciente tenha mutação em *BRCA1*. **DISCUSSÃO:** *BRCA1* e sua relação com o câncer de ovário. Impactos dos mecanismos de testagem para o paciente e sua família. Considerar

realização de procedimento cirúrgico profilático e acompanhamento especializado, a depender do resultado do teste e da conduta médica. **CONCLUSÃO:** A associação de exames clínicos, laboratoriais e genéticos é essencial para diagnóstico e tratamento do câncer de ovário.

**PALAVRAS-CHAVE:** *BRCA1* 1. Câncer de ovário 2. Fatores de risco 3. Genética 4. Testagem 5.

## OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH *BRCA1* GENE MUTATION: CASE REPORT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Ovarian cancer has a high mortality and can be sporadic or hereditary. Mutations in the *BRCA1* gene are associated and affect families that need genetic counseling for better management of the disease. **CASE REPORT:** Woman, 62 years old. Past pathological history of endometrial polyps. Family history of ovarian cancer and *BRCA1* gene mutation. **RESULTS:** Family history associated with risk factors leads to a 85% chance of developing non-sporadic cancer. Ovarian neoplasia has a 55% chance of occurring in case of the presence of *BRCA1* mutation. **DISCUSSION:** *BRCA1* and its relationship to ovarian cancer. Testing mechanisms and impact on the patient and their family. Consider prophylactic surgery and specialized follow-up, depending on the genetic tests results and on medical conduct. **CONCLUSION:** A combination of clinical, laboratory and genetic tests is essential for the diagnosis and treatment of this disease.

**KEYWORDS:** *BRCA1* 1. Ovarian cancer 2. Risk factors 3. Genetics 4. Testing 5.

## INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é considerado a maior causa de mortes por cânceres ginecológicos no mundo e representa 30% desse grupo de neoplasias malignas.<sup>1</sup> No Brasil, são esperados cerca de 7.310 novos casos, para cada ano do triênio de 2023 a 2025<sup>2</sup>. Além disso, é o oitavo câncer mais incidente na população feminina. Apresenta uma elevada taxa de mortalidade, uma vez que muitas vezes o seu diagnóstico é tardio, devido à sua baixa apresentação sintomática. Dessa forma, é importante conhecer os fatores de risco relacionados à doença e, dentre eles, as síndromes hereditárias associadas têm papel relevante, sendo abordada com mais profundidade neste capítulo a síndrome do câncer de mama e ovário, causadas por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que são observadas em até 15% das pacientes com câncer de ovário.<sup>2</sup> Nesse aspecto, é necessária investigação genética com exames específicos, ressaltando os seus impactos psicossociais associados e o bem estar da paciente. A conduta final da equipe responsável pelo cuidado da mulher deve levar em conta os resultados dessas investigações e a investigação familiar associada, visto o risco de acometimento de outros familiares, caso a síndrome genética seja detectada.<sup>3</sup>

## RELATO DE CASO

R.L.M, mulher, 62 anos, branca, medindo 1,80 metros de altura e pesando 112 kg. Relata menarca aos 18 anos, primeira paridade aos 19 anos e menopausa aos 47 anos, em amenorreia desde então. Relata hábito etilista consumindo 1 a 2 doses por dia e tabagista, consumindo mais de 10 cigarros por dia. Relata já ter tido pólipos endometriais. Relata perda de apetite, indigestão, dores e distensão abdominal, sangramento vaginal após o sexo, sudorese noturna e mudança no hábito intestinal. Relata que sua tia materna e sua avó paterna foram diagnosticadas com câncer de ovário. Tio materno diagnosticado com câncer gastrointestinal. Irmã diagnosticada com câncer de mama devido a mutação em *BRCA1*.

## RESULTADOS

A partir dos dados contidos no relato de caso, foram desenvolvidos dois heredogramas (Figuras 1 e 2), com o intuito de visualizar melhor o histórico familiar da paciente.<sup>4,5</sup>

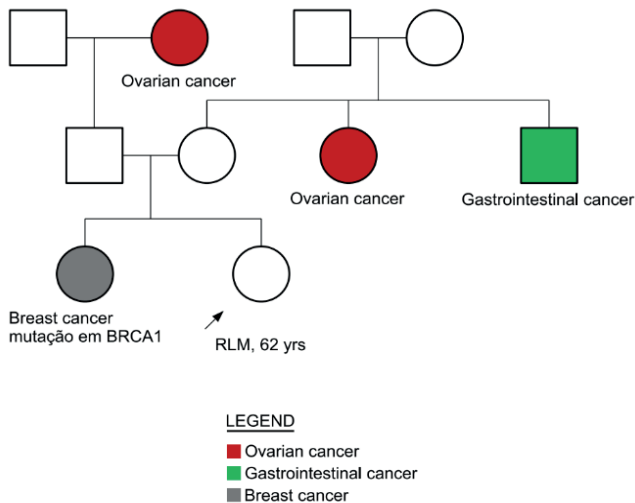


Figura 1: Heredograma com todos os membros da família. Presença de história familiar positiva para outros tipos de cânceres, sendo o de ovário o mais predominante.

Fonte: *Family History Tool do INVITAE*.<sup>4</sup>

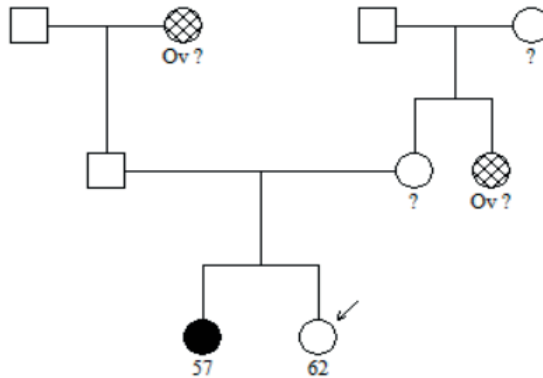


Figura 2: Heredograma evidenciando presença de diversos casos de câncer de ovário na família, tanto na parte materna (tia) quanto paterna (avó) da probanda.

Fonte: *IBIS BreastCancerRiskEvaluation*.<sup>5</sup>

Ainda foram calculados os riscos de desenvolvimento de neoplasias em ovário com aspecto familiar, não-esporádico (Figuras 3, 4, 5 e 6).<sup>6,7,8,9</sup>

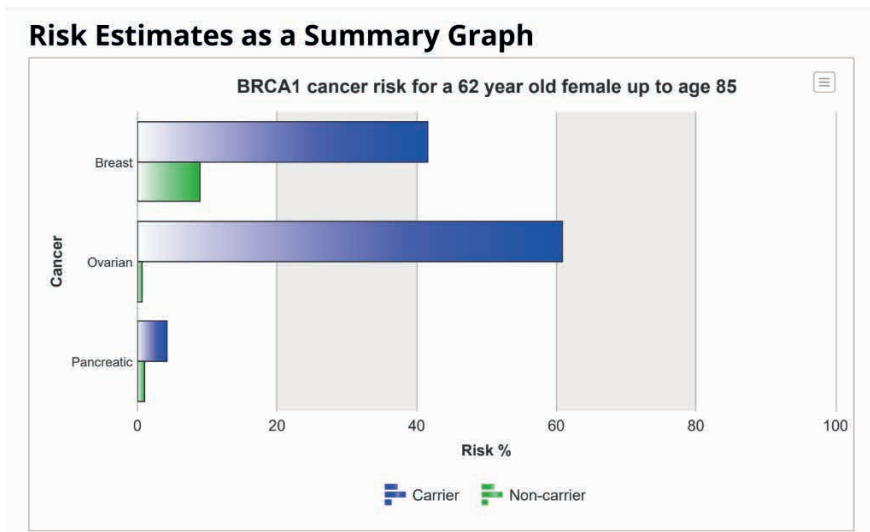


Figura 3: Gráfico com a comparação entre a chance de desenvolvimento de câncer de mama, pâncreas e ovário por portadores e não portadores da mutação no gene *BRCA1*. Devido a mutação no gene *BRCA1*, o risco para desenvolvimento de câncer de mama na paciente é de 33%, o risco para câncer de ovário é de 55,4% e o risco para câncer de pâncreas é de 3,72%. Indivíduos não portadores da mutação apresentam riscos de 6,63%, 0,58% e 0,89% para câncer de mama, de ovário e de pâncreas respectivamente.

Fonte: *Ask2Me*.<sup>6</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		14.15%
Any cancer		85.85%
	ovarian	80.98%
	pancreatic	1.83%
	colorectal	0.97%
	other	0.92%
	cervical	0.28%
	blood	0.24%
	gastro-oesophageal	0.23%
	lung	0.18%
	breast	0.1%
	renal tract	0.06%
	uterine	0.05%

Your score	
Your QCancer <sup>®</sup> score	85.85%
The score of a typical person with the same age and sex*	1.15%
Relative risk**	74.7

\* This is derived from all people of your age and sex without any symptoms, prior illness or family history.  
\*\* Your relative risk is your risk divided by the typical person's risk.

Figura 4: Tabela e resultados da probabilidade de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer com base em informações colhidas do histórico familiar. Cálculo teve como base dados do relato de caso, como peso, altura, hábito etilista e tabagista, sinais e sintomas, como perda de apetite, indigestão, dores, distensão abdominal, sangramento vaginal após o sexo, sudorese noturna e mudança no hábito intestinal, além de histórico familiar de câncer de ovário, câncer gastrointestinal e câncer de mama. Paciente apresentou risco de cerca de 81% de evoluir com neoplasia de ovário, sendo recomendada a adoção de medidas profiláticas.

Fonte: QCancer.<sup>7</sup>

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

Positive predictive value >1%
Positive predictive value >2%
Positive predictive value >5%

Figura 5: Ferramenta de avaliação de risco de desenvolvimento de câncer de ovário com base nos sinais e sintomas apresentados pela paciente. A paciente do caso em questão apresenta risco >5% pois relata perda de apetite e distensão abdominal.

Fonte: *Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study.*<sup>8</sup>

Back pain	New onset diabetes	Diarrhoea	Constipation	Malaise	Nausea or vomiting	Abdominal pain	Loss of weight	Jaundice	
0.1 (0.1, 0.1)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.3)	0.3 (0.3, 0.4)	0.3 (0.3, 0.4)	0.8 (0.7, 1.0)	21.6 (14.52)	PPV as a single symptom
0.2 (0.1, 0.2)	0.3 (0.2, 0.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.3 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2, 0.6)	0.3 (0.2, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)	2.0 (1.0, 4.3)	8.9 –	Back pain
		0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.6)	0.5 (0.3, 0.9)	0.7 (0.5, 1.0)	0.9 (0.7, 1.1)	1.6 (1.0, 2.9)	22.3 –	New onset diabetes
			0.2 (0.1, 0.3)	0.3 (0.1, 0.5)	0.2 (0.2, 0.3)	0.4 (0.3, 0.5)	2.7 –	>10 –	Diarrhoea
				0.3 (0.2, 0.5)	0.6 (0.4, 0.8)	0.5 (0.4, 0.7)	1.5 (0.8, 3.0)	>10 –	Constipation
					0.5 (0.3, 0.8)	0.6 (0.4, 0.8)	0.9 (0.4, 2.1)	>10 –	Malaise
						0.9 (0.7, 1.2)	2.2 (1.1, 4.6)	14.6 –	Nausea or vomiting
						1.0 (0.8, 1.2)	2.5 (1.5, 4.4)	15.0 –	Abdominal pain
								>10 –	Loss of weight
								31.6 –	Jaundice

Figura 6: Ferramenta de avaliação de risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas com base nos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. A paciente do caso em questão apresenta risco igual a 0.3% pois relata apenas dor abdominal.

Fonte: *British Journal of Cancer British Journal of Cancer. 2012.*<sup>9</sup>



## DISCUSSÃO

O câncer de ovário é o tipo mais fatal de neoplasias reprodutivas femininas e, na classificação geral, somente dos cânceres de pulmão, mama, colorretal e pancreático, apresentam maior mortalidade.<sup>10</sup> Entretanto, é subnotificado por ser considerado “silencioso”, visto que apresenta sintomas inespecíficos como distensão abdominal, dor nas costas, constipação, diarreia, fadiga, náusea e dor pélvica. A maioria dos casos ocorrem em mulheres com mais de 50 anos e o prognóstico depende do estágio em que a doença foi detectada, chegando a uma taxa de sobrevivência de 90% nos 5 primeiros anos após diagnóstico nos casos de estágio I. Assim, a realização de testes genéticos e estimativas da probabilidade de desenvolvimento de câncer emergem como uma potente forma de prevenir o desenvolvimento de neoplasias.<sup>11</sup>

Os testes utilizam alguns critérios para sua realização, como: indivíduos com história familiar positiva para uma variante ou patogênica ou possivelmente patogênica de um gene suscetível; pessoas com uma variante patogênica ou possivelmente patogênica identificada no teste genômico do tumor com implicações clínicas caso tenha sido identificada a linhagem germinativa; ajudar no tratamento; história pessoal de neoplasia epitelial de ovário, ou então de câncer de tuba uterina ou câncer peritoneal, em qualquer idade; história familiar com parente de primeiro ou segundo grau com câncer de ovário de origem epitelial; ou então, sem critério, mas que atinge > 5% de chance de ter variante genética em *BRCA1* / *BRCA2* baseado em ferramentas de probabilidade.<sup>3</sup>

No relato de caso apresentado, a paciente apresenta história familiar positiva e risco de cerca de 81% segundo a plataforma *QCancer* de desenvolver uma neoplasia de ovário. Além disso, é importante ressaltar a presença de alguns fatores de risco para a doença como a obesidade, e ainda ser tabagista e etilista.<sup>13,14</sup> No caso em questão, a conduta esperada seria a realização de uma salpingo-ooforectomia profilática caso seja encontrada uma mutação de genes, e ainda, realizar acompanhamento especializado, com conversa sobre desejos reprodutivos, risco do câncer, cuidados no tratamento dos sintomas da menopausa, terapia de reposição hormonal e outras comorbidade associadas.<sup>3</sup>

Vale ressaltar que, dentre os casos, tem-se os de caráter esporádico e os de determinação genética, sendo que dentro deste último, destaca-se a variante patogênica do gene *BRCA1*, que está associada à síndrome do câncer de mama e ovários hereditários. O gene *BRCA1* está no loci 17q21.31 e é associado à manutenção da estabilidade genômica e à supressão tumoral. As suas mutações (constituindo mais de 34000 variantes) são responsáveis por aproximadamente 40% dos cânceres de mama hereditários e 80% dos cânceres de mama e ovário hereditários.<sup>15,16</sup> Além disso, associa-se ao desenvolvimento de câncer de próstata, câncer pancreático e melanomas malignos. É importante salientar que mutações no gene *BRCA2* também estão presentes na síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, contudo não serão o foco deste capítulo.<sup>16</sup>

Assim, fica claro que um dos fatores de risco para neoplasias malignas de câncer de ovário é a história associada à síndromes genéticas (variantes patogênicas de *BRCA1/2*, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Lynch e etc). Contudo, é

relevante ainda ressaltar o aumento do risco da doença relacionado com gravidezes tardias, menarca precoce, endometriose, terapia de reposição de estrogênio por mais de 5 anos, dietas ricas em gorduras, menopausa tardia e baixa paridade (poucos filhos). Algumas populações étnicas também demonstraram maior risco para o desenvolvimento de câncer de ovário, como judeus Ashkenazi, franco-canadenses, holandeses e descendentes islandeses.<sup>11</sup>

Após o diagnóstico, tenta-se definir o grau de avanço do tumor, processo chamado de estadiamento, o qual serve para padronizar terminologias e permitir intercâmbio compreensível de informações e pacientes entre centros médicos, além de categorizar pacientes para grupos específicos de tratamento e prognóstico. Atualmente, o principal sistema de estadiamento é o sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO) (Figura 7):<sup>17</sup>

<b>Estadio I: Tumor confinado ao ovário ou à tuba uterina (s)</b>	
T1-N0-M0	
IA: Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta) ou a tuba uterina; sem tumor na superfície ovariana ou tubária; sem células malignas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal.	T1a-N0-M0
IB: Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou na superfície da tuba. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal	T1b-N0-M0
IC: Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários ou tubas uterinas, com as seguintes situações:	
IC1: Dispersão cirúrgica	T1c1-N0-M0
IC2: Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana ou na superfície tubária	T1c2-N0-M0
IC3: Células malignas na ascite ou no lavado peritoneal	T1c3-N0-M0
<b>Estadio II: Tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou as tubas uterinas com extensão pélvica (abaixo da cintura pélvica) ou câncer peritoneal</b>	
T2-N0-M0	
IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários	T2a-N0-M0
IIIB: Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos	T2b-N0-M0
<b>Estadio III: Tumor envolve 1 ou ambos ovários ou tubas uterinas, ou câncer peritoneal, com disseminação confirmada histologicamente ou citologicamente para além do peritônio pélvico e/ou metástases para os linfonodos retroperitoneais</b>	
T1/T2-N1-M0	
III A1: Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (confirmado histologicamente ou citologicamente):	
III A1(i) Metástases até 10 mm de dimensão máxima	
III A1(ii) Metástases com mais do que 10 mm de dimensão máxima	
III A2: Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da cintura pélvica) com ou sem linfonodo retroperitoneal positivo	T3a2-N0/N1-M0
III B: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve até 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais	T3b-N0/N1-M0
III C: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com mais de 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e baço, sem envolvimento do parênquima de outros órgãos).	T3c-N0/N1-M0
<b>Estadio IV: Metástases à distância excluindo metástases peritoneais</b>	
Estadio IVA: Líquido pleural com citologia positiva	
Estadio IVB: Metástases parenquimais (incluindo fígado e baço) e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)	
Qualquer T, qualquer N, M1	

Figura 7: estadiamento dos cânceres de ovário, tubário e peritoneal primário, segundo classificação da FIGO.

Fonte: Sociedade Brasileira de Patologia.<sup>17</sup>

É importante salientar que mutações no gene *BRCA2* também estão presentes na síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, contudo não serão o foco deste capítulo.<sup>3</sup>

Em relação aos tratamentos, caso a cirurgia profilática não seja uma opção e a mulher já apresentar diagnóstico de câncer de ovário, existem múltiplas opções de tratamento, tradicionalmente:<sup>10,17,18</sup>

- Cirurgia de *debulking*, que consiste na retirada do máximo de tumor possível. É considerada eficiente se os nódulos residuais apresentarem menos de 1 cm de diâmetro máximo.<sup>10</sup>

- Terapias neoadjuvantes, as quais são realizadas antes de procedimentos cirúrgicos de remoção do tumor e visam reduzir o tamanho desse. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* recomenda taxano intravenoso/ carboplatina + doxorubicina lipossomal/regimes de carboplatina como tratamentos neoadjuvantes.<sup>17</sup>

- Agentes quimioterápicos: a combinação de carboplatina e paclitaxel é a primeira linha de tratamento quimioterápico para câncer de ovário. Algumas pacientes com grau elevado de avanço do tumor, são submetidas à quimioterapias intraperitoneal.<sup>17</sup>

Vale ressaltar que existem novas terapias disponíveis para tratamento de câncer de ovário, como o uso dos inibidores de PARP (Poli(ADP-Ribose) Polimerase-1).<sup>18</sup> As PARPs são enzimas de reparo de DNA e quando são inibidas param de reparar os danos causados pela quimioterapia nas células tumorais, o que impede que a célula continue se regenerando, devido ao acúmulo de danos em seu DNA. São exemplos de fármacos dessa classe o Olaparibe e Rucaparibe. Entretanto, são modelos de terapia com custo elevado que ainda não são fortemente difundidas como opções de tratamento.<sup>19</sup>

## Exames e testes

Conforme já comentado, um dos principais genes relacionados ao câncer de ovário não esporádico é o *BRCA1*, cuja interação é alvo principal do caso abordado neste capítulo, como observado nas figuras 1, 2 e 3. Antes de discutir a testagem desse gene, é válido apresentar suas funções dentro do organismo no intuito de corroborar sua importância dentro do ciclo celular, e ao mesmo tempo, o impacto da falha de sua ação.<sup>18</sup> Assim, o *BRCA1* apresenta funções primordiais como reparo de DNA, visto que está envolvido no restauração de quebras da fita dupla do DNA durante o processo de recombinação homóloga. Sendo assim, apresenta função fundamental para os *checkpoints* do ciclo celular, que são mecanismos de controle que resultam na parada do ciclo celular na intérfase G1/S ou G2/M e durante a fase S. Um dos exemplos é o complexo BRCA1–RAP80 que ativa a sinalização do ponto de verificação G2/M. Esses *checkpoints* têm um papel essencial na sobrevivência celular, prevenindo a propagação de DNA danificado no ciclo celular antes de ocorrer o reparo.<sup>20</sup> Uma outra função observada é a modulação da expressão gênica

ao nível de transcrição de RNA em casos de dano celular, além de apresentar funções citoplasmáticas, como a regulação do centríolo, uma vez que durante a fase S inicial, *BRCA1* inibe a função do processo de nucleação.<sup>20,21</sup> Assim, um *BRCA1* mutado leva a um risco de 24-40% de desenvolvimento de caso de ovário.<sup>18</sup>

A partir dessas informações, nota-se a importância da identificação da mutação do gene com o intuito de definir a melhor ação terapêutica para o paciente. Para tanto, deve-se realizar o sequenciamento genômico utilizando o Sequenciamento de Nova Geração, usando amostras originadas da coleta de sangue por exemplo, seguida de uma amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA), técnica que, por meio da utilização de ciclos repetidos de reação em cadeia da polimerase (PCR), viabiliza a medição simultânea do número de cópias de vários segmentos de um gene. A partir disso realiza-se a análise do funcionamento do gene *BRCA1*.<sup>18,22</sup>

A influência hereditária para o desenvolvimento de doenças pode ser analisada na parte de resultados, na qual heredograma e tabela de susceptibilidade podem ser observados. Nesse caso em particular, eles indicam a necessidade de se realizar investigação e acompanhamento dessa paciente, uma vez que como mostrado na Figura 4, as chances de desenvolver neoplasias estão acima do esperado para a população geral.<sup>7,18</sup>

Métodos de triagem para diagnóstico precoce de neoplasias, entre elas as de ovário, são peça chave no combate a essas doenças, sendo de suma importância tendo em vista seus riscos: altas taxas de mortalidade e grande chance de recidiva em estágios mais avançados. Nesse sentido, o rastreio é importante na tentativa de reduzir o número de mortes causadas por essa doença e aumentar a expectativa de vida dos pacientes, dado que o diagnóstico precoce viabiliza o tratamento em estágios iniciais do tumor.<sup>23</sup> Grandes aliados dessa investigação são os exames complementares, que incluem ultrassonografia transvaginal (USTV), a tomografia computadorizada e exames laboratoriais, como de marcadores tumorais, a exemplo do CA-125.<sup>24</sup>

A ultrassonografia transvaginal é destaque nos estudos de investigação de câncer de ovário, uma vez que distingue massas anexiais benignas de malignas com base em características morfológicas, que possibilitam a classificação dessas massas em massas císticas simples, anexiais sólidas ou anexiais complexas. Ademais, é possível utilizar recursos de achados ecográficos que indiquem a probabilidade da massa anexial ser maligna, como o Índice de Risco de Malignidade, que combina os resultados da ultrassonografia com os níveis séricos de CA-125, para complementar a investigação precoce.<sup>25</sup> Vale ressaltar também a recomendação de ultrassonografia de abdome para investigar outros sinais como ascite, evidência de metástase e nódulos peritoneais. Contudo, o uso de USTV ainda possui alguns problemas, como a dificuldade de identificação do ovário em idades pós-menopausa, devido a sua diminuição de volume e localização ao fundo no útero. Além disso, essa ferramenta é considerada de baixa precisão na detecção do câncer, por isso não é recomendada para teste na população no geral. Por fim, somado a isso pode-se ter cistos benignos que impeçam a identificação de tumores malignos.<sup>23</sup>

Na fase inicial, também são necessários exames laboratoriais, como marcador tumoral CA-125, que é uma molécula com alto peso molecular produzida pelas células mesoteliais do pericárdio, peritônio e da pleura. Além disso, também é um antígeno da família das glicoproteínas que está presente na superfície de carcinoma ovariano, sendo seu componente extracelular clivado e eliminado pelas células cancerígenas do ovário, sendo possível detectá-la em fluidos corporais. Apesar disso, sua especificidade é limitada, já que seu índice também está aumentado em outras condições como endometriose, cirrose e outros cânceres, o que acarreta grandes índices de falsos positivos. Em pacientes com CO epitelial, o valor de CA-125 é utilizado para acompanhar a resposta ao tratamento e a recorrência do tumor.<sup>23,25</sup>

Utilizada para analisar o sucesso da cirurgia de retirada dos focos tumorais, a tomografia computadorizada abdominal auxilia na identificação de implantes peritoneais.<sup>25</sup> Outro recurso é o Doppler, tipo de ultrassom com alto valor preditivo para diagnóstico de doenças malignas. Ele é capaz de identificar componentes dentro de um tumor ovariano. Com isso, essa ferramenta é caracterizada com uma especificidade razoável, mas não é capaz de identificar pequenas lesões no ovário, sendo seu uso combinado com outros testes e exames que indiquem as características morfológicas da lesão, como a USTV.<sup>23</sup>

Após os exames e frente ao diagnóstico de câncer de ovário (CO) é preciso fazer o teste genético de câncer hereditário, que em sua maior parte indicam mutações nos genes *BRCA 1 e 2*, caracterizando a Síndrome de Câncer de Mama e de Ovário Hereditário. Em seguida, inicia-se a investigação de outras neoplasias e é recomendado a testagem dos familiares, visto que, nesse caso, possui um componente hereditário que traz riscos para os portadores da mutação, principalmente para as mulheres. Atualmente, a salpingooforectomia é recomendada em mulheres com mutação nos genes BRCA após alcançarem idade de prole constituída, entre 35 e 40 anos.<sup>25</sup>

### **Impactos causados pela realização de testes genéticos**

Do ponto de vista clínico, o rastreamento se apresenta como uma ferramenta extremamente importante, posto que medidas profiláticas podem ser adotadas a partir dos resultados obtidos nos testes, entretanto, existem impactos psicossociais associados à testagem genética que devem ser levados em consideração.<sup>26</sup>

Como exposto anteriormente, a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário está associada à ocorrência de mutações nos genes *BRCA1 e BRCA2*. Para as mulheres que convivem com essa síndrome na família, é relevante a realização de testes genéticos para que, caso a condição tenha sido herdada, sejam iniciadas condutas de prevenção. No entanto, todo esse processo de realização de exames e testes pode se mostrar muito angustiante para a paciente, que revive histórias já vivenciadas com familiares doentes. Estudos indicam que pacientes que realizam testagens e se descobrem portadores da síndrome apresentam aumento dos níveis de ansiedade e depressão a curto prazo. Além

disso, outro estudo que avaliou o sofrimento psicológico da testagem com resultado positivo evidenciou redução dos níveis de ansiedade e depressão após 6 meses e 1 ano do resultado, mas, aumento significativo em 1 a 5 anos de acompanhamento.<sup>26</sup> Esse sofrimento psicológico está associado à influência que uma doença agressiva como o câncer pode ter nos mais diversos campos da vida, afetando desde relacionamentos familiares até a vida profissional da paciente.<sup>27</sup>

Ademais, o medo e a intensa insegurança com o que está por vir podem se tornar empecilhos para as pessoas com histórico familiar de câncer de mama e ovário buscarem aconselhamento genético. A incerteza pode se apresentar como uma melhor opção quando comparada à certeza da mutação, que aumenta suas chances de desenvolver a doença e passar por todas as dificuldades que foram vivenciadas pela mãe ou avó, por exemplo. O resultado positivo não é uma certeza de que a paciente manifestará a mutação, assim como um resultado negativo não anula as chances da paciente vir a desenvolver o câncer por outros mecanismos, mas a mulher que está vivendo a situação recebe o resultado positivo com muita ansiedade, visto que, possivelmente, já esteve em contato com este quadro, observando externamente algum familiar passar por cirurgias, tratamentos, medicações, além de se tornar dependente de terceiros.<sup>28</sup>

Outro fator que interfere em toda essa situação é a disponibilidade de testes para a população. No ano de 2014, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) afirmou que, no Brasil, existem poucos centros assistenciais, públicos ou privados, capazes de assistir e fornecer diagnóstico aos pacientes com suspeita de predisposição ao desenvolvimento de cânceres hereditários.<sup>29</sup> Portanto, as questões psicossociais influenciam diretamente na investigação e tratamento profilático nessa síndrome, na qual o risco cumulativo de câncer de ovário até a idade de 80 anos é de 44% (IC 95%, 36%-53%) para *BRCA1*, gene relacionado ao caso, e 17% (IC 95%, 11%-25%) para portadores de mutações em *BRCA2*.<sup>30</sup>

## CONCLUSÃO

O câncer de ovário é marcado por sua grande fatalidade e ainda possui muitos obstáculos para o seu diagnóstico precoce e para o seu tratamento. Os sintomas inespecíficos e a incerteza de alguns exames, como o teste de marcador tumoral CA-125, são alguns desses entraves. Associado a isso, os impactos psicológicos e sociais são marcantes no decorrer dessa doença, desde do diagnóstico até seu tratamento, como o medo e a expectativa dos riscos de ter mutação no gene *BRCA1*, devido indícios do histórico familiar ou os desgastes emocionais de um tratamento medicamentoso e cirúrgico, que geram apreensão. Por conseguinte, compreende-se a necessidade e a importância da investigação precoce, partindo de uma boa anamnese e exame físico, seguido de exames complementares e testes genéticos, identificando a mutação, nesse caso no gene *BRCA1*, para traçar a melhor ação terapêutica e buscar os melhores resultados para o paciente.

Com isso, compreende-se como esse processo de diagnóstico e tratamento de câncer de ovário ainda está evoluindo e avançando para reduzir os índices de mortalidade e de sequelas dessa doença.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há nenhum conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. Correia Machado C, Brandão C, Murieli Da Rosa K, Lemieszek M, Fernando. Câncer de Ovário Ovarian Cancer [Internet]. Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb\\_rev.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf)
2. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
3. .Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
4. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
5. Risk Evaluator Software [Internet]. ems-trials.org. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
7. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
8. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ*. 2009 Aug 25;339(aug25 2):b2998–8.
9. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case–control study using electronic records. *British Journal of Cancer*. 2012 May 22;106(12):1940–4.
10. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 Apr;35(2):151–6.

11. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 2009 Sep 15;80(6):609-16. PMID: 19817326.
12. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL et al. *Medicina interna de Harrison - 2 volumes*. (20th edição). [Porto Alegre]: Grupo A; 2019.
13. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health* [Internet]. 2019 Apr; Volume 11:287–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500433/>
14. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2020 Aug 29;
15. BRCA1 BRCA1 DNA repair associated [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. 2022 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=672>
16. Ovário – Neoplasias – (5a edição – 2019) | Sociedade Brasileira de Patologia [Internet]. Sociedade Brasileira de Patologia | Institucional. 2018 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/ovario-neoplasias>
17. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
18. Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF, Hamosh A, Thompson JS, Thompson MW. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders; 2016.
19. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Sep 1;31(9):1148–59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420398914?via%3Dihub#bib23>
20. Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *International journal of clinical oncology* [Internet]. 2018;23(1):36–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28884397>
21. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*. 2004 Nov;95(11):866–71.
22. De Procedimentos R, Eventos E, Saúde E. ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (Alterado pela RN 453/2020) ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021) [Internet]. Available from: [https://www.ans.gov.br/images/stories/Plano\\_de\\_saude\\_e\\_Operadoras/Area\\_do\\_consumidor/rol/2021/anexo\\_ii\\_dut\\_2021\\_rn\\_4652021.pdf](https://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/2021/anexo_ii_dut_2021_rn_4652021.pdf)
23. Rodrigues GJR, Lasmar ALT, Rezende BES, Martins BCS, Mussi HG, Rabello LN, et al. A relevância da implementação de um programa de rastreamento de câncer de ovário: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021 Sep 13;13(9):e8390.
24. Appel M, Monego, Heleusa Ione, Lopes G, Poli ME, Stein AT, Silva JM, et al. Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário. *Handlenet* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 29]; Available from: <http://hdl.handle.net/10183/229648>



25. Machado CC, Brandão CA, Rosa KM da, Lemieszek MB, Anschau F. Câncer de ovário. *Acta méd (Porto Alegre)* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 13];7[7]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-883250>
26. Meiser, Bettina. "Psychological Impact of Genetic Testing for Cancer Susceptibility: An Update of the Literature." *Psycho-Oncology*, vol. 14, no. 12, 2005, pp. 1060–1074, 10.1002/pon.933.
27. Nayak M, George A, Vidyasagar M, Mathew S, Nayak S, Nayak B, et al. Quality of life among cancer patients. *Indian Journal of Palliative Care*. 2017;23(4):445.
28. Romeira, Regina Célia Pawlovski Mena. "Algumas Implicações Psicológicas Da Testagem Genética Para Câncer de Mama/Ovário." *Psicologia Para América Latina*, no. 9, 1 Apr. 2007, [pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-350X2007000100012](https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012). Accessed 28 July 2022.
29. Sales, Lucas Amadeus Porpino, and Tirzah Braz Petta Lajus. *Aconselhamento Genético Em Oncologia No Brasil: Realidade E Perspectivas*. 2018, [www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/146568/150738](http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/146568/150738). Accessed Aug. 1AD.
30. Kuchenbaecker, Karoline B., et al. "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." *JAMA*, vol. 317, no. 23, 20 June 2017, p. 2402, 10.1001/jama.2017.7112.

# CÂNCER DE MAMA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO ASSOCIADO A UM RELATO DE CASO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Kevin Ferreira Leppaus**

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

### **Júlia de Oliveira Machado**

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

### **Livia Valle dos Santos Silveira**

**Lucas Sathler Alves Silva**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES)  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Iúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** 3 a 5% dos cânceres de mama estão associados a mutações em genes do metabolismo celular e de supressão tumoral. Discute-se o quadro de uma paciente com carcinoma lobular *in situ* para entender o processo decorrente dessa enfermidade. **RELATO DE CASO:** Mulher, 57 anos. Relatou Carcinoma Lobular *in situ* na mama esquerda há 1 ano e apresenta hiperplasia ductal atípica e mamas extremamente densas. **RESULTADOS:** A paciente apresentada dispõe de uma probabilidade de 31,79% de possuir *BRCA2* variante, que, se confirmada, confere-a um risco de carcinogênese superior a não-portadores. **DISCUSSÃO:** No caso relatado, consultas anuais e condutas redutoras de risco são as principais indicações. Além do teste e aconselhamento genéticos. **CONCLUSÃO:** O manejo do câncer de mama é multifacetado e deve ser explorado efetivamente para garantir o melhor cuidado do indivíduo, incluindo a oncogenética e o aconselhamento genético como fatores determinantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético 1. Câncer de Mama 2. Carcinoma Lobular *in situ* (LCIS) 3. Gene *BRCA1* 4. Gene *BRCA2* 5. Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário 6.

## BREAST CANCER AND GENETIC COUNSELING ASSOCIATED WITH A CASE REPORT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** 3 to 5% of breast cancers are associated with mutations in cell metabolism and tumor suppressor genes. The condition of a patient with lobular carcinoma *in situ* is discussed in order to understand the process resulting from this disease.

**CASE REPORT:** Female, 57 years old. She reported Lobular Carcinoma *in situ* in the breast for 1 year and has atypical ductal hyperplasia and extremely dense breasts. **RESULTS:** The presented patient has a 31.79% probability of having a *BRCA2* variant, which, if confirmed, gives her a higher risk of carcinogenesis than non-carcinogens. **DISCUSSION:** In the case reported, annual consultations and risk-reducing procedures are the main indications. In addition to genetic testing and counseling. **CONCLUSION:** The management of breast cancer is multifaceted and must be explored effectively to ensure the best care for the individual, including oncogenetics and genetic counseling as determining factors.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. Lobular Carcinoma *in situ*, LCIS 3. *BRCA1* Gene 4. *BRCA2* Gene 5. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome 6.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma importante enfermidade que compõe o mosaico epidemiológico do Brasil, sendo o principal tipo de câncer responsável por óbitos em mulheres.<sup>1</sup> Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que se concretizam em uma multiplicidade de variantes patogênicas, fazem parte de um grupo de mutações gênicas com padrão de herança autossômica dominante, com penetrância alta, as quais aumentam as chances de desenvolvimento de um tumor ao longo da vida em cerca de quatro a sete vezes, comparando-as com as chances impostas a pacientes com câncer de mama que não portam essas mutações.<sup>2,3</sup>

Nesse sentido, é mister diferenciar padrões de câncer em pacientes com herança de tais alelos patogênicos e pacientes com tumores de natureza esporádica. No primeiro caso, o ateste de um robusto histórico familiar com câncer de mama, ovário, trompas, pâncreas e/ou próstata, além de idade precoce de instalação do câncer (antes dos 50 anos de idade), ocorrência de tumores bilaterais com múltiplos focos nas mamas, e segundos tumores independentes dos que se instalaram anteriormente a eles. Em contrapartida, casos de câncer de mama esporádicos geralmente são unilaterais e com foco único na mama. Assim, há uma questão que une o câncer hereditário ao esporádico: ambos são fruto de influências exógenas, *exempli gratia* idade, funcionamento do sistema endócrino, história reprodutiva, hábitos de vida e intempéries ambientais. Conclui-se, portanto, que o desenvolvimento de tumores é a convergência e a concatenação de uma série de fatores, aos quais pode-

se atribuir pesos diferentes, sendo que, assim como supracitado, a herança de variantes genéticas patogênicas aumentam consideravelmente as chances de instalação do câncer.<sup>4</sup>

Epidemiologicamente, todos os casos de câncer de mama no Brasil se expressam com uma incidência de 43,74 novos casos a cada grupo de 100 mil pacientes do sexo feminino para o ano de 2022, que se instalam mais frequentemente a partir dos 40 anos de idade, com a maioria dos casos concentrados na população de mulheres com 50 anos ou mais.<sup>5</sup> A taxa de incidência de câncer de pele que não melanoma é a única maior que a do câncer de mama dentro da população feminina. Quanto a pacientes do sexo masculino, observa-se são de 1% de todos os casos no país. A taxa de mortalidade para mulheres no Brasil, já ajustada pela população mundial, foi estimada a 11,84 óbitos a cada grupo de 100.000 pacientes, com maior concentração de óbitos nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente. Calculando-se a taxa de mortalidade proporcional, a proporção entre óbitos causados por câncer de mama especificamente e todos os óbitos de mulheres por câncer no período entre 2016 a 2020, vê-se que é o mais mortal no Brasil, com 16,3%.<sup>1</sup>

Com os dados supracitados, é explícita a necessidade de ajustar os serviços de saúde, tanto do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto da saúde suplementar. Com o avanço dos estudos acerca da oncogenética, que buscam o entendimento de genes e suas variantes patogênicas que aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer, a análise que especifica e individualiza o paciente a fim de se estabelecer um prognóstico condizente e de acurácia aceitável, propor tratamentos com maiores chances de sucesso e, não menos importante, contribuir para a melhor abordagem possível no escopo do Aconselhamento Genético, que extrapola a organicidade do paciente e procura fazer-se à disposição de sua família, também portadora e suscetível ao desfecho do desenvolvimento de câncer.<sup>3</sup>

Discutindo-se especificamente e brevemente sobre o Câncer de Mama Hereditário em relação a mutações patogênicas dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, é observado o desenvolvimento de tumores principalmente nas mamas, mas não restritamente a elas, podendo afetar também frequentemente ovários, além das trompas uterinas, pâncreas e próstata. Ambos são genes supressores de tumor (TSGs, do inglês *tumor suppressing genes*), muito importantes tanto para o processo de recombinação de cromossomos homólogos quanto para o reparo de fitas de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) quando essas são lesadas. Disfunção de *BRCA1* e *BRCA2* aumentam as chances de erros de replicação ou de material genético comprometido serem mantidos em uma linhagem de células, que pode fenotipicamente expressar características malignas, como evasão à apoptose e metástase, sendo favorecidas por fatores externos - que culminam em um microambiente tumoral de fomento ao desenvolvimento do câncer. Com o estabelecimento de um tumor primário, sua tendência a crescer e metastatizar se torna evidente e sua taxa de crescimento, que pode ser medida pelo VDT (*volume doubling time*), varia de paciente a paciente.<sup>6</sup>

Com diagnóstico precoce - que depende da biópsia, geralmente incisional do tumor - e tratamento adequado, que pode incluir excisão do tumor, quimioterapia, radioterapia

e imunoterapia, o prognóstico pode ser satisfatório, tempo de sobrevida prolongado e qualidade de vida melhorada. A seguir, trata-se-á o caso de uma paciente com câncer de mama investigado como hereditário, a fim de compreender os aspectos que cercam o diagnóstico em um panorama tanto biológico quanto psicossocial.<sup>6</sup>

## RELATO DE CASO

R.F, sexo feminino, 57 anos, branca, medindo 1,62 metros de altura e pesando 72 kg. Paciente relata menarca aos 18 anos, primeira paridade aos 19 anos. Relata menopausa aos 48 anos e amenorréia desde então. Relata terapia de reposição hormonal (combinada) durante 5 anos, mas parou há cerca de 7 anos. Relata diagnóstico de Carcinoma Lobular *in situ* na mama esquerda há 1 ano. Apresenta hiperplasia ductal atípica e mamas extremamente densas. Paciente relata que sua mãe de 79 anos descobriu diagnóstico de câncer de mama bilateral aos 56 anos devido a variante *BRCA2*. Irmã de 55 anos com câncer de mama bilateral devido a mutação de *BRCA2* descoberto aos 54 anos e avó paterna com 97 anos diagnosticada com câncer de ovário aos 71 anos.

## RESULTADOS

Com o intuito de analisar a situação em que se encontra a paciente retratada no caso, foram utilizadas ferramentas para entender as informações relacionadas a ela e avaliar seus riscos de ser portadora de alguma variante oncogênica. Inicialmente, através da ferramenta “*IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*”<sup>7</sup> foi obtido um compilado de dados e a avaliação de risco da paciente (Figura 1), a qual demonstrou um risco para desenvolvimento de câncer de mama maior que a população em geral, o que também foi representado graficamente (Figura 2). Além disso, apontou uma probabilidade considerável de possuir mutação no gene *BRCA2*. Ainda, foi possível perceber, por meio de um heredograma (Figura 3), um histórico familiar sugestivo para Câncer de Mama Hereditário.<sup>7</sup>

Avaliação de Risco IBIS, v8

11 de maio de 2022

ID: R.F  
A idade é de 57 anos.  
Idade na menarca 18 anos.  
Idade ao primeiro parto 19 anos.  
Idade na menopausa 48 anos.  
A altura é 1,62 m.  
Pesa 72kg.  
HRT usado há mais de 5 anos.  
BI-RADS® densidade d (extrem. densa)

O risco após 10 anos é de 42,8%.  
O risco populacional em 10 anos é de 3,4%.  
O risco vitalício é de 80,7%.  
O risco da população ao longo da vida é de 9,8%.  
A probabilidade de um gene *BRCA1* é de 0,04%.  
A probabilidade de um gene *BRCA2* é de 31,79%.  
LCIS diagnosticado.

Figura 1: Dados e avaliações de risco da paciente R.F. A avaliação de risco IBIS analisa dados do indivíduo e de sua história para calcular o risco relacionado ao desenvolvimento de câncer de mama e a probabilidade de variante patológica dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Os dados da paciente incluem 57 anos de vida, primeiro parto aos 19 anos, menopausa aos 48 anos, altura de 1,62m, peso de 72kg, terapia de reposição hormonal e outros. Feita a análise, a paciente possui um risco de desenvolvimento de câncer após 10 anos de 42,8% e vitalício de 80,7%, enquanto o risco populacional é de 3,4% e 9,8%, respectivamente. Ademais, a probabilidade de mutação em *BRCA1* é de 0,04% e em *BRCA2* é de 31,79%.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.<sup>7</sup>

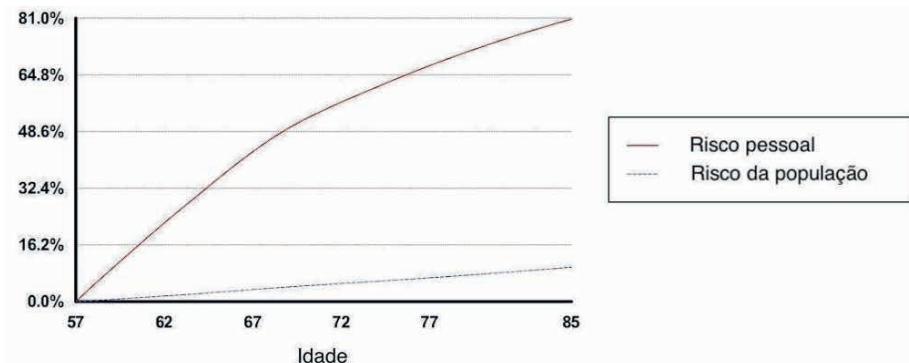


Figura 2: Gráfico comparativo do risco individual da paciente com relação ao risco geral da população. Tanto o risco individual da paciente quanto o risco populacional aumentam progressivamente a partir dos 57 anos, sendo que a taxa de crescimento do risco individual da paciente é excepcionalmente maior que a taxa de crescimento do risco populacional. Aos 85 anos, o risco pessoal da paciente é de 81%, cerca de 8 vezes maior que o risco geral da população.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.<sup>7</sup>

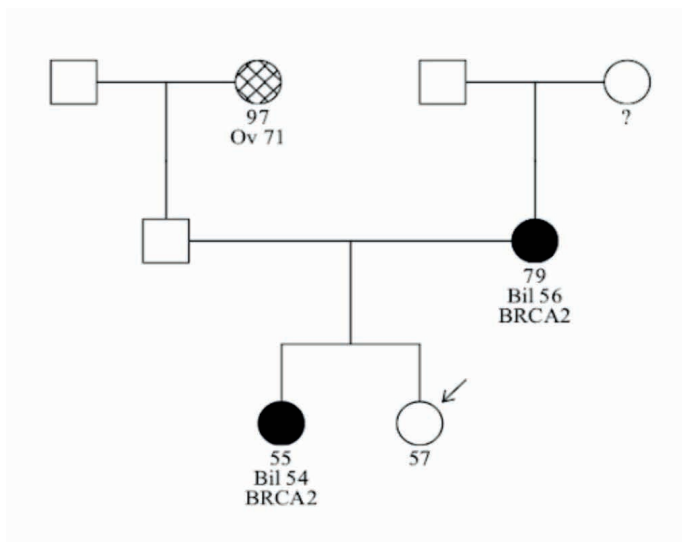


Figura 3: Heredograma da paciente R.F. Análise do heredograma exibindo história familiar relevante para câncer de mama, no qual irmã e mãe apresentam câncer de mama bilateral com variante *BRCA2*, descobertos aos 54 e 56 anos, respectivamente, e avó paterna acometida por câncer de ovário aos 71 anos.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.<sup>7</sup>

Ademais, utilizando a ferramenta *Ask2Me*, foi possível calcular o risco, caso a paciente apresente mutação de *BRCA2*, para o desenvolvimento de câncer de mama contralateral (Figura 4), câncer pancreático (Figura 5) e câncer ovariano (Figura 6).<sup>8</sup>

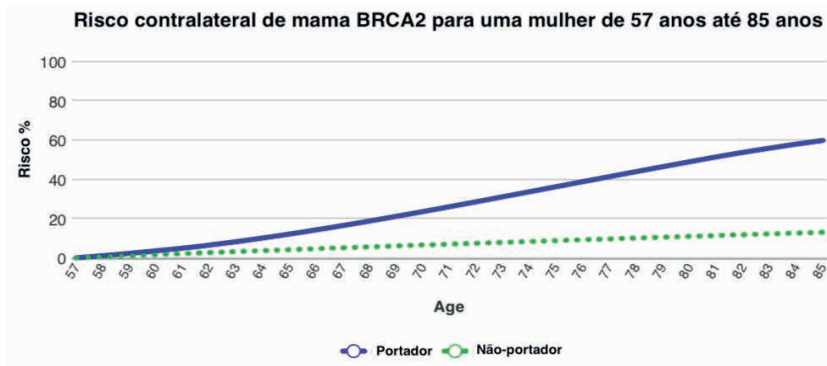


Figura 4: Comparação de risco contralateral de mama *BRCA2* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco se eleva progressivamente a partir da sexta década de vida para as portadoras - com 6,5% de risco aos 60 anos -, atingindo os 59,75% aos 85 anos. Para não-portadoras, o risco também progride com a idade, contudo, não ultrapassa de 13,01%.

Fonte: Ask2Me.<sup>8</sup>

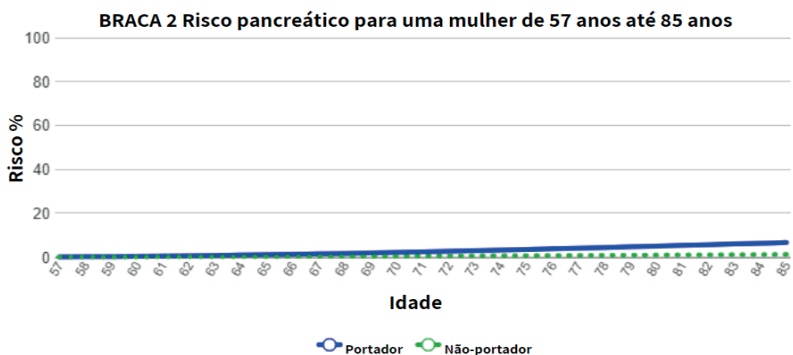


Figura 5: Comparação de risco pancreático *BRCA2* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco é ligeiramente maior para as portadoras, sendo que cresce de maneira mais evidente a partir da sétima década de vida, igualando-se a 2,56% aos 70 anos e 6,53% aos 85 anos de idade.

Fonte: Ask2Me.<sup>8</sup>



Figura 6: Comparação de risco ovariano *BRCA2* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco para as portadoras cresce progressivamente a partir dos 57 anos, aproximando-se de 30% a partir da segunda metade da sétima década de vida, chegando a um pico de 34,06% aos 85 anos; por outro lado, o risco para não-portadoras não ultrapassa 1% durante todo o período analisado, chegando a até 0,88%.

Fonte: Ask2Me.<sup>8</sup>

Ainda, da mesma forma, obteve-se o risco, caso a paciente apresente mutação de *BRCA1*, para o desenvolvimento de câncer de mama contralateral (Figura 7), câncer pancreático (Figura 8) e câncer ovariano (Figura 9).<sup>8</sup>

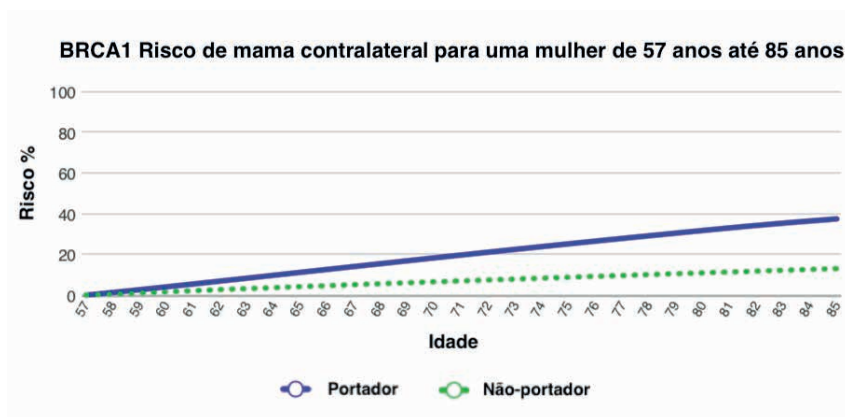


Figura 7: Comparação de risco contralateral de mama *BRCA1* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco para as portadoras apresenta crescimento progressivo a partir dos 57 anos, sendo que, aos 85 anos, é superior ao dobro do risco relativo de não-portadoras, igualando-se respectivamente a 37,43% e 13,01%.

Fonte: Ask2Me.<sup>8</sup>



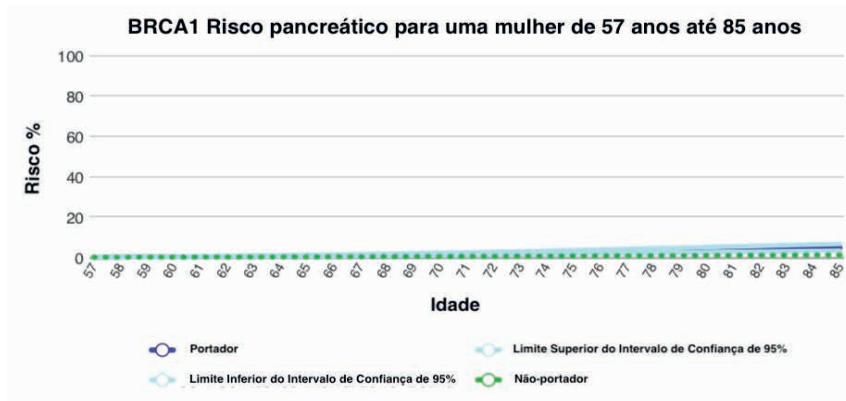


Figura 8: Comparação de risco pancreático *BRCA1* para uma mulher de 57 anos até 85 entre portadoras e não-portadoras, mostrando limites superior e inferior do intervalo de confiança (95%). O risco é ligeiramente maior para as portadoras, sendo que cresce de maneira mais evidente a partir da sétima década de vida, chegando a 3,97% no início da oitava década de vida.

Fonte: Ask2Me.<sup>8</sup>

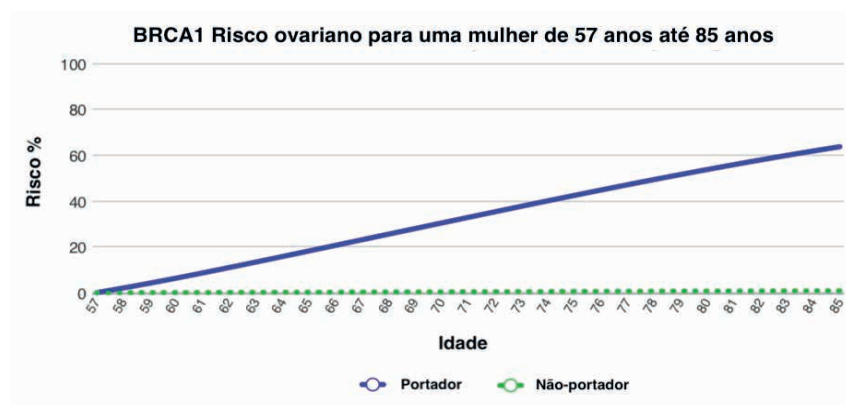


Figura 9: Comparação de risco ovariano com variante *BRCA1* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco para as portadoras cresce progressivamente a partir dos 57 anos, chegando a 63,65% aos 85 anos de vida; por outro lado, o risco para não-portadoras não ultrapassa 1% durante todo o período analisado, tendo seu valor máximo de 0,88% aos 85 anos de idade.

Fonte: Ask2Me.<sup>8</sup>

Por fim, além dos resultados apresentados, é possível perceber a alta probabilidade de que R.F. possua alguma variante patogênica do genes *BRCA1* ou *BRCA2* e que tais variantes implicam em um aumento considerável do risco para o desenvolvimento de câncer. Isto é, tal risco é factualmente maior do que aquele apresentado pela população geral, tanto para câncer de mama, quanto para ovariano e pancreático. Além do mais, a história da paciente e de sua família, exclusivamente, já são responsáveis por um aumento do risco desse desenvolvimento.<sup>7,8</sup>

## DISCUSSÃO

Suspeitando-se de fato que a probanda do caso apresentado, R.F., tenha herdado alguma variante patogênica dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, o aprofundamento no que concerne a esse padrão de herança, e suas particularidades e individualidades associadas, será o cerne da discussão apresentada neste capítulo. Os Cânceres de Mama e Ovário Hereditários, com enfoque nos tumores mamários que são contextualizados no caso de R.F., têm herança autossômica de alelos causadores dos genes supracitados, cuja penetrância é alta, sendo possível, em uma família com muitos representantes em cada geração, atestar isso com clareza, enquanto em um *pedigree* com poucos componentes, esse padrão não necessariamente é bem explicitado - isso será abordado nos parágrafos que seguem. Ambos os genes fazem parte de um complexo, notadamente os *tumor suppressing genes*, cujas proteínas expressas são responsáveis pelo reparo ao dano do material genético nuclear da célula, além da recombinação de cromossomos homólogos. Intrinsecamente ligadas ao metabolismo das células - influenciando direta e indiretamente o ciclo celular -, quando disfuncionais resultam em uma instabilidade do genoma que, por sua vez, é alicerce fértil para o acúmulo de mutações e anormalidades fenotípicas características da malignidade.<sup>9</sup>

A herança desses alelos patogênicos, todavia, não é suficiente para o estabelecimento do tumor; hábitos de vida, características endócrinas, idade e história reprodutiva - todas características muito subjetivas - têm peso probabilístico no destino dos pacientes em relação ao câncer e têm *status* de fatores de risco. No caso de R.F., sua idade já avançada e sua situação de sobrepeso são questões a serem consideradas quando se trata de seu quadro. Por esses motivos, precisamente, os mecanismos de cálculo de risco para aparecimento de novos tumores consideram outras variáveis senão a herança definitiva das mutações patogênicas dos genes em questão.<sup>9</sup>

Com a possibilidade de sequenciar o genoma ou partes do genoma de células, o teste no caso de R.F. para checagem de mutações conhecidas em *BRCA1* e *BRCA2* que resultam em proteínas disfuncionais é recomendado. Entretanto, há razoável dificuldade de obterem-se tais testes devido à possível falta de disponibilidade técnica - acesso aos instrumentos adequados e esforço laboral. Dessa forma, recomenda-se como primeira instância realizar o teste de imunohistoquímica, considerando receptores de progesterona, estrogênio e HER-2 (*human growth factor receptor 2*). Com o resultado negativo para os três, as chances de diagnóstico para o Cânceres de Mama e Ovário Hereditários aumentam, especialmente para a mutação do gene *BRCA1*. Em segunda instância, realizam-se testes de pesquisa de mutações pontuais, que abordam o sequenciamento de éxons ou pesquisa por técnicas como *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP). Em terceira instância, usam-se técnicas que pesquisam rearranjos de genes de grandes tamanhos, com *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification* (MLPA®)<sup>9</sup>. Cerca de 10 a 20% dos resultados desses testes têm resultados inconclusivos ou negativos, portanto, há necessidade de uma interpretação contextualizada. O gene *BRCA1* tem seu *locus* no

cromossomo 17 e relaciona-se com o processo de apoptose e com mitoses estimuladas por hormônios. Paralelamente, o gene *BRCA2* se localiza no cromossomo 13, tendo função descrita relacionada ao reparo do material genético nuclear e iniciação do processo de transcrição.<sup>9</sup>

O estabelecimento de um tumor na mama fomentado por tais mutações pode ocorrer em diferentes *loci* e tecidos, sendo classificado por subtipo, como mostra a (Tabela 1) a seguir, na qual também é possível verificar algumas outras técnicas de diagnóstico senão por métodos moleculares:<sup>13</sup>

Tabela 1: Subtipos de câncer de mama, expressão gênica associada e testes diagnósticos para sua identificação. Fonte: Adaptada pelos autores a partir de “Medicina interna de Harrison”<sup>13</sup>

Subtipo	Expressão Gênica	Teste Diagnóstico
Luminal A	Os tumores luminais expressam as citoqueratinas 8 e 18, apresentam os mais altos níveis de expressão dos receptores de estrogênio, em geral são de baixo grau, apresentam maior probabilidade de responder à terapia endócrina e um prognóstico mais favorável, no entanto costumam responder menos à quimioterapia.	Imunohistoquímica
Luminal B	As células tumorais também se originam do epitélio luminal, porém apresentam um padrão de expressão gênica distinto do luminal A. Seu prognóstico é de certa forma pior do que o observado no luminal A.	Imunohistoquímica e hibridação <i>in situ</i> por fluorescência
Tipo mama normal	Estes tumores apresentam um perfil de expressão gênica semelhante ao epitélio da mama “normal” não maligna. O prognóstico é semelhante ao grupo luminal B. Há certa controvérsia em relação a esse subtipo e ele poderia representar uma contaminação de uma amostra de epitélio mamário normal.	
HER2 amplificado	Estes tumores apresentam uma amplificação no gene HER2 do cromossomo 17q e com frequência exibem uma coamplificação e superexpressão de outros genes adjacentes a HER2. Historicamente, o prognóstico clínico desses tumores é ruim. Entretanto, com o advento do trastuzumabe e de outras terapias direcionadas ao alvo, os desfechos clínicos de pacientes HER2-positivos melhorou de modo acentuado.	Hibridação <i>in situ</i> por fluorescência
Basal	Estes tumores receptores de estrogênio/ receptores de progesterona negativos e HER2-negativos (assim chamados triplo negativos) são caracterizados por marcadores de células basais/mioepiteliais. Eles em geral são de alto grau e expressam as citoqueratinas 5/6 e 17, bem como vimentina, p63, CD10, $\alpha$ actina do músculo liso e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de <i>epidermal growth factor receptor</i> ). Pacientes com mutações em <i>BRCA</i> também se encaixam neste subtipo molecular. Eles também apresentam características de células progenitoras.	MLPA, imunohistoquímica e hibridação <i>in situ</i> por fluorescência

O desenvolvimento do câncer é conferido pelo estadiamento, seguindo os três fatores: tamanho do tumor por volume, acometimento de linfonodos, classificados como locais ou regionais, e presença de metástase que, caso tenha se estabelecido, pode ser classificada por sua distância em relação ao tumor primário. Além do estadiamento, há a classificação advinda dele em graus que variam de I a IV.<sup>5</sup> A classificação do tumor é essencial não somente para determinação do tratamento, mas também para o estabelecimento de um prognóstico, importante para pacientes, familiares e médicos. O prognóstico e a perspectiva de tratamento são fatores importantes para serem avaliados e discutidos com os pacientes e seus familiares, visto que influenciam fortemente a vida de todos assim como seu contexto psicossocial.<sup>10</sup>

No âmbito das alterações psicológicas, estudos controlados mostram que o sofrimento global entre mulheres não afetadas com histórico familiar de câncer de mama é comparável a amostras pareadas de médicos generalistas e membros de um registro de gêmeos. Os dados também estão disponíveis para mostrar que as mulheres que frequentam clínicas de câncer familiar provavelmente são representativas de mulheres de alto risco em geral, em vez de representar aquelas mais vulneráveis que optaram voluntariamente pelo aconselhamento genético e pelos testes. No entanto, talvez não surpreendentemente, o sofrimento específico do câncer de mama é mais prevalente entre mulheres com histórico familiar de câncer de mama, em comparação com mulheres sem histórico familiar. Como as medidas de ansiedade do câncer são específicas para a fonte de angústia, elas podem ser indicadores mais sensíveis das experiências das mulheres e melhores preditores de comportamento.<sup>10</sup>

Ademais, dados empíricos apoiam a noção de que indivíduos de alto risco podem experimentar sofrimento significativo de várias fontes, incluindo um diagnóstico pessoal de câncer e diagnósticos entre familiares próximos. Um estudo que utilizou classificações de angústia associadas a diferentes aspectos do status de alto risco e testes genéticos mostrou que ser membro de uma família de alto risco era percebido como mais angustiante do que o recebimento hipotético de um resultado de teste genético. Em estudos que avaliaram a presença de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) usando questionários de autorrelato entre mulheres com história familiar de câncer de mama referenciando sua experiência de câncer de um membro da família, cerca de 4% endossam sintomas consistentes com um diagnóstico de TEPT e outros 7% relatam sintomas de TEPT subliminares.<sup>10</sup>

Quanto às implicações éticas, legais, sociais e discriminações no mercado de trabalho, os testes genéticos no local de trabalho estão ocorrendo agora, e seu uso pode aumentar muito no futuro próximo. Embora possa haver benefícios para a saúde do trabalhador com os testes genéticos, o risco de danos aos trabalhadores por seu uso indevido é real e significativo. As atuais respostas jurídicas e profissionais são inadequadas. É necessária uma legislação federal abrangente que ofereça proteções reais contra os

abusos de testes genéticos no local de trabalho, bem como em outros ambientes. Garantir que os profissionais tenham conhecimento suficiente sobre os testes genéticos e seus riscos e benefícios é fundamental para que possam prestar aconselhamento e informações adequadas. No mínimo, as diretrizes profissionais exigem que, para que os testes genéticos no local de trabalho sejam feitos adequadamente, devem ser feitos com o trabalhador totalmente informado (incluindo aconselhamento genético adequado) e totalmente livre para consentir (ou não), e que o acesso às informações resultantes e o controle de seu uso cabe ao indivíduo testado. Nessas circunstâncias, pode ser possível que os trabalhadores se submetam a testes de forma voluntária e usem as informações dos testes para tomar decisões sobre seu trabalho que possam ajudar a prevenir doenças sem sacrificar sua privacidade, autonomia e dignidade.<sup>11</sup>

Outrossim, embora os avanços na pesquisa genética e na tecnologia prenunciem enormes benefícios para a humanidade na medicina e na ciência, proteções adequadas precisam estar em vigor para garantir que tal tecnologia não seja usada por razões erradas. O uso de testes genéticos e/ou informações genéticas para excluir indivíduos qualificados do local de trabalho deve ser ilegal. O *Americans with Disabilities Act* (Lei dos Americanos Portadores de Deficiência) oferece proteção contra discriminação no local de trabalho para indivíduos com deficiência e indivíduos considerados deficientes, incluindo pessoas com predisposições genéticas. E, no entanto, até o momento, nenhum tribunal se pronunciou sobre essa questão. Além disso, a informação genética é uma ferramenta muito poderosa que pode ser usada pelos empregadores para impedir que um indivíduo qualificado consiga ou mantenha um emprego.<sup>12</sup>

Em suma, uma ação de trabalho baseada em uma predisposição genética está enraizada nos medos, nos mitos e nos estereótipos de um empregador, e não na capacidade de um funcionário de fazer o trabalho e, portanto, constitui discriminação ilegal. Como a tecnologia em desenvolvimento é cada vez mais capaz de revelar a predisposição genética dos indivíduos para deficiências mentais e físicas e transtornos mentais, proteções adicionais serão necessárias para garantir que as informações genéticas não sejam mal utilizadas no local de trabalho. Na área da tecnologia genética, estamos percorrendo um caminho desconhecido. À medida que novas situações são colocadas pelo rápido desenvolvimento da tecnologia genética, uma abordagem flexível deve ser adotada para garantir que os direitos civis continuem a ser protegidos.<sup>12</sup>

Esse relato se trata de uma paciente que informa diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* (LCIS) na mama esquerda. LCIS é uma lesão não invasiva que surge dos lóbulos e dos ductos terminais da mama e quase sempre representa um achado acidental que é diagnosticado em uma biópsia realizada por algum outro motivo, como uma área de alteração fibrocística ou um fibroadenoma. Na maioria dos casos, LCIS não é identificado clinicamente, por mamografia ou por exame patológico macroscópico.<sup>14</sup>

Além disso, a paciente apresenta hiperplasia ductal atípica (HDA), definida histologicamente como uma proliferação ductal anormal, considerada a lesão mamária proliferativa de alto risco mais comum para o câncer de mama. A excisão cirúrgica é recomendada após o seu diagnóstico histopatológico mediante biópsia percutânea.<sup>14</sup>

Por fim, também apresenta mamas extremamente densas. A densidade mamográfica depende de muitos fatores, como número de filhos, peso corporal e idade, mas é independente dos níveis circulantes de hormônios sexuais na pós-menopausa. Uma alta densidade mamográfica é mais comumente vista em mulheres jovens, enquanto a densidade diminui com a idade e apresenta grande declínio na perimenopausa. Os resultados mostram que, comparadas com mulheres nas quais as áreas densas ocupam superfície menor que 10% da mamografia, as mulheres com 75% ou mais têm um aumento de risco de câncer de mama.<sup>15</sup>

Ao se tratar de fatores e redutores de risco uma questão relevante a ser destacada envolve a relação do estilo de vida com a predisposição ao câncer. Fatores como o consumo de álcool e drogas, nível de sedentarismo e peso corporal têm sido relacionados com alto risco. Assim, evitar o consumo de bebidas alcoólicas, praticar exercícios físicos regularmente e controle do índice de massa corporal (IMC - o qual deve se manter entre 20-25 kg/m<sup>2</sup>), são práticas que podem reduzir o risco de câncer.<sup>16</sup>

Ademais, existem alguns agentes redutores de risco que podem ser indicados, e a terapia endócrina pode ser utilizada. Ainda, a mastectomia é a opção cirúrgica mais usada para uma redução considerável do risco para câncer de mama. Tal procedimento é indicado para indivíduos com história familiar que indique um alto risco para câncer de mama, que tenham realizado radioterapia torácica com menos de 30 anos de idade, ou com mutação genética patogênica ou provavelmente patogênica que confere um alto risco para câncer de mama. Um exemplo de tal mutação é aquela que ocorre no gene *BRCA1* e *BRCA2*, a qual possui um peso considerável no caso em questão.<sup>16</sup>

Nesse sentido, tendo em vista o forte histórico familiar para câncer que R.F. possui (Figura 3), o teste genético é sugerido, e a mutação do gene *BRCA2* se destaca, devido à presença dessa mesma mutação na família da paciente (mãe e irmã) e da probabilidade de que ela possua essa mutação.<sup>16</sup>

Dessa forma, entender o manejo de pacientes com *BRCA* patogênico ou provavelmente patogênico é necessário nas buscas por um melhor entendimento acerca do câncer de mama. Para mulheres, deve-se instruir em relação autoexame, a necessidade de estar familiarizada com seus seios e relatar prontamente qualquer tipo de alteração percebida ao seu médico; realizar, a partir dos 25 anos, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses; efetuar o rastreio através de mamografia anual; por fim, discutir a opção de mastectomia para redução de risco. Já para homens, realizar o autoexame da mama, de exames clínicos da mama periodicamente e, em alguns casos, mamografia anual.<sup>16</sup>

A mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* também implica em aumento do risco para outros tipos de câncer, então, atentar-se aos seus rastreios também é imprescindível. Nesse sentido, ao se tratar especialmente do câncer uterino/de ovário a salpingo-ooforectomia de redução de risco é recomendada em certas situações, e, assim como a mastectomia redutora de risco, pode implicar em diversos impactos na vida e no contexto psicossocial da paciente.<sup>16</sup>

Além disso, nessa associação do contexto genético e psicossocial, o Aconselhamento Genético (AG) se caracteriza como um processo de auxiliar as pessoas a compreender e se adaptar às implicações médicas, psicológicas e familiares decorrentes da contribuição genética para uma determinada afecção. O AG pode ser definido como um processo de comunicação sobre os riscos de ocorrência ou recorrência familiar de anomalias genéticas. Este processo envolve um ou mais profissionais treinados para auxiliar indivíduos ou famílias a: (a) compreender amplamente as implicações relacionadas às doenças genéticas em discussão; (b) conhecer as opções que a medicina atual oferece para a terapêutica ou para a diminuição dos riscos de ocorrência ou recorrência da doença genética em questão, isto é, para sua profilaxia; e (c) fornecer eventual apoio psicoterápico.<sup>17, 18</sup>

É fundamental que os profissionais da saúde conheçam os aspectos psicológicos desencadeados pela doença genética e como estes aspectos podem ser manejados, entendendo a perspectiva do doente em relação a toda essa situação e fornecendo esse apoio durante todo o processo de conduta. Nessa perspectiva, vale salientar o impacto que as cirurgias redutoras de risco possuem, especialmente a mastectomia. A perda da mama, parte do corpo fundamental para a identidade feminina, resulta na alteração negativa da imagem corporal. A retirada desse órgão representa uma limitação estética e funcional, que provoca uma imediata repercussão física e psíquica, constituindo um evento traumático para a maioria das mulheres, trazendo prejuízo em sua qualidade de vida, na satisfação sexual e recreativa. Além da cirurgia, o tratamento quimioterápico produz efeitos colaterais que são indicadores visíveis da doença, como alopecia ou perda do cabelo e ganho de peso. A mulher pode, então, se sentir estranha, manifestar sentimentos de vergonha, embaraço, ter dificuldade de se relacionar com o marido, se sentindo sexualmente repulsiva, passando a evitar contatos sexuais. Um medo muito frequente entre as mulheres mastectomizadas é o de não ser mais atraente sexualmente. Esses conflitos são resolvidos quando a mulher é capaz de reconhecer-se e aceitar-se em sua nova imagem. Para isso, é fundamental viver um processo de luto para elaborar essa perda.<sup>19</sup>

Se tratando do acompanhamento de pacientes como R.F., ele acontece através de condutas que incluem consultas médicas a cada 6-12 meses e mamografia anual. Entretanto, com a ressalva de que a presença de tecido mamário denso, relatada no caso, diminui a sensibilidade da mamografia para detectar pequenas lesões e pode obscurecer a visualização de um câncer subjacente. Além disso, o tecido mamário denso medido pela mamografia é cada vez mais reconhecido como um importante fator de risco para câncer

de mama. Cerca de metade de todas as mulheres em idade de rastreamento têm tecido mamário “denso” referido como “heterogeneamente denso” ou “extremamente denso” ” pelo *American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. A presença de tecido denso não é anormal e pode mudar com o tempo. Como recomendação têm-se o aconselhamento sobre os riscos e benefícios da triagem suplementar para mulheres com tecido mamário heterogeneamente denso e extremamente denso e, ademais, diferentes modalidades de imagem suplementar podem ser consideradas com base no risco e nos valores/preferências do paciente.<sup>16</sup>

Ainda, acerca desse acompanhamento, embora haja evidências crescentes de que a ultrassonografia de mama pode ser útil na detecção incremental do câncer de mama como adjuvante à mamografia de rastreamento na avaliação de mulheres com mamas densas, o uso rotineiro da ultrassonografia como triagem suplementar universal em mulheres com risco médio não é recomendado. A ultrassonografia é comumente usada para acompanhamento diagnóstico de uma anormalidade observada na mamografia de rastreamento onde há preocupações clínicas palpáveis.<sup>16</sup>

### Testagem genética para parentes próximos do paciente

Quanto a testagem genética para parentes próximos do paciente, para a maioria dos pacientes (independentemente da idade) que atendem aos critérios da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para testes, oferecem-se testes de painel multigênico de próxima geração, inclusive para aqueles testados anteriormente sem um painel multigênico de próxima geração (normalmente aqueles testados antes de 2013). Embora variantes patogênicas nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama 1 e 2 (*BRCA1* e *BRCA2* [*BRCA1/2*]) sejam mais comumente implicadas em mulheres com sinais clássicos de câncer de mama/ovário hereditário, aproximadamente 4 a 7 por cento têm uma variante patogênica em outro gene com prováveis associações de câncer de mama e ovário. As mutações mais comuns são em genes de risco moderado, incluindo *checkpoint kinase 2 (CHEK2)*, parceiro e localizador de *BRCA2 (PALB2)*, e *ataxia-telangiectasia mutated (ATM)*. Além disso, o teste de painel multigênico identifica indivíduos que não atendem aos critérios para testar uma determinada síndrome, mas que, no entanto, carregam variantes patogênicas no gene associado. Algumas empresas comerciais de testes genéticos oferecem painéis multigênicos que se limitam apenas à análise de mutações genéticas de alto e moderado risco, enquanto outras oferecem várias opções de painel, incluindo aqueles que avaliam genes novos, raros e/ou de evidência preliminar.<sup>20</sup>

Este teste pode ser realizado usando sangue, saliva ou mucosa bucal. Embora uma opção para pacientes que atendem aos critérios diagnósticos para uma síndrome de câncer hereditário específico (por exemplo, Li-Fraumeni ou Cowden) seja testar apenas o único gene associado, normalmente também solicitamos um painel multigênico para esses pacientes, a fim de cobrir outros diferenciais potenciais, particularmente porque a diferença de custo, se houver, pode ser insignificante.<sup>20</sup>



Testes mais limitados podem ser uma opção apropriada em certos contextos, se disponíveis; por exemplo:

- Para pacientes que são candidatos a testes de painel multigênico, mas preferem minimizar a possibilidade de variantes de significância incerta - Os painéis multigene podem gerar dados para os quais o manejo clínico ideal ainda não foi determinado e, como tal, alguns pacientes podem optar por fazer o teste realizado com um painel menor de genes (por exemplo, apenas com genes de alto e moderado risco) para os quais os riscos de câncer são mais bem caracterizados.<sup>20</sup>

- Para os descendentes de judeus Ashkenazi sem histórico pessoal ou familiar de câncer – Em um ambiente clínico, os pedidos de testes neste contexto têm sido raros; no entanto, com o aumento da atenção sobre a triagem populacional nesse grupo étnico, a demanda provavelmente aumentará. Nesses pacientes, oferece-se testes para variantes patogênicas nos genes *BRCA1/2*. Este teste inclui a avaliação de três mutações fundadoras, que ocorrem em até 1 em cada 40 judeus Ashkenazi não selecionados. Dependendo de qual laboratório é usado, em vez de análise de gene completo, o teste pode ser limitado às três mutações fundadoras *BRCA1/2* (185delAG [também conhecido como 187delAG ou c.68 69delAG] em *BRCA1*, 5382insC [também conhecido como 5385insc ou c.5266dupC] em *BRCA1* ou 6174delT [c.5946delT] em *BRCA2*). Testes de painel multigênico também podem ser oferecidos.<sup>20</sup>

- No entanto, para pacientes judeus Ashkenazi com histórico pessoal ou familiar sugestivo de mutações *BRCA1/2*, oferece-se o mesmo teste de painel multigênico abrangente que oferecemos a pacientes não judeus, dado que mutações não fundadoras em *BRCA1/2* e variantes patogênicas em outras suscetibilidades genes foram observados em 4 a 5 por cento das pacientes judias com câncer de mama.<sup>20</sup>

- Para pacientes pertencentes a uma família com uma variante patogênica conhecida, geralmente oferece-se testes para a variante única (ou, com base no laboratório, sequenciamento de todo o gene no qual a variante é identificada).<sup>20</sup>

No entanto, deve-se notar que o teste de painel multigênico pode ser o teste padrão para alguns laboratórios (ou seja, que não oferecem testes de gene único/local) e pode custar o mesmo ou menos do que o teste para a variante/gene familiar único. Além disso, embora a probabilidade de encontrar uma variante patogênica em um gene diferente daquele implicado pelo cenário clínico seja baixa, os riscos podem ser difíceis de estimar em alguns casos, particularmente quando há um tamanho familiar pequeno, informações limitadas sobre o histórico familiar ou poucas mulheres da família. Quando apresentados a essas considerações, alguns pacientes podem optar por testes de painel multigênico, mesmo nos contextos descritos acima.<sup>20</sup>

Oferecer aos parentes a opção de teste de painel multigênico não é recomendado pelas diretrizes nacionais; no entanto, nós a oferecemos em alguns contextos e discutimos os potenciais prós e contras dessa abordagem com o paciente. Fazemos uma forte recomendação para testes em painel nos casos em que o probando não recebeu o teste

em painel, ou o outro lado da família é sugestivo de câncer hereditário. Embora seja raro um indivíduo ser um duplo heterozigoto ou uma família segregar mais de uma variante patogênica, tais casos foram relatados.<sup>20</sup>

## CONCLUSÃO

Mediante esse relato, pode-se aferir que o manejo do câncer de mama possui diversas vertentes e todas precisam ser exploradas de forma efetiva para garantir o melhor cuidado ao indivíduo. Entre elas, os critérios de rastreio e de acompanhamento carecem de ser seguidos rigorosamente, devido à sua importância. Diante das análises, a paciente possui um risco de desenvolvimento de câncer após 10 anos de 42,8% e vitalício de 80,7%, enquanto o risco populacional é de 3,4% e 9,8%, respectivamente. Ademais, a probabilidade de um gene de *BRCA1* é de 0,04% e de *BRCA2* é de 31,79%. Nesse sentido, a conduta do caso inclui a realização do teste genético, tendo em vista o forte histórico familiar para câncer de mama e a presença de mutações na família, possuindo a mutação do gene *BRCA2* como destaque; acompanhamento através de consultas médicas a cada 6-12 meses e mamografia anual; medidas redutoras de risco comportamentais, como evitar o consumo de bebidas alcoólicas, praticar exercícios físicos regularmente e controle do índice de massa corporal, assim como considerar procedimentos profiláticos, como a mastectomia redutora de risco. Ademais, vale destacar que a mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* também implica em aumento do risco para outros tipos de câncer, então, atentar-se aos seus rastreios também é imprescindível, e a salpingo-ooforectomia de redução de risco deve ser considerada ao se tratar especialmente do câncer uterino/de ovário.

Por fim, a oncogenética e o aconselhamento genético apresentam-se como fatores determinantes na condução de casos como esse, no qual o teste genético é indicado e o aconselhamento necessário. Tais fatores são imprescindíveis para entender as bases genéticas que afetam os pacientes e para determinar uma boa conduta. Dessa forma, foi possível estudar e compreender as apresentações e as nuances do câncer de mama e a sua relação com a genética médica.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflito de interesses envolvido na realização deste capítulo.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. base de dados. Disponível em: Atlas de Mortalidade por Câncer.
2. Claus EB, Schildkraut J, Iversen ES, Jr, Berry D, Parmigiani G. Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:1824–1829
3. Mcinnes RR. Thompson & Thompson Genética Médica. (8ª edição). São Paulo: Grupo GEN; 2016.
4. ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (ed.). Textbook of cancer epidemiology. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.
5. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>)
6. Förnvik D, Lång K, Andersson I, Dustler M, Borgquist S, Timberg P. ESTIMATES OF BREAST CANCER GROWTH RATE FROM MAMMOGRAMS AND ITS RELATION TO TUMOR CHARACTERISTICS. *Radiat Prot Dosimetry.* 2016;169(1-4):151-157. doi:10.1093/rpd/ncv417
7. IBIS BreastCancerRiskEvaluation Tool [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>.
8. Ask2Me [Internet]. <https://ask2me.org/>. [cited 2022 Aug 3].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 229 p.: il. tab. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional, 2009.)
10. Bettina Meiser (2005). Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. , 14(12), 1060–1074. doi:10.1002/pon.933
11. Brandt-Rauf, Paul W.; Brandt-Rauf, Sherry I. (2004). Genetic Testing in the Workplace: Ethical, Legal, and Social Implications. *Annual Review of Public Health*, 25(1), 139–153. doi:10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123012
12. Paul Steven Miller (1998). Genetic Discrimination in the Workplace. , 26(3), 189–197. doi:10.1111/j.1748-720x.1998.tb01419.x
13. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / [Dennis L.] Kasper ... [et al.] ; tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al. ; [revisão técnica: Alessandro Finkelsztejn ... et al]. – 19. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2017. e-PUB.
14. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [cited 2022 Aug 3]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=hiperplasia%20ductal%20at%C3%ADpica&source=search\\_result&selectedTitle=1~20&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=hiperplasia%20ductal%20at%C3%ADpica&source=search_result&selectedTitle=1~20&usage_type=default&display_rank=1)

15. Macchetti, Alexandre Henrique e Marana, Heitor Ricardo Cosisk. iDensidade mamográfica como fator de risco para o câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [online]. 2007, v. 29, n. 10 [Acessado 3 Agosto 2022] , pp. 493-496. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032007001000001>>. Epub 08 Jan 2008. ISSN 1806-9339. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032007001000001>.
16. National Comprehensive Cancer Network - Home [Internet]. NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/home>
17. Bertollo Eny Maria Goloni, Casto Rodrigo, Cintra Mariangela Torreglosa Ruiz, Pavarino Érika Cristina. O processo de Aconselhamento Genético. Repositório FAMERP, Aqr Ciênc Saúde [Internet]. 2013 jan-mar [cited 2022 Aug 1]; Available from: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs\\_ol/vol-20-1/ID\\_535\\_\(Volume\\_20\(1\)\\_2013\\_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf)
18. Pina-Neto, João Monteiro de. Aconselhamento genético. *Jornal de Pediatria* [online]. 2008, v. 84, n. 4 suppl [Acessado 3 Agosto 2022] , pp. S20-S26. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/CN9MqPcMqy8yyjHDYg69gLg/abstract/?lang=pt#>>. Epub 23 Out 2008. ISSN 1678-4782. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000500004>.
19. Almeida Raquel Ayres de. Impacto da mastectomia na vida da mulher. *Rev. SBPH* [Internet]. 2006 Dez [citado 2022 Ago 03] ; 9( 2 ): 99-113. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-08582006000200007&lng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582006000200007&lng=pt).
20. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [cited 2022 Aug 3]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing-and-management-of-individuals-at-risk-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes?search=breast%20cancer%20family&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3414335655](https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing-and-management-of-individuals-at-risk-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes?search=breast%20cancer%20family&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3414335655)

**DÉBORA DUMMER MEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**IÚRI DRUMOND LOURO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória  
– Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

**MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

**JOÃO PEDRO DOS SANTOS DA PAIXÃO:** Universidade Federal do Espírito  
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/9447588524049632>

**DAIANY SCHMIEDEL DOS SANTOS:** Universidade Federal do Espírito Santo -  
UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3008506924020894>

**ALINE FERREIRA DE JESUS:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9665766701079748>

**TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Universidade Federal do Espírito Santo -  
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>

**SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO:** Universidade Federal do Espírito  
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>

**KAROLAINE GALVANI DELPUPO:** Universidade Federal do Espírito Santo-  
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1170069634734977>

**JAQUELINE COELHO DA SILVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/  
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2901076498273411>

- NATALIA DOS SANTOS SCARPATTI:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/2434686184293611>
- MATEUS LACERDA DE SOUZA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/3540440096386666>
- JOSÉ HENRIQUE BORGES BOURGUIGNON:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/5854725150160272>
- ANA LUIZA ROCHA FARIA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/8579312014639833>
- EVELIN SOEIRO SANTANA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/5679972030251>
- GUSTAVO CONDE MOURA PEREIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/2068056768280237>
- ANA CAROLINA DE FRANÇA ROCHA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/8530640270751206>
- LUÍSA GADIOLI CELANTE:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/0529656436609081>
- LÍVYA SOARES DE JESUS PEREIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/7181222374367531>
- ERICK ZAVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/9149446502881562>
- TALITA LOPES NUNES:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/9883864091718385>

**GABRIEL ELIAS DE GOIS SANTOS SILVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2194015873758738>

**FRANTHESCO WIETCHESKY OLIVEIRA DA SILVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1521396197830212>

**MAGNO EDUARDO BARBOSA FERREIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6170500416433480>

**NÍCOLAS MARTINS DE MENEZES:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3016191990816350>

**NOBI SIDJE SIMPHORIENNE AGBO:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3414041410100287>

**IGOR DE PAULA COSTA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1358378025579971>

**JOÃO ZANON GOMES:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9904149453116255>

**RAFAEL TORRES TEIXEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6412277925029116>

**JULIA GONÇALVES QUEIROZ:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3365178973218779>

**KEVIN FERREIRA LEPPAUS:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8945361284736369>

**JÚLIA DE OLIVEIRA MACHADO:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2270509204014185>

**LUCAS SATHLER ALVES SILVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/  
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5460821948289844>

**LUDMILA COELHO MENDONÇA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/  
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8926253286602009>

**REBECA PESSANHA PAES RANGEL:** Universidade Federal do Espírito Santo-  
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2171358780056917>

**NATHALIA MILANESE GRECHI FERNANDES:** Universidade Federal do Espírito  
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1244048970367333>

**ALICE MORSCHBACHER ALMEIDA COSTA:** Universidade Federal do Espírito  
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6709703441021806>

**YASMIN CARDOSO NÓBREGA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/  
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1921702039188926>



**MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas do Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) pertencente ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Goiabeiras - Vitória. Atualmente, mestrando e doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (UFES e RENORBIO/UFES). Desenvolve pesquisas holísticas, multidisciplinares e colaborativas nas áreas de biologia molecular, genética, biologia de sistemas, biologia computacional e bioinformática translacional. Realizou estágio no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), por meio do Programa Aristides Pacheco Leão sob investimento da Academia Brasileira de Ciências (ABC), sob tutela do Prof. Dr. Roger Chammas. Realizou de Curso de Verão no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com a participação no minicurso sobre Bioinformática aplicada em RNA-seq sob a tutela central da Profa. Dra. Mariana Lima Boroni Martins e seus alunos. Desenvolve atualmente pesquisas sob tutela do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e a Profa. Dra. Débora Dummer Meira, em pesquisas com múltiplas temáticas tais como: Biologia Computacional, Biologia de Sistemas, Bioinformática, Saúde Mental (Relação Depressão e Eixo Intestino-cérebro), Biologia Regenerativa (Tecido Nervoso e a via PIWI/piRNA), Epigenética, Biologia Celular e Citologia em Poliploides (Sincícios, Células Poliploides Cancerígenas Gigantes - PGCCs e etc.), Oncologia (Glioblastoma Multiforme, Gliomas Pediátricos de Alto Grau, Microambiente Tumoral, Resistência Tumoral, Recidiva Tumoral, Dormência Tumoral, Evolução Tumoral e PGCCs), assim como desenvolve o projeto de pesquisa intitulado: Câncer Holístico e Variações de Ploidia frente às potenciais inovações biotecnológicas bioprospectivas e bioeconômicas.

**LUANA SANTOS LOURO:** Graduada em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas sob orientação do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro, Profa. Dra. Débora Dummer Meira e Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges.* Publicou recentemente o livro intitulado "CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?" pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**GABRIEL MENDONÇA SANTANA:** Graduando em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**THOMAS ERIK SANTOS LOURO:** Graduando em Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), monitora voluntária da disciplina de Genética médica para o curso de medicina e desenvolve atualmente pesquisa sob orientação do Dr. Luiz Fernando Torres Gomes em Cardiologia. Membro da Liga Acadêmica de Pediatria e Ginecologia e Obstetrícia do Espírito Santo. Diretora Científica das ligas acadêmicas de Geriatria e Clínica Médica da UFES. Diretora da Coordenação Local de Estágios e Vivências. Possui curso técnico em Eletrotécnica pelo Instituto Federal do Espírito Santo, campus São Mateus.

**VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Graduando em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e monitor voluntário da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Membro da Liga Acadêmica de Psiquiatria do Espírito Santo. Foi membro da Liga Acadêmica de Nefrologia (2022-2023) e Liga Acadêmica de Clínica Médica (2022-2023). Recentemente publicou o capítulo *Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Possui curso técnico em Administração pelo Instituto Federal do Espírito Santo, campus Colatina.

**TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), monitora bolsista da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Diretora científica da Liga de Endocrinologia e Metabologia (LAEM) e secretária-chefe da Liga de Medicina de Família e Comunidade (LAMFAC). Recentemente publicou o capítulo *Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges* e participou como coautora em seis publicações para o Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia - CBAEM de 2023.

**FLÁVIA DE PAULA:** Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e doutorado em Biologia/Genética pela Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é professora do Dept Ciências Biológicas/CCHN/UFES e orientadora do curso de pós-graduação em Biotecnologia/Renorbio/CCS/UFES. Tem experiência na área de Genética Humana, com ênfase nos seguintes temas: Estudo Celular e Molecular da Osteogênese Imperfeita, Aspectos genéticos da Doença de Alzheimer e Estudo dos aspectos genéticos da longevidade humana.

**ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO:** Bacharel em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da UERJ (1977). Mestre em Ciências Biológicas (1981) e Doutor em Ciências (1989) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Pesquisador Associado/Pós-Doutoramento na Washington University in Saint Louis, USA (1990). Bolsista do Programa TDR para Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (1990). Professor Titular do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da UERJ (1981-Atual). Pesquisador do CNPq (1991 a 1996). Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia, área de concentração em Biociências Nucleares, do Instituto de Biologia da UERJ (1991 a 1996), atualmente Programa de Pós-Graduação em

Biociências - nível 6 da CAPES. Coordenador da Implantação do Programa de Doutorado (Aprovação pelo Conselho Superior de Pesquisa e Extensão da UERJ em 1993 e pela CAPES em 1995) e Reestruturação do Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Biologia-Biociências Nucleares (Aprovação pela CAPES em 1995). Diretor do Instituto de Biologia da UERJ (1996 a 2000). Membro do Conselho Superior de Ensino e Pesquisa e do Conselho Universitário da UERJ (1993 a 2000, 2011 a 2015, 2018 a 2021). Membro da Sociedade Internacional de Genética Forense - ISFG (1997 - atual). Organizador dos I, II, III e IV Simpósios Internacionais de Identificação Humana por DNA do Rio de Janeiro, nos anos de 1999, 2003, 2008 e 2017, respectivamente, sendo a FAPERJ, o TJRJ e a UERJ as instituições promotoras. Organizador da XII Jornada do Grupo Espanhol e Português da ISFG (2008). Conselheiro do Conselho Regional de Biologia (1999 a 2003). Conselheiro do Conselho Federal de Biologia (2003 a 2007, 2007 a 2011, 2011 a 2015, 2015 a 2020). Experiência profissional na área da Biologia Molecular. Atua na formação de recursos humanos especializados (mestrado e doutorado) na área da genética forense e de populações. Coordenador Adjunto do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2012 a 2016). Coordenador do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2016 a 2021). Coordenador da implantação do Laboratório de Diagnósticos por DNA da UERJ, do qual é Coordenador Geral (1996 a 2023). Coordenador e Pesquisador Responsável de Projetos de Pesquisa financiados pela FAPERJ, FINEP e da CAPES.

**IÚRI DRUMOND LOURO:** Médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o Posdoc em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. É Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética, oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, University of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Johns Hopkins University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

**DÉBORA DUMMER MEIRA:** Debora Dummer Meira iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003-2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Após o doutoramento, realizou estágio de curta duração no Weizmann Institute of Science (WIS, Israel). Durante o Doutorado, especializou-se em Oncologia Molecular e Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas em “Novas Terapias para o Tratamento do Câncer” e “Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos”. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada e atuando como Coordenadora da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2004-2013). Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora (40h DE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática/Biologia Computacional Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Atualmente, Dra. Débora Dummer Meira é bolsista DTI-A do CNPq (Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A) e pós-doutoranda na renomada Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado “A genética da COVID Longa”. Na UFES, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética para alunos da Graduação em Medicina e Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas e Nutrição. Outrossim, Professora Doutora Débora Dummer Meira é coorientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte da Comissão Permanente de Pessoal Docente (CPPD) da UFES e do Colegiado de Farmácia, do Colegiado de Enfermagem e do Colegiado de Ciências Biológicas EAD da Universidade Federal do Espírito Santo. Profa. Dra. Débora Dummer Meira coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo realizado mais de 120 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: *Genes*,

*International Journal of Molecular Sciences, Diagnostics, Genetics and Molecular Research, British Journal of Cancer Research, International Journal of Cancer, Industrial Crops and Products, Letters in Applied Microbiology, Journal of Advances in Biology Biotechnology, Infarme Scielo, Agriculture and Natural Resources, The Philippine Agriculture Scientist, African Journal of Pharmacy and Pharmacology, Journal of Plant Protection Research, Scientia Agriculturae Bohemica, African Journal Of Agricultural Research, Horticulturae e Journal of Applied Microbiology e faz parte do “Editorial Board” na área de Bioquímica e Oncologia do Journal of Research in Pharmacy e do Journal of Translational Biotechnology.*



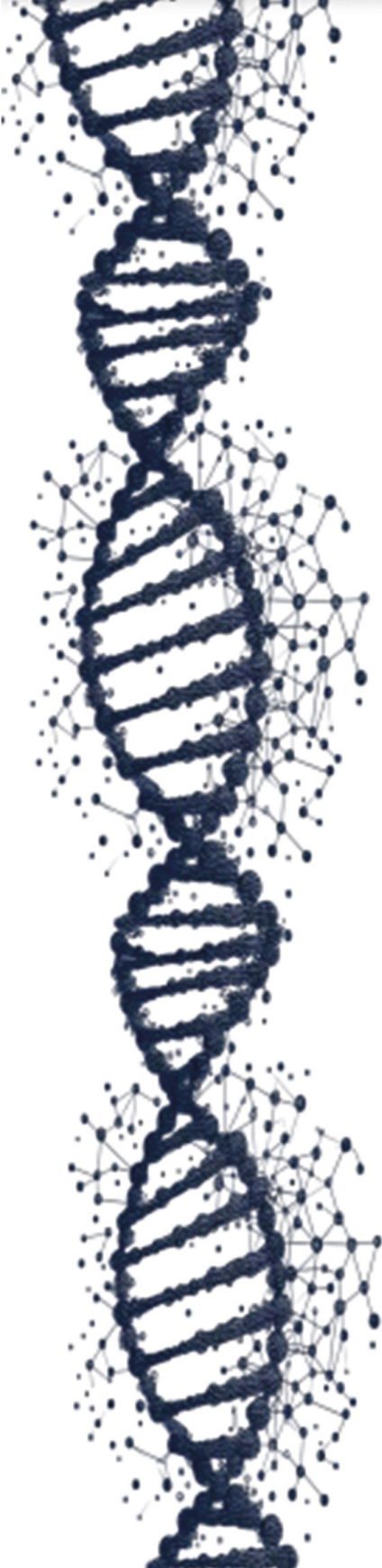
# Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume I

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

  
Ano 2023





# Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume I

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

  
Ano 2023