



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume IV

Matheus Correia Casotti

Luana Santos Louro

Gabriel Mendonça Santana

Thomas Erik Santos Louro

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Vinicius Eduardo Daleprane

Taissa dos Santos Uchiya

Flávia de Paula

Elizeu Fagundes de Carvalho

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

(Organizadores)


Atena
Editora
Ano 2024



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume IV

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

 Atena
Editora
Ano 2024

Editora chefe

Prof^a Dr^a 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

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 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

- Prof^a Dr^a Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso
Prof^a Dr^a Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^a Dr^a Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
Prof^a Dr^a 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^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^a Dr^a 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^a Dr^a 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^a Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
Prof^a Dr^a Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^a Dr^a 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^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Bioinformática aplicada à oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume IV

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
B615	Bioinformática aplicada à oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume IV / Organizadores Matheus Correia Casotti, Luana Santos Louro, Gabriel Mendonça Santana, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.
	Outros organizadores Thomas Erik Santos Louro Sumaya Scherrer Senna Caetano Vinicius Eduardo Daleprane Taissa dos Santos Uchiya Flávia de Paula Elizeu Fagundes de Carvalho Iúri Drumond Louro Débora Dummer Meira
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-2352-2 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.522242602
	1. Oncogenética. 2. Câncer. 3. Genética. 4. Oncologia. 5. Medicina. 6. Cancerologia. I. Casotti, Matheus Correia (Organizador). II. Louro, Luana Santos (Organizadora). III. Santana, Gabriel Mendonça (Organizador). IV. Título.
	CDD 616.994
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

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 resultado de um projeto de escrita científica elaborado pelos alunos do curso de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), centrado na disciplina de Genética Médica e dedicado ao estudo da Oncogenética. A Oncogenética é uma especialidade que investiga a predisposição genética das pessoas ao desenvolvimento de câncer e, através da análise da informação genética de um indivíduo, esta disciplina oferece *insights* valiosos para a medicina no combate a essa terrível doença.

A proposta deste livro é explorar ferramentas *online* e *softwares* que, com base nas características genéticas de cada pessoa, estimam a probabilidade de desenvolvimento de tumores malignos. Em cada capítulo, são abordados casos clínicos fictícios, onde tais ferramentas são aplicadas. Os resultados, discussões e conclusões desses casos foram desenvolvidos pelos alunos dentro da disciplina de Genética Médica, refletindo suas interpretações e aprendizados sobre os temas abordados.

O objetivo final deste livro é analisar essas ferramentas de predição de risco de câncer, confrontando-as com a literatura atual sobre o tema. Espera-se que o leitor comprehenda a relevância da Oncogenética na Medicina contemporânea e observe o funcionamento das ferramentas computacionais mais aplicadas atualmente.

Além disso, discutiremos como os avanços tecnológicos e de pesquisa genética das últimas décadas estão revolucionando a abordagem ao câncer. O uso de tecnologias digitais e algoritmos de análise genômica permite identificar indivíduos com maior risco de desenvolver câncer com base em sua composição genética, viabilizando estratégias de prevenção e tratamento personalizadas.

Ao explorar casos clínicos fictícios e aplicar ferramentas de bioinformática como *ASK2ME*, o *software QCancer* e a plataforma *Invitae*, os alunos do curso de Medicina da UFES têm a oportunidade de aprimorar sua compreensão sobre como essas ferramentas podem ser cruciais na estimativa do risco genético de pacientes suspeitos de portar mutações genéticas relacionadas ao câncer.

Esse projeto representa um passo importante na formação de futuros médicos, destacando a importância da integração da genética clínica com a bioinformática no campo da Oncogenética. Afinal, essa integração não só beneficia os profissionais de saúde, mas também os pacientes, ao promover uma abordagem mais personalizada e centrada no cuidado individualizado.

RESUMO

Este livro, em seu quarto volume, parte de um projeto conduzido na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), continua a promover o desenvolvimento das habilidades de escrita científica dos alunos de Genética Médica. Através da utilização de tecnologias digitais de análise clínica e genômica, os estudantes exploram casos clínicos fictícios para avaliar o risco individual de desenvolvimento de câncer. Durante a elaboração dos capítulos, há uma ênfase especial no aprimoramento da capacidade dos alunos em traduzir os conceitos complexos da oncogenética em uma linguagem científica acessível. Esse enfoque ativo na escrita científica permite que os estudantes compreendam e comuniquem de forma mais eficaz os avanços e desafios na Medicina contemporânea, integrando o conhecimento teórico com a prática clínica. Assim, ao longo dos capítulos, os alunos são incentivados a utilizar as ferramentas da bioinformática e a explorar as nuances da genética clínica, contribuindo para uma formação acadêmica mais sólida e consciente da importância da pesquisa e da comunicação científica.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Oncogenética. 2. Câncer. 3. Genética Médica. 4. Oncologia. 5. Medicina. 6. Cancerologia.

ABSTRACT

This book, in its fourth volume, part of a project conducted at the Federal University of Espírito Santo (UFES), continues to promote the development of scientific writing skills among students of Medical Genetics. Through the use of digital technologies for clinical and genomic analysis, students explore fictional clinical cases to assess the individual risk of developing cancer. During the elaboration of the chapters, there is a special emphasis on enhancing students' ability to translate the complex concepts of oncogenetics into accessible scientific language. This active focus on scientific writing enables students to understand and communicate more effectively the advances and challenges in contemporary Medicine, integrating theoretical knowledge with clinical practice. Thus, throughout the chapters, students are encouraged to use bioinformatics tools and explore the nuances of clinical genetics, contributing to a more solid academic formation and awareness of the importance of research and scientific communication.

KEYWORDS: 1. Oncogenetics. 2. Cancer. 3. Medical Genetics. 4. Oncology. 5. Medicine. 6. Cancerology.

CAPÍTULO 1 1**ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE JOVEM COM MUTAÇÃO STK11 E LESÃO POLIPOÍDE COMPLEXA**

Tamires Pianca Loss
Crislayne Santos Vieira
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426021>

CAPÍTULO 2 13**CARCINOMA RENAL: INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU E ACONSELHAMENTO GENÉTICO APLICADOS A UM CASO CLÍNICO**

Maria Luíza Franco Silva
Lívia Segnini Senra
Matheus do Nascimento Freitas
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426022>

CAPÍTULO 3 27**MUTAÇÕES EM GENES DE REPARO ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL: RASTREIO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Elisa Favalessa de Freitas
Bianca Alves Cabral
Dowglas Barros Pereira
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426023>

CAPÍTULO 450

CÂNCER COLORRETAL: INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROMES ASSOCIADAS, DIAGNÓSTICO PRECOCE E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA EM UM ESTUDO DE CASO CLÍNICO

Kaio Castoldi Alves
Isabela de Abreu Barbosa
Matheus Schinzel Reis
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426024>

CAPÍTULO 563

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: EXPLORANDO MARCADORES GENÉTICOS EM UM ESTUDO DE CASO

Jamili Pessinali Sperandio
Bruna Bernardino Ferreira Alves
Julia Ramos Dutra
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426025>

CAPÍTULO 682

PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER GÁSTRICO RELACIONADA À MUTAÇÃO DO GENE *CDH1*: ABORDAGEM DE UM CASO CLÍNICO

Rafael Hortencio Zago Gomes
Giovanna Dal Secco Silveira Amorim
Matheus Rodrigues Viana
Marco Antônio Urbano Nogarol
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya

SUMÁRIO

Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426026>

CAPÍTULO 7 99

INTEGRANDO A PERCEPÇÃO CLÍNICA E AS FERRAMENTAS DIGITAIS:
UM CASO FICTÍCIO QUE ILUSTRA A COMPLEXIDADE DO CARCINOMA
FOLICULAR DE TIREOIDE ASSOCIADO À SÍNDROME DE COWDEN

Júlia Toneto Neves
Davi Bonella Lopes
Caio Effigen Bortolini
Juliana Carvalho Passos
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426027>

CAPÍTULO 8 117

CÂNCER DE MAMA: O USO DE FERRAMENTAS DIGITAIS PARA MANEJO DE
PACIENTE PORTADORA DA MUTAÇÃO *BRCA1*

Brunella Curto Cristianes Lacerda
João Victor Caetano da Silva
Pedro Lucas Alves Pereira
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426028>

CAPÍTULO 9 133

COMPLEXIDADE CLÍNICA EM PACIENTE COM MUTAÇÃO *BRCA2*: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DOS FATORES GENÉTICOS, ONCOLÓGICOS E DE ESTILO DE VIDA

Gabriel Santos Monteiro
Gustavo Luiz Valvassori Maioli
Leilton Xavier Freire
Fabio Barreto
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5222426029>

CAPÍTULO 10 148

ALÉM DOS NÚMEROS: ESTADIAMENTO E FATORES DE RISCO NO CÂNCER DE MAMA - UM ESTUDO DE CASO

Caroline Franco Inocêncio
Ana Paula Brandão Bellucio
Pedro Carrilho Molisani Bringel Rego
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano
Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.52224260210>

CAPÍTULO 11 168

RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO: CONEXÕES E IMPLICAÇÕES

Eder Cunha de Moura
Jose Marcos Marchesi Silva Carvalho
Saymon Araujo Santana
Yuri Lopes de Oliveira Familia
Vinicius Eduardo Daleprane
Sumaya Scherrer Senna Caetano

Taissa dos Santos Uchiya
Gabriel Mendonça Santana
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro
Matheus Correia Casotti
Elizeu Fagundes de Carvalho
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.52224260211>

SOBRE OS AUTORES	189
SOBRE OS ORGANIZADORES	193

CAPÍTULO 1

ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE JOVEM COM MUTAÇÃO STK11 E LESÃO POLIPÓIDE COMPLEXA

Data de aceite: 01/02/2024

Tamires Pianca Loss

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

Crislayne Santos Vieira

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

Vinicio Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de

Peutz-Jeghers é uma síndrome autossômica dominante de predisposição hereditária ao câncer, causada por uma mutação no gene *STK11*. **RELATO DE CASO:** Homem, 25 anos, tabagista e pré-diabético, apresenta refluxo, dispepsia e mutação de *STK11*.

Histórico familiar de câncer de ovário e de próstata. **RESULTADOS:** Aos 55 anos de idade, o paciente terá 14,62% de risco de desenvolver câncer gástrico, enquanto um homem da mesma idade, não portador,

0,11%. **DISCUSSÃO:** Os portadores

frequentemente apresentam melanose

mucocutânea, pólipos gastrointestinais e predisposição a cânceres de trato digestivo, mama, pulmão, útero, ovário e testículos. A conduta consiste em remover as lesões e acompanhar o paciente via exames de imagem a cada dois a três anos. **CONCLUSÃO:** O uso das plataformas digitais é de extrema relevância para o aconselhamento genético, uma vez que permitem a formulação de prognósticos mais precisos.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer gástrico 2. Dispepsia 3. Refluxo Gastroesofágico 4 . Síndrome de Peutz-Jeghers 5.

GENETIC COUNSELING FOR A YOUNG MAN WITH *STK11* MUTATION AND COMPLEX POLYPOID LESION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is an autosomal dominant syndrome with hereditary predisposition to cancer, caused by a mutation in the *STK11* gene.

CASE REPORT: Man, 25-year-old, smoker and pre-diabetic, presents with reflux, dyspepsia and *STK11* mutation. Familiar history of ovarian and prostate cancer. **RESULTS:** At 55 years of age, the patient will have a 14.62% risk of developing gastric cancer, while a man non-carrier of the same age will have a 0.11% risk. **DISCUSSION:** The carriers often present mucocutaneous melanosis, gastrointestinal polyps and a predisposition to cancers of the digestive tract, breast, lung, uterus, ovary and testicles. Management consists of removing the lesions and monitoring the patient via imaging exams every two to three years. **CONCLUSION:** The use of digital platforms is extremely important for genetic counseling, as they allow the formulation of more accurate prognosis.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Gastric Cancer 2. Dyspepsia 3. Gastroesophageal Reflux 4. Peutz-Jeghers Syndrome 5.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma condição rara, hereditária e autossômica dominante, causada por uma mutação no gene *STK11*. Caracteriza-se clinicamente pela presença de pólipos gastrointestinais hamartomatosos, máculas hipocrônicas mucocutâneas e predisposição a algumas neoplasias em diversos órgãos, como intestino grosso (côlon e reto), pâncreas, mama, ovário, útero, testículo, estômago e intestino delgado. A doença impacta igualmente homens e mulheres, não apresentando prevalência significativa em grupos raciais ou étnicos específicos. É considerada uma condição rara, com estimativas de ocorrência variando entre 1 em 50.000 e 1 em 200.000 pessoas.¹

O diagnóstico da SPJ é estabelecido pela identificação de um ou mais pólipos hamartomatosos, juntamente com dois ou mais achados como máculas hipocrônicas labiais, histórico familiar da SPJ ou presença de pólipos no intestino delgado. Em média, a idade de diagnóstico da síndrome é de 23 anos para homens e 26 anos para mulheres.²

RELATO DE CASO

T.C., homem, 25 anos, negro, brasileiro, medindo 1,60m e pesando 64kg. Informa o início de episódios de refluxo e dispepsia durante e após refeições há 4 meses, de caráter progressivo, com tosse associada. Relata que, durante endoscopia digestiva alta para confirmação de doença do refluxo gastroesofágico, foi encontrada lesão polipoide complexa com imunohistoquímica positiva para *STK11* em antro pilórico. Refere que sua irmã, de 41 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 38 anos e realizou salpingo-ooorectomia aos 40 anos. Sua mãe faleceu devido a complicações no parto, aos 36 anos, e seu pai, 63 anos, está realizando tratamento quimioterápico para o câncer de próstata, descoberto no ano anterior. Desconhece histórico de doenças dos outros dois irmãos, um homem de 30 anos e outro homem de 25 anos, gêmeo bivitelino do paciente. Afirma ser pré-diabético e tabagista, com carga 2 maços-anو, desde os 16 anos.

RESULTADOS

Primeiramente, é possível iniciar a análise do caso do paciente T.C. a partir da construção de seu heredograma (Figura 1), com o objetivo de esquematizar os principais pontos da sua história pessoal e familiar e de facilitar o seu aconselhamento genético.³ Apesar de se desconhecer a história clínica de alguns familiares e as mutações presentes naqueles acometidos por câncer, as informações coletadas permitem a formulação da hipótese de que a variante patogênica de *STK11* presente em T.C. não seja uma mutação *De Novo*, e sim que possa ter sido herdada, visto que ele é irmão e filho de pessoas com câncer e que somente 25% dos pacientes recém diagnosticados com a SPJ, aproximadamente, representam mutações *De Novo*.¹

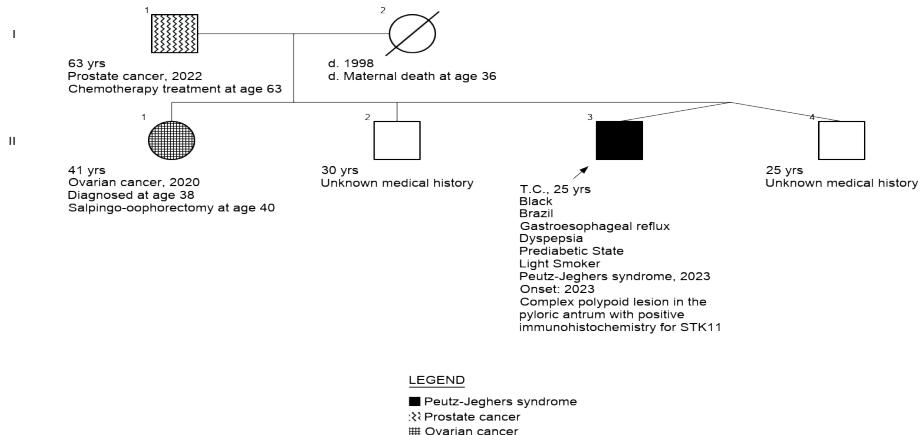


Figura 1. Heredograma do paciente T.C. (indicado com a seta) elaborado pelos autores a partir da ferramenta *Family History Tool* utilizando todas as informações coletadas no presente relato de caso. É importante ressaltar a presença de familiares de 1º grau com diagnóstico para câncer: mesmo que eles não tenham sido testados geneticamente, é possível pensar na possibilidade de que a variante patogênica em *STK11* do probando possa ter sido herdada, e não ser uma mutação *De Novo*.

Fonte: Plataforma *Invitae*.³

Para auxiliar o aconselhamento genético, podem ser utilizadas algumas ferramentas digitais para estimar o risco do paciente desenvolver uma neoplasia maligna. Dentre elas, existe as *Risk Assessment Tools (RATs)*, cujo algoritmo é baseado em estudos de caso-controle e estudos coorte confiáveis, com o objetivo de auxiliar médicos, principalmente da atenção primária, a identificar possíveis casos de câncer não diagnosticado.⁴ Uma vez que T.C. apresenta refluxo e dispepsia como sintomas e lesão polipoide complexa com imunohistoquímica positiva para *STK11* em antro pilórico, torna-se necessário avaliar o seu risco para câncer gastroesofágico. A RAT para esse tipo de neoplasia se encontra na figura abaixo (Figura 2): ao analisar a combinação dos dois sintomas relatados pelo paciente, pode-se observar que o Valor Preditivo Positivo, em inglês Positive Predictive Value (PPV), é de 0,9%, com Intervalo de Confiança (IC) de 95%, o que representa um baixo risco para câncer gastroesofágico.^{4,5} Entretanto, a RAT para esse tipo de neoplasia é fundamentada em dados de um estudo com base em homens e mulheres com mais de 55 anos de idade em geral, não necessariamente portadores da mutação *STK11*. Portanto, para esse paciente, o risco pode ser maior do que a população geral com mais de 55 anos quando ele apresentar essa idade, uma vez que ele é portador da Síndrome de Peutz-Jeghers.^{4,5}

Low haemoglobin	Raised platelets	Constipation	Chest pain	Abdominal pain	Nausea or vomiting	Dyspepsia	Epigastric pain	Reflux	Loss of weight	Dysphagia	
0.2 (0.2– 109)	0.5 (0.4– 0.5)	0.2 (0.2– 0.2)	0.2 (0.2– 0.2)	0.3 (0.2– 0.3)	0.6 (0.5– 0.7)	0.7 (0.6– 0.7)	0.9 (0.8– 1.0)	0.6 (0.6– 0.7)	0.9 (0.7– 1.0)	4.8 (4.3– 5.9)	PPV as a single symptom
	0.6 (0.6– 0.7)	0.4 (0.4– 0.5)	0.3 (0.3– 0.4)	0.5 (0.4– 0.6)	0.9 (0.7– 1.1)	1.0 (0.8– 1.3)	1.6 (1.1– 2.2)	0.9 (0.7– 1.2)	1.0 (0.8– 1.3)	4.6 (3.4– 6.6)	Low haemoglobin
		0.9 (0.6– 1.4)	0.8 (0.6– 1.1)	0.8 (1.0– 2.1)	1.4 (0.9– 2.2)	1.4 (0.9– 2.2)	1.9 (1.0– 3.8)	1.6 (0.9– 2.9)	1.8 (1.1– 3.0)	6.1 (3.2– 13.2)	Raised platelets
			0.4 (0.3– 0.5)	0.4 (0.3– 0.5)	0.6 (0.4– 0.7)	0.8 (0.6– 1.1)	1.4 (0.8– 2.3)	0.7 (0.5– 1.1)	1.1 (0.8– 1.7)	4.2 (2.7– 7.2)	Constipation
				0.3 (0.3– 0.4)	0.6 (0.4– 0.8)	0.7 (0.5– 0.9)	0.9 (0.6– 1.4)	0.6 (0.5– 0.9)	1.1 (0.7– 1.8)	5.8 (3.5– 10.8)	Chest pain
					0.7 (0.5– 0.9)	1.0 (0.7– 1.3)	0.9 (0.7– 1.2)	0.6 (0.5– 0.9)	1.4 (0.9– 2.2)	6.5 (3.5– 13.5)	Abdominal pain
					1.0 (0.8– 1.2)	1.3 (0.9– 1.8)	1.3 (0.9– 2.0)	2.3 (1.5– 3.5)	2.8 (1.7– 4.8)	7.3 (4.4– 13.9)	Nausea or vomiting
						1.2 (1.0 – 1.5)	1.4 (1.0 – 2.0)	0.9 (0.7 – 1.2)	2.1 (1.3 – 3.5)	9.8 (5.7 – 20.2)	Dyspepsia
							1.5 (1.0 – 2.4)	4.2 (1.8 – 11.0)	9.3 –	Epigastric pain	
								3.1 (1.5 – 6.7)	5.0 (3.3 – 8.4)	Reflux	
									9.2 (4.4 – 22.7)	Loss of weight	
									5.5 (4.2 – 7.9)	Dysphagia	

Figura 2. PPVs ou Valores Preditivos Positivos (Intervalo de Confiança de 95%) para câncer gastroesofágico em homens e mulheres com mais de 55 anos de idade em geral, não necessariamente portadores da mutação *STK11*. O valor superior em cada célula é o PPV (IC de 95%) quando ambos os recursos estão presentes. O sombreado amarelo é para recursos com PPV > 1,0%; o laranja para PPV > 2,0% e o vermelho para PPV > 5,0%. As células ao longo da diagonal referem-se ao PPV quando o mesmo sintoma foi relatado duas vezes. Se o paciente deste relato de caso tivesse mais de 55 anos de idade ainda relatando episódios de refluxo e dispepsia, destacados em roxo, ele possuiria 0,9% de risco de desenvolver câncer gastroesofágico.

Fonte: Modificado da Plataforma *Risk Assessment Tools* e Stapley et al, 2012.^{4,5}

Outra ferramenta digital que pode ser aplicada é a *ClinRisk QCancer*, capaz de estimar o risco do paciente desenvolver diversos tipos de câncer nos 10 anos subsequentes à idade da análise. Para T.C, o risco estimado foi de 0,05% para qualquer tipo de câncer, 0,02% para testicular e 0% para gastroesofágico, até os 35 anos de idade (Quadro 1).⁶

Entretanto, assim como as RATs, o algoritmo da *ClinRisk QCancer®* é baseado em dados da população geral, tanto portadores quanto não-portadores de mutações genéticas.⁴ Além disso, percebe-se que existem limitações no algoritmo quanto ao detalhamento da história da doença atual, da história patológica pregressa e da história familiar; por exemplo, não ser possível assinalar indigestão e refluxo ao mesmo tempo. Outra desvantagem é o fato de não ser possível calcular o risco desse paciente para quando ele apresentar uma idade mais avançada e, devido a esses fatos, se torna importante consultar diversas ferramentas e traçar uma conclusão com base nelas.⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.95%
Any cancer		0.05%
	other	0.02%
	testicular	0.02%
	blood	0.01%
	colorectal	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%
	renal tract	0%

Quadro 1. Risco do paciente T.C. desenvolver diversos tipos de câncer nos 10 anos subsequentes, elaborado a partir da ferramenta *ClinRisk*. Cabe salientar que o algoritmo dessa plataforma não leva em consideração a mutação em *STK11* do probando, ou seja, caso ele não possuísse essa variante, ele teria 0,05% de risco para desenvolver qualquer tipo de câncer e 0% para câncer gastroesofágico na próxima década.

Fonte: Plataforma *Qcancer*.⁶

Visto a limitação das duas ferramentas anteriores, para calcular o risco de desenvolvimento de câncer específico para pacientes portadores de mutações existe a plataforma *ASK2ME™ (All Syndromes Known to Man Evaluator™)*.⁷ Para um paciente masculino de 25 anos de idade portador de mutação em *STK11*, sem cirurgias ou neoplasias malignas prévias, os resultados da *ASK2ME™* apontam principalmente a preocupação com dois tipos de câncer: gástrico e colorretal (Gráficos 1 e 2). Observa-se que o risco para ambos é muito maior para um portador em relação a um não-portador, principalmente com o avançar da idade. Alguns pontos chamam a atenção: o risco de T.C. para ambos os tipos é praticamente zero até os 33 anos de idade (Gráficos 1 e 2), entretanto, a partir dessa idade já passa a crescer consideravelmente; e aos 55 anos de idade, T.C. já teria 14,62% de risco de desenvolver câncer gástrico, enquanto que um homem não portador da mesma

idade, 0,11% (Tabela 1).⁷ A necessidade de consultar diversas ferramentas digitais durante o aconselhamento genético é corroborada ao se comparar os dados obtidos por meio da ASK2ME™ com a Risk Assessment Tool (RAT), esta última que apresentava risco de 0,9% para câncer gastroesofágico para a população geral com mais de 55 anos (Figura 2).^{4,5}

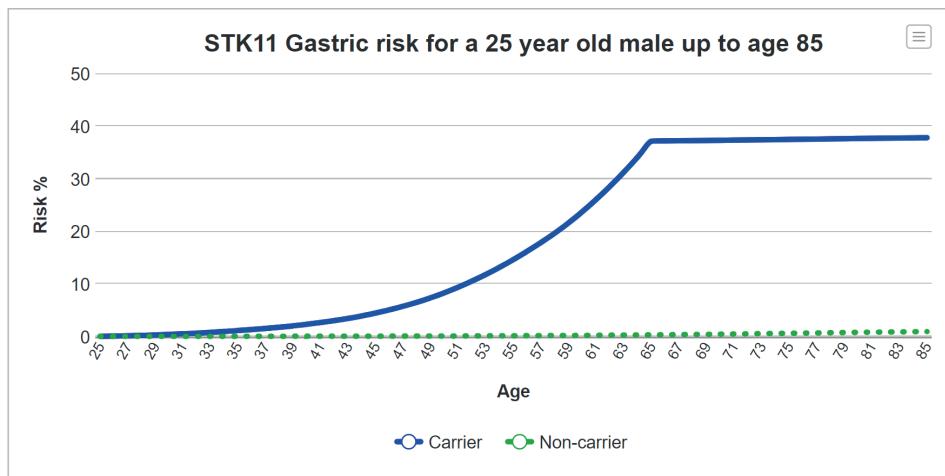


Gráfico 1. Risco de desenvolver câncer gástrico ao longo dos anos para indivíduos do sexo masculino de 25 anos de idade portadores e não-portadores da mutação em STK11. Observa-se que essa variante aumenta significativamente o risco de surgimento de neoplasias malignas em estômago, principalmente com o avançar da idade.

Fonte: Plataforma ASK2ME™.⁷

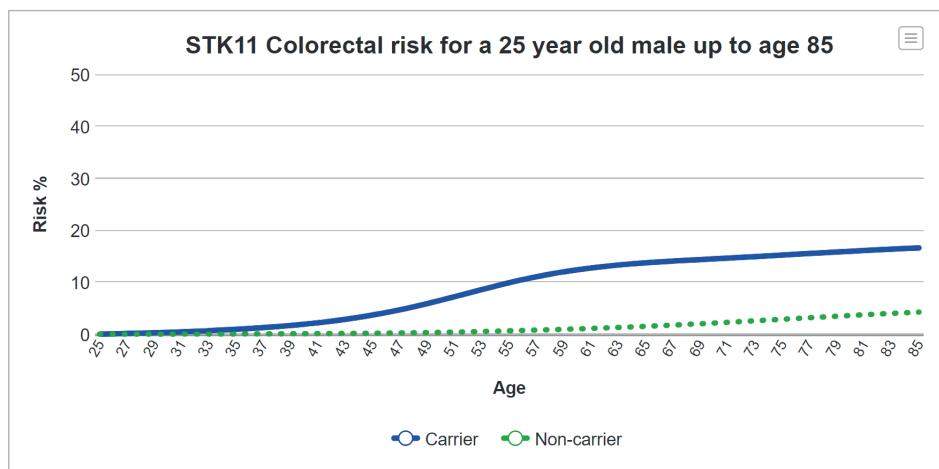


Gráfico 2. Risco de desenvolver câncer colorretal ao longo dos anos para indivíduos do sexo masculino de 25 anos de idade portadores e não-portadores da mutação em STK11. Observa-se que essa variante aumenta significativamente o risco de surgimento de neoplasias malignas em cólon e reto, principalmente com o avançar da idade.

Fonte: Plataforma ASK2ME™.⁷

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	0.37	0
35	1.1	0.01
40	2.3	0.02
45	4.44	0.03
50	8.31	0.06
55	14.62	0.11
60	23.73	0.18
65	37.13	0.28
70	37.27	0.42
75	37.43	0.58
80	37.61	0.76
85	37.76	0.91

Tabela 1. Risco de câncer gástrico para um homem de 25 anos até 85 anos portador ou não de *STK11*. Observa-se que, em comparação aos não portadores, os pacientes afetados pela SPJ têm uma predisposição importante para o surgimento de neoplasias malignas em estômago, principalmente com o avançar da idade.

Fonte: Plataforma ASK2ME™.⁷

DISCUSSÃO

A síndrome de Peutz-Jeghers na maioria dos casos (entre 66 a 94%) está associada à mutação do gene *STK11/LKB1*, o qual tem função de supressão tumoral.⁸ O diagnóstico pode ser feito clinicamente e confirmado por testagem genética para o gene supracitado. Os pacientes acometidos por essa síndrome frequentemente apresentam melanose mucocutânea, ou seja, pequenas manchas pigmentadas de coloração marrom e proeminentes na camada dérmica dos lábios, mucosa oral e área perioral (Figura 3).^{9, 10}

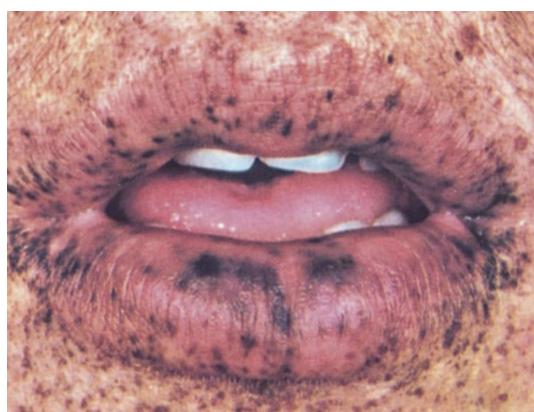


Figura 3. Melanose mucocutânea, sinal frequente, mas não patognomônico da SPJ.

Fonte: Bickley et al, 2022.⁹

Além da apresentação cutânea, essa síndrome também possui como característica os numerosos pólipos intestinais.^{9,10} Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), os critérios de diagnóstico para a SPJ são: 1. detecção de 3 ou mais pólipos do tipo Peutz-Jeghers (PJP) ou presença de qualquer quantidade de PJP em paciente com história familiar da síndrome ou 2. pigmentação mucocutânea em paciente com história familiar da síndrome ou 3. qualquer quantidade de PJP em paciente com pigmentação mucocutânea.¹¹ No caso, o paciente não apresentou as manifestações cutâneas da doença, tendo procurado atendimento por conta das alterações sentidas referente a sua digestão. Contudo, os sintomas relatados associados ao histórico familiar de câncer de ovário sustentam a hipótese de diagnóstico da SPJ, uma vez que a síndrome é um fator predisponente a tumores.¹²

Ademais, cabe salientar que a síndrome possui caráter autossômico dominante e, quando se refere ao câncer, o risco oferecido envolve geralmente tecidos epiteliais, podendo apresentar neoplasias malignas de trato digestivo ou em outros sítios, como mama, pulmão, útero, ovário e testículos. A maioria dos indivíduos diagnosticados com SPJ tem um progenitor afetado, sendo a proporção de casos resultantes de uma nova variante patogênica desconhecida. Se um dos pais do indivíduo diagnosticado for afetado ou possuir a variante patogênica *STK11* identificada no indivíduo, o risco para os irmãos herdarem a variante patogênica é de 50%.¹² O caso de câncer de ovário informado em sua irmã é outro forte indicativo da síndrome, já que, conforme citado anteriormente, os irmãos podem herdar a variante patogênica caso seja o pai o transmissor da mutação. Além disso, o câncer de ovário é um sítio provável de manifestação. A conduta ideal nesse caso, é que a irmã tivesse sido testada na época para determinar se o câncer poderia ser hereditário ou *De Novo*, e assim a equipe médica responsável pelo caso poderia realizar o aconselhamento genético devido para a paciente e para os seus irmãos.¹²

O tratamento desse paciente provavelmente se daria de formas simples, pois o caráter da lesão encontrada ainda aparenta estar em estágio inicial, sendo a remoção da lesão a conduta ideal. Feita a remoção, é necessário o acompanhamento do paciente para monitorar outros possíveis acometimentos locais. A conduta geral em adultos que possuam um membro familiar portador do gene é baseada em realizar colonoscopia, endoscopia digestiva alta, exame do intestino delgado por enterografia por ressonância magnética ou endoscopia com vídeo cápsula a cada dois a três anos a partir dos 18 anos.^{10,12} Portanto, os seus irmãos devem ser testados para busca do gene afetado, e aconselhados sobre os procedimentos necessários a depender do resultado do teste para a presença do gene.

A irmã do paciente também deve ser alvo do aconselhamento; dado o seu histórico de câncer de ovário, é provável que ela seja portadora da mutação. Entre os exames realizados por ela na época do tratamento, deveriam incluir a pesquisa por oncogenes mais frequentes. Caso os exames não apresentem essa informação, é ideal que ela realize um teste genético de busca do *STK11* e outras possíveis mutações que possam estar

associadas, pois existe a possibilidade de surgimento de cânceres em outras regiões. No geral, as mulheres que possuem risco de serem portadoras da mutação devem passar por exame clínico das mamas a cada seis meses, bem como por mamografia e ressonância magnética das mamas anualmente, após os 30 anos de idade. O exame da pelve e citologia oncoética em mulheres são indicados anualmente a partir dos 18 anos. Ademais, a imagem pancreática com ultrassonografia ou ressonância magnética é recomendada anualmente também a partir da terceira década de vida.¹² As ferramentas utilizadas para cálculo do risco também podem e devem ser utilizadas no acompanhamento da irmã do paciente.¹¹

Outrossim, é de boa conduta médica testar outros descendentes diretos da família, por exemplo, filhos entre os irmãos do paciente, ou caso o paciente decida ter filhos futuramente, visto que esse gene possui caráter dominante. Para crianças e adolescentes, o que se recomenda é realizar colonoscopia e endoscopia digestiva alta aos oito anos de idade; em caso de resultado negativo, é indicado acompanhamento aos 18 anos. Se pólipos forem identificados, a repetição deve ocorrer a cada um a três anos, considerando tamanho, número e histopatologia. A vigilância do intestino delgado por enterografia por ressonância magnética ou endoscopia com vídeo cápsula é aconselhada a cada um a três anos a partir dos oito anos de idade. Exames para detectar puberdade precoce em mulheres são recomendados anualmente a partir dos oito anos, enquanto exame testicular e avaliação de alterações feminizantes em homens são indicados anualmente a partir dos dez anos de idade.¹² A idade tão precoce para o rastreamento se justifica pelo fato de que nesta síndrome as neoplasias malignas, especialmente no trato gastrointestinal, manifestam-se em faixas etárias mais jovens, e assim é possível aprimorar os desfechos clínicos quando o diagnóstico é feito antecipadamente.¹³

CONCLUSÃO

Em suma, cabe salientar a importância do uso das ferramentas digitais durante o aconselhamento genético de pacientes com síndromes de predisposição hereditária ao câncer, uma vez que elas permitem a formulação de prognósticos mais precisos e, consequentemente, de melhores estratégias profiláticas, tanto individuais, quanto familiares. O principal resultado obtido a partir dessas ferramentas ao analisar o caso de T.C. - masculino, 25 anos, portador da Síndrome de Peutz-Jeghers - foi de que, aos 55 anos de idade, ele terá 14,62% de risco de desenvolver câncer gástrico, enquanto um homem não portador da mesma idade, 0,11% (Tabela 1). Esse prognóstico reforça a necessidade de T.C. ser acompanhado periodicamente, com objetivo profilático, como sugerem os *guidelines*: a cada dois a três anos, devem ser realizados exames de imagem do trato gastrointestinal - colonoscopia, endoscopia digestiva alta e exame do intestino delgado, por enterografia por ressonância magnética ou endoscopia com vídeo cápsula.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2023 Dec 13];110(2):223–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/>
2. Tomas C, Soyer P, Dohan A, Dray X, Boudiaf M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2023 Dec 13];20(31):10864. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138465/>
3. Invitae. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
4. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [Internet]. www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>
5. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. British Journal of Cancer [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2023 Dec 13];108(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257895/>
6. QCancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
7. ASK2ME™ - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org/calculator.php). [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
8. Nguyen M. Síndrome de Peutz-Jeghers [Internet]. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. MSD; 2021 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrintestinal/s%C3%ADndrome-de-peutz-jeghers>
9. Bickley LS, Szilagyi PG, Hoffman RM. Bates - Propedêutica Médica. (13th edição). Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2022.
10. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer [Internet]. Nccn.org. 2023 Aug 29 [cited 2023 Dec 13]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
11. BIASOLI MIYAHARA BERNABÉ FURUSE TJIOE [Internet]. Available from: <https://www.foa.unesp.br/Home/ensino/departamentos/diagnosticocoecirurgia/roteiro-de-aula-estomato.pdf>

12. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. Seattle (WA); 2001 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
13. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High Cancer Risk in Peutz–Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Dec 13];105(6):1258–64. Available from: https://journals.lww.com/ajg/abstract/2010/06000/high_cancer_risk_in_peutz_jeghers_syndrome_a.10.aspx

CAPÍTULO 2

CARCINOMA RENAL: INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU E ACONSELHAMENTO GENÉTICO APLICADOS A UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/02/2024

Maria Luíza Franco Silva

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

Lívia Segnini Senra

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

Matheus do Nascimento Freitas

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: von Hippel-Lindau é uma síndrome autossômica dominante caracterizada por mutação do gene supressor de tumor *VHL*, favorecendo o surgimento de tumores em múltiplos órgãos. **RELATO DE CASO:** Homem de 31 anos com tumores renais difusos e suspeita de feocromocitoma. Histórico familiar revelou que a mãe era portadora

de síndrome genética não especificada e seu filho possui hemangioblastoma cerebelar.

RESULTADOS: Portadores de mutação em *VHL* têm maior risco de desenvolver tumores renais difusos do que não-portadores. **DISCUSSÃO:** Diagnóstico envolve manifestações clínicas e identificação de mutações no gene *VHL*, enquanto o acompanhamento inclui exames periódicos para detectar precocemente tumores e prevenir complicações. **CONCLUSÃO:** A síndrome de von Hippel-Lindau é uma condição rara, manifestando-se por diversos sintomas. O diagnóstico precoce por meio de testes genéticos é importante na gestão da condição. Embora não haja cura, avanços no tratamento oferecem melhor qualidade de vida para os afetados.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de von Hippel-Lindau 1. Feocromocitoma 2. Hemangioblastoma cerebelar 3. Testes genéticos 4. Tumores renais difusos 5.

RENAL CELL CARCINOMA: VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME INVESTIGATION E GENETIC COUNSELING APPLIED TO A CLINICAL CASE

ABSTRACT: INTRODUCTION: von Hippel-Lindau is an autosomal dominant syndrome characterized by mutation in the *VHL* tumor suppressor gene, leading to development of tumors in multiple organs. **CASE REPORT:** Man, 31 years old, with diffuse renal tumors and suspicion of pheochromocytoma. Family history revealed his mother had an undisclosed syndrome and his son has a cerebral hemangioblastoma. **RESULTS:** *VHL* mutation carriers have higher risk of developing diffuse renal cell tumors than non-carriers. **DISCUSSION:** The diagnosis involves clinical manifestations and identification of mutations in the *VHL* gene, while monitoring includes regular exams to early detect tumors and prevent complications.

CONCLUSION: von Hippel-Lindau syndrome is a rare condition, manifesting itself in various symptoms. Early diagnosis through genetic testing plays a key role in managing the condition. Although there is no cure, advances in treatment offer a better quality of life for those affected.

KEYWORDS: von Hippel-Lindau disease 1. Pheochromocytoma 2. Cerebellar hemangioblastoma 3. Genetic testing 4. Diffuse renal tumors 5.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma condição genética rara que impacta significativamente a vida daqueles que dela são portadores. A VHL é caracterizada por uma predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores em diversos órgãos. Estima-se que a prevalência da VHL seja de aproximadamente 1 em 36.000 nascidos vivos, tornando-a uma condição pouco comum, mas não menos impactante. A distribuição geográfica dessa síndrome abrange fronteiras, afetando pessoas em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil. A VHL é causada por mutações no gene *VHL* localizado no cromossomo 3. Este gene desempenha um papel crucial na regulação do crescimento celular e na prevenção da formação de tumores. As mutações hereditárias no *VHL* resultam na incapacidade do organismo em controlar o crescimento celular, levando à formação de tumores benignos e, em alguns casos, malignos, em órgãos como os rins, pâncreas, olhos e sistema nervoso central.¹

Os achados clínicos mais proeminentes na Síndrome de von Hippel-Lindau estão associados à formação de hemangioblastomas, cistos renais e tumores de células das ilhotas pancreáticas. Além disso, os pacientes com VHL apresentam um risco aumentado de desenvolver carcinoma de células renais.² Sendo assim, testes genéticos são essenciais no diagnóstico e no tratamento dessa síndrome.

RELATO DE CASO

R.Z, homem, 31 anos, pardo, medindo 1,81m e pesando 82kg. Relata início de cefaleia e tontura há 3 meses, com início de quadros de náuseas e vômitos há 1 mês. Desde então, refere despertares noturnos e sudorese, além de palpitações. Há 2 semanas realizou exames de imagem, que revelaram uma massa adrenal, sugestiva de feocromocitoma, e tumores reais difusos. Há 3 dias, refere hematúria macroscópica, sem disúria. Nega tabagismo. Etilista crônico, 10 garrafas de cerveja/dia, desde os 23 anos. Afirma que sua mãe, portadora de uma síndrome genética que não soube relatar qual é, faleceu no parto, desconhecendo outras informações acerca de seu histórico familiar. Seu pai, 68 anos, é hipertenso e sofreu um AVC aos 65 anos. Relata que seu irmão de 24 anos foi diagnosticado com HAS recentemente. Possui uma esposa, de 29 anos, hígida, e relata que seu filho mais novo, de 3 anos, possui hemangioblastoma cerebelar.

RESULTADOS

Com a finalidade de estudar o caso clínico supracitado, foram utilizados dispositivos digitais para calcular parâmetros como a probabilidade de desenvolver tumores renais difusos.

Ferramenta QCancer da ClinRisk

O QCancer calcula o risco de um paciente ter algum câncer não diagnosticado e destrincha quais são os tipos mais prováveis, levando em consideração fatores de riscos e sintomas atuais do paciente. Para tanto, foram usadas as informações do caso para formulação de uma tabela pela plataforma (Figura 1). Nessa tabela, é possível comparar o risco do paciente de desenvolvimento de qualquer câncer, e de tipos específicos de câncer, como do trato renal, leucemia, testículo, colorretal, gastroesofágico, pulmão, pancreático e de próstata. O paciente em questão apresenta 0,5% de risco para o desenvolvimento de qualquer câncer, considerando 0,34% de risco para câncer renal, 0,1% para leucemia, 0,02% para testículo e 0,03% para qualquer outro não mencionado na tabela.³

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.5%
Any cancer		0.5%
	renal tract	0.34%
	blood	0.1%
	other	0.03%
	testicular	0.02%
	colorectal	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%

Figura 1. Figura montada usando o programa *QCancer* e mostra o risco de desenvolvimento de câncer (0,5%) e destrincha a chance de cada câncer em específico, tendo trato renal 0,34% de risco, sangue 0,1%, outros 0,003% e testículos 0,02%. Os demais tipos (colorretal, gastroesofágico, pulmão, pâncreas e próstata) têm 0% de risco.

Fonte: *QCancer*³

Ainda, a ferramenta possibilita a comparação do risco de o paciente desenvolver câncer com o da população do mesmo sexo e idade. Abaixo (Figura 2) é possível observar que o risco do paciente desenvolver qualquer tipo de câncer (0,5%) é 10 vezes maior que o risco de outros homens na mesma faixa etária (0,05%).

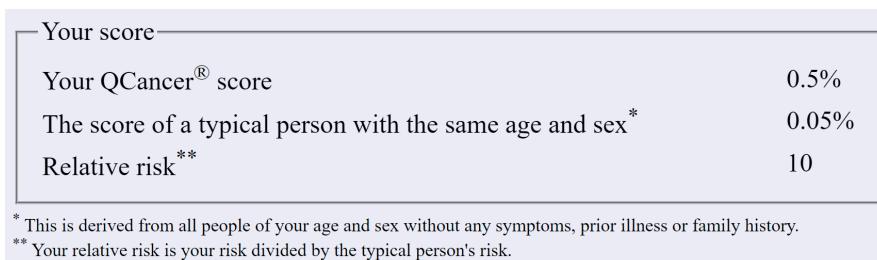


Figura 2. Figura montada pela ferramenta *QCancer* comparando o risco de desenvolvimento de qualquer tipo de câncer de uma pessoa do mesmo sexo e idade com o do paciente. O paciente tem risco relativo de desenvolvimento de câncer 10 vezes maior que de outros homens de 31 anos.

Fonte: *QCancer*³

Baseado no caso clínico do paciente e nos valores obtidos nessa ferramenta, nota-se uma limitação do *QCancer*, visto que na própria plataforma não possuía campos que contemplasse os sintomas do paciente em questão. Dessa forma, o risco, por essa plataforma, foi subestimado.³

Ferramenta Family History Tool - INVITAE

Através dos dados do relato de caso, foi construído um heredograma (Figura 3), para representar de forma gráfica as principais características da história familiar da doença. Destaca-se o caráter genético da condição e os parentes afetados.⁴

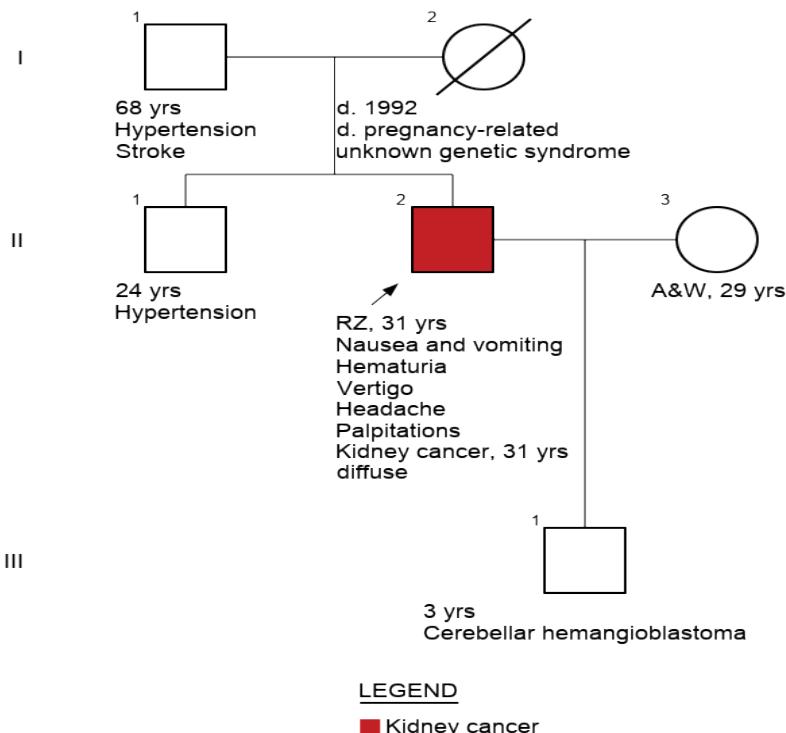


Figura 3. Heredograma do paciente feito com a ferramenta *Family History Tool* da plataforma *Invitae*. Mãe falecida portadora de síndrome genética não identificada. Pai, 68 anos, hipertenso e sofreu um AVC aos 65 anos. Irmão, 24 anos, hipertenso. Esposa, 29 anos, hígida (*Alive and Well* - A&W). Filho, 3 anos, com o quadro de hemangioblastoma cerebelar.

Fonte: *Invitae*⁴

DISCUSSÃO

Aspectos gerais

A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma condição genética rara, hereditária, caracterizada pela propensão ao desenvolvimento de tumores benignos e malignos em vários órgãos. Apesar de haver documentação de até 20% dos diagnósticos de VHL serem por mutação de novo, a síndrome tipicamente se apresenta como uma doença hereditária devido a uma mutação na linhagem germinativa, sendo uma herança de padrão autossômico dominante com penetrância quase completa.⁵ Tabagismo, obesidade e hipertensão são estabelecidos como fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células renais (RCC), sendo VHL o tipo de RCC hereditário mais comum.⁶

Essa síndrome é causada por mutações no gene *VHL*, um supressor de tumor presente no cromossomo 3p25–26, que normalmente regula o crescimento celular.⁵ Seu fenótipo é altamente variado quanto à idade de manifestação, o tipo de manifestação e a carga tumoral.⁷ As principais manifestações observadas são hemangiomas da retina, medula espinhal ou cérebro, carcinoma de células renais, principalmente de tipo células claras (ccRCC), feocromocitomas (PCCs), parangangioma (PGL) de abdome, tórax ou pescoço e angiomas de retina. Outras manifestações em menor escala são tumores de saco endolinfático (ELST), tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) ou múltiplos cistos pancreáticos.⁶

O diagnóstico de VHL é feito a partir da análise de presença de pelo menos uma das manifestações descritas acima e uma mutação patogênica no gene *VHL* ou um parente de primeiro grau com VHL, pelo menos dois hemangioblastomas no sistema nervoso central ou pelo menos um hemangioblastoma no sistema nervoso central e uma outra manifestação descrita acima.⁵ Em relação ao caso clínico abordado, considerando que haja alteração do gene *VHL* do paciente, a presença de uma massa adrenal, a existência de uma síndrome no histórico familiar e o diagnóstico de hemangioblastoma cerebelar na progênie, levanta-se a hipótese diagnóstica da síndrome de VHL.

Dada a pluralidade da síndrome, não é adotado um sistema tradicional de estadiamento, como o TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase) utilizado para muitos cânceres, sendo gerenciada de forma mais individualizada, considerando a localização, tamanho e características específicas de cada tumor. Por exemplo, as massas renais localizadas são abordadas de acordo com a “regra dos 3 cm” na qual se acompanha o tamanho do tumor por meio de imagens de ressonância magnética a fim determinar quando é recomendável realizar a nefrectomia parcial. Essa regra permite melhor identificar um ponto de benefício máximo para o paciente, limitando a chance de desenvolvimento de doença metastática, mas também considerar as ressecções recorrentes e múltiplas ao longo de suas vidas, com subsequente desenvolvimento de insuficiência renal crônica e progressiva.⁶ Assim, o paciente em questão deve ser submetido a ressonâncias magnéticas periódicas a fim de acompanhar a evolução das dimensões dos tumores renais e, portanto, determinar medidas de tratamento.

Aspectos Genéticos da Doença

O gene *VHL* humano, situado na região de 10 kb no braço curto do cromossomo 3 (3p25.3), compreende três exons: o primeiro cobre os códons 1-113 (nucleotídeos 1-340), o segundo abrange os códons 114-154 (nucleotídeos 341-463) e o terceiro engloba os códons 155-213 (nucleotídeos 464-642), resultando na produção da proteína VHL (pVHL) de 213 aminoácidos. O *VHL* codifica dois produtos proteicos: uma proteína de comprimento total de 30 kDa (p30, 213 aminoácidos) e uma proteína de 19 kDa (p19, 160 aminoácidos). Notavelmente, o gene *VHL*, especialmente a isoforma p19, exibe conservação ao longo da evolução e está presente em todos os organismos multicelulares investigados até o momento. Ambas as isoformas p30 e p19 foram demonstradas como supressoras da formação de tumores em camundongos nude, além de regular o Fator Induzido por Hipóxia- α (HIF- α).^{8,9}

A ausência de pVHL (ou a presença de HIF) promove a expressão gênica adaptada à hipóxia relacionada a genes de transportadores de oxigênio, promotores de angiogênese e de metabolismo anaeróbico.⁸ Isso é especialmente importante para a tumorogênese porque as células iniciais do câncer precisam superar o déficit de O₂ e nutrientes para conseguirem se proliferar, além de que a maioria dos tumores sólidos possuem áreas de hipóxia.¹⁰

O espectro de mutações manifesta heterogeneidade, com alterações genéticas dispersas ao longo da maior parte do gene *VHL*. Mutações de sentido incorreto são identificadas em 40% das famílias que apresentam uma mutação germinativa identificada no gene *VHL*. Deleções pequenas (1-18 nucleotídeos), inserções (1-8 nucleotídeos), mutações de sítio de *splicing* e mutações *nonsense*, todas previstas para ocasionar uma proteína truncada, são detectadas em 30% das famílias. Deleções extensas (deleções abrangendo a totalidade do gene) compreendem os 30% restantes das mutações germinativas de *VHL*.¹¹

Embora algumas correlações genótipo-fenótipo para a doença de *VHL* tenham sido estabelecidas, sua complexidade é evidente, como observado em mutações no mesmo códon que resultam em fenótipos variáveis. Dessa forma, fatores adicionais, como o tipo de aminoácido substituído, genes modificadores ou fatores ambientais, podem influenciar o quadro clínico.⁸

Mutações germinativas que conduzem a uma pVHL truncada estão associadas a um risco 40% maior de desenvolvimento de carcinoma de células renais em comparação com pacientes portadores de mutações de sentido incorreto germinativas. Estudos indicam que deleções *VHL* que abrangem o gene regulador de actina *HSPC300* aparentam reduzir o risco de carcinoma de células renais e desenvolvimento de angiomas retinianos. Mutações de sentido incorreto que interferem na integridade estrutural da pVHL apresentam um risco relacionado à idade mais elevado para carcinoma de células renais e hemangioblastomas do que mutações do tipo *nonsense* e *frameshift*.⁸

Deleções *VHL* e mutações truncadas da proteína parecem conferir um risco maior para hemangioblastomas do sistema nervoso central quando comparadas a mutações de sentido incorreto. Deleções germinativas foram associadas a um aumento no risco de angiomas de retina.⁸

De modo geral, mutações germinativas de sentido incorreto no *VHL* conferem um alto risco para o desenvolvimento de feocromocitomas, enquanto a perda da pVHL por meio de deleções extensas ou decaimento mediado por *nonsense* parece ser incompatível com o desenvolvimento de feocromocitomas. Curiosamente, mutações de sentido incorreto que causam alterações de aminoácidos na superfície da pVHL parecem ter um risco maior para feocromocitomas do que mutações de sentido incorreto que ocorrem profundamente na proteína; mutações de sentido incorreto na superfície também parecem ter um risco mais alto para feocromocitomas do que deleções, mutações *nonsense* e *frameshift*.⁸

Pelas características do caso clínico abordado, é menos provável que o paciente tenha *VHL* com deleções extensas ou mutações *nonsense* pela suspeita de feocromocitoma relacionada à massa adrenal ou deleções que abrangem o gene regulador de actina *HSPC300* pela presença de tumores renais difusos.

Aspectos Psicosociais

O processo de rastreamento de tumores relacionados à síndrome *VHL* é um processo complexo que demanda cuidados multidisciplinares e vigilância de diversos sistemas orgânicos ao longo de toda a vida. Diferentes membros de uma família podem apresentar um ou vários aspectos da doença, gerando sentimento de impotência e incerteza diante da imprevisibilidade quanto à forma e ao momento em que a doença se manifestará. Neste caso clínico, a morte da mãe com uma síndrome genética desconhecida, possivelmente a mesma que o R.Z. possui, pode significar grande angústia para o paciente diante do desfecho da mãe e das imagináveis manifestações da síndrome, tanto nele quanto nos demais familiares, como no seu irmão. O comprometimento contínuo com diferentes protocolos de triagem médica pode desencadear diversas respostas emocionais, incluindo negação, raiva, medo, tristeza e ansiedade, e pode influenciar a autoimagem, especialmente em crianças, adolescentes e jovens.¹² Um estudo constatou que 40% dos familiares e aproximadamente 50% dos portadores de mutação de *VHL* relataram níveis clinicamente relevantes de angústia relacionada à doença.¹³

A testagem genética se mostra um fator dicotômico para os pacientes, visto que possibilita o diagnóstico precoce de familiares, possibilitando um melhor prognóstico, mas também pode ter conotação negativa pela sua possibilidade de notícias ruins e informações transformadoras da rotina e da condição atual de uma família, podendo levar a decisões de grande impacto como a de não ter filhos. No caso abordado neste relato, por exemplo, a testagem do filho mais novo do paciente, que possui hemangioblastoma

cerebelar, permite que ele possa ser acompanhado e tratado desde o princípio. No entanto, apesar de benéfico para o prognóstico da criança, a concretização do diagnóstico pode gerar um abalo emocional nos pais e na dinâmica familiar. No dia a dia, muitos pacientes, principalmente aqueles com sintomas mais severos, relatam que a doença se faz presente de forma constante, influenciando sua vida, carreira, atividades, potenciais parceiros, finanças e independência. Pacientes e cuidadores demonstram grande preocupação com a estabilidade financeira diante de limitações na carreira devido aos sintomas e à necessidade de se ausentar do trabalho, assim como diante dos gastos médicos.¹²

Além das adversidades intrínsecas à doença, a dificuldade de encontrar profissionais interessados e bem-informados na área e a convivência com preconceitos diante de sua condição de saúde também podem ser fontes de estresse para esses pacientes. A existência de uma rede de apoio é essencial, principalmente àqueles mais jovens, tanto emocionalmente quanto de forma logística durante os tratamentos e rastreamentos, auxiliando nos desafios que acompanham a doença e atenuando o estigma social ao qual os pacientes frequentemente são submetidos.¹³

Testes Genéticos para identificação de Genes Associados à Doença

A análise do gene *VHL* é recomendada para identificação de mutações quando o paciente atende a pelo menos um dos critérios específicos, que incluem a presença de sintomas clássicos de VHL no paciente ou em parente de primeiro grau; a identificação de uma mutação de linha germinal na família; histórico familiar de carcinoma renal, hemangioblastoma ou feocromocitoma; alta suspeita de doença de VHL pela presença de tumores bilaterais, tumores difusos em um órgão ou um tumor associado à síndrome em um paciente jovem.^{8, 11}

Condições individuais, como a presença de hemangioblastoma de retina, também podem ser indicativos para o teste genético, com 30% de chance de associação com a doença de VHL.⁸

Sequenciamento direto é considerado o padrão-ouro para detecção de pequenas mutações de linha germinal no gene *VHL*, mas não é recomendado para identificação de deleções parciais ou totais. Se a análise por *Southern blot* mostrar intensidade do fragmento reduzida, a confirmação de uma deleção grande pode ser alcançada com análise FISH (*fluorescent in situ hybridization*). A combinação de *Southern blot*, FISH e sequenciamento completo do gene demonstra uma taxa de detecção de 100%. Mas também existe a possibilidade de usar PCR *Real Time* como uma alternativa ao *Southern blot* para detecção de rearranjos.^{8, 11}

A testagem genética compreende duas etapas: a análise do gene, que inclui sequenciamento completo, análise de deleções e duplicações, e a interpretação da patogenicidade das variantes identificadas. As técnicas atuais podem não detectar todas

as variantes patogênicas possíveis. E a interpretação vai determinar a patogenicidade das variantes identificadas usando as informações disponíveis até o momento. Isso significa que a forma de interpretar deve se atualizar constantemente, já que podem surgir novos dados pertinentes.¹⁴

Devido à herança autossômica dominante da doença de VHL, crianças de indivíduos afetados têm 50% de chance de herdar o gene. Aproximadamente 80% das pessoas com VHL têm algum parente também afetado. Os 20% restantes possuem uma mutação de novo. Aconselhamento genético e testes são fundamentais para identificar riscos aumentados em parentes de primeiro grau, permitindo a implementação de exames de rastreamento e prevenção adicionais. O diagnóstico na família orienta a testagem dos pais e outros parentes de primeiro grau, determinando quem mais será testado com base nos resultados iniciais.^{8, 14}

A realização precoce de testes genéticos é crucial, inclusive para recém-nascidos, devido às manifestações precoces da doença.¹⁴

Como o paciente do relato atende a dois critérios – presença de sintomas clássicos de VHL no paciente e alta suspeita de VHL por tumores bilaterais – é recomendado que faça a testagem para detecção de mutação *VHL*. Além disso, também é indicado que seu filho – por ter hemangioblastoma cerebelar e parente de primeiro grau com sintomas clássico – e seu irmão – pela síndrome desconhecida da mãe – façam.

Monitoramento e Prevenção das Manifestações da Doença

Indivíduos portadores de uma variante patogênica ou potencialmente patogênica de *VHL* demandam vigilância para a detecção precoce de tumores associados à síndrome, visando intervenções oportunas. Este acompanhamento é iniciado concomitantemente ao diagnóstico.¹⁴

Devido à raridade da doença, as diretrizes são fundamentadas em estudos observacionais e opiniões de especialistas. Pode ocorrer divergência nos detalhes, como a idade de início, a frequência e a modalidade do acompanhamento. Em geral, aderir às recomendações da *VHL Alliance*, uma organização de pacientes que incorpora a expertise de um extenso grupo de clínicos especializados na doença de von Hippel-Lindau, é preconizado.¹⁵

O monitoramento de pacientes com diagnóstico de VHL segue as orientações a seguir:¹⁵

- Exame físico: anualmente a partir de 1 ano de idade;
- Aferição da pressão arterial e do pulso como rastreamento da feocromocitoma e paragangliomas: anualmente a partir dos 2 anos de idade;
- Exame de dilatação da pupila como rastreamento para hemangioblastoma de retina: a cada 6 a 12 meses antes de completar um ano até os 30 anos e anualmente a partir dos 30 anos;

- Medição de metanefrinas como rastreamento de feocromocitomas e paragangliomas: anualmente dos 5 anos até os 65 e depois interromper;
- Ressonância magnética do encéfalo e de medula espinal com ou sem contraste como rastreamento de hemangioblastomas do sistema nervoso central: a cada 2 anos dos 11 aos 65 anos e depois interromper;
- Audiograma como rastreamento de tumores de saco endolinfático: a cada 2 anos dos 11 anos até os 65 anos;
- Ressonância magnética de abdome com ou sem contraste como rastreamento para carcinomas renais, feocromocitomas, paragangliomas, tumores neuroendócrinos e cistos pancreáticos: a cada 2 anos dos 15 aos 65 anos;
- Ressonância magnética do canal auditivo interno como rastreamento de tumores do saco endolinfático: uma vez aos 15 anos.

Recomenda-se interromper o monitoramento da maioria das condições em indivíduos com mais de 65 anos que nunca manifestaram a doença, exceto por exames físicos e avaliações oftalmológicas. Adicionalmente, caso não haja hemangioblastomas do sistema nervoso central, o acompanhamento deve prosseguir a cada 2 anos. Se houver hemangioblastomas associados a aumento no tamanho ou sintomas, exames de imagem devem ser realizados anualmente, se possível.¹⁵

Tumores renais identificados em ressonância magnética com menos de 3 centímetros requerem repetição a cada 3-6 meses para avaliar a estabilidade. Uma vez confirmada após 3 exames consecutivos, considera-se aumentar o intervalo para exames bienais. Tumores com mais de 3 centímetros exigem encaminhamento para urologista, preferencialmente familiarizado com a doença, e recomenda-se abordagens que poupem a maior quantidade possível de néfrons, como nefrectomias parciais, crioterapia e ablação por radiofrequência.^{15, 16}

Uma alternativa para acompanhamento de pacientes com carcinomas renais menores que 3 centímetros com crescimento acelerado (crescimento maior que 5 milímetros por ano) é o uso de Belzutifan, uma droga que inibe o Fator Induzido por Hipoxia-2a, que é uma proteína regulada pela via do *VHL*. Para os pacientes com a condição previamente citada, esse medicamento é efetivo e pode ser usado para possivelmente adiar ou evitar intervenções cirúrgicas em decorrência dos carcinomas renais.¹⁶

Pelas informações disponíveis para o paciente R.Z., se for confirmado o diagnóstico de VHL, recomendam-se as seguintes formas de monitoramento: exame físico anualmente, aferição da pressão arterial e do pulso anualmente, exame de dilatação da pupila anualmente, medição das metanefrinas anualmente, ressonância magnética do encéfalo, da medula espinal e do abdome com ou sem contraste a cada dois anos, audiograma a cada dois anos. Os tumores renais difusos deverão ser acompanhados de acordo com o tamanho da maior massa identificada em exame de imagem, se for menor que 3 cm é necessário repetir a ressonância

magnética a cada 3 a 6 meses, avaliando o crescimento ou estabilidade dos tumores. Se alguma das massas for maior que três centímetros o paciente deve ser encaminhado para urologista para prosseguir com o acompanhamento.^{15, 16}

Considerando que o filho do paciente já apresenta uma das manifestações mais determinantes de VHL, o hemangioblastoma cerebelar, pode ser feito o rastreamento para as demais manifestações da doença, já que um dos critérios diagnósticos pode ser o aparecimento de outro hemangioblastoma de sistema nervoso central ou de outro tumor relacionado à síndrome como feocromocitomas, paragangliomas etc. Considerando que ele tem 3 anos, ele precisaria fazer exames físicos anualmente, aferição da pressão e do pulso anualmente e exame de dilatação da pupila a cada 6 a 12 meses. Esses procedimentos vão proceder de forma contínua até os 5 anos, quando ele também precisará ser submetido à quantificação de metanefrinas anualmente.^{15, 16}

Existe uma proposta de protocolo de monitoramento focado no rastreamento de tumores relacionados a VHL que foca em pacientes pediátricos. Ela difere do protocolo estabelecido pela *VHL Alliance* devido aos seguintes pontos: as metanefrinas começam a serem medidas a partir dos 2 anos de idade anualmente; audiogramas começam a ser realizados a partir dos 5 anos bianualmente; ressonância magnética do encéfalo a partir dos 8 anos bianualmente; ressonância magnética do abdome a partir dos 10 anos anualmente.¹⁷

CONCLUSÃO

Diante da intrincada natureza e relevância da Síndrome de von Hippel-Lindau, é indubitável que uma perspectiva integrada é essencial para lidar com os diversos aspectos técnicos e emocionais envolvidos. A análise detalhada das características clínicas, histórico familiar e elementos genéticos é fundamental para detectar precocemente casos suspeitos de câncer, contribuindo assim para um diagnóstico inicial e um prognóstico mais promissor.

O uso da ferramenta *QCancer* mostrou-se pouco eficiente para a análise do caso clínico, já que não abordava todos os sintomas apresentados pelo paciente. Mesmo assim, a tabela gerada pela plataforma informava que R.Z. apresentava maior risco para câncer do trato renal, o que é condizente com a realidade já que ele apresenta tumores renais difusos. O uso da ferramenta *Invitae* para a construção do heredograma auxilia na identificação de sintomas ou diagnósticos de outros familiares e como essas informações podem estar relacionadas com o paciente em foco, ajudando na formulação de hipóteses diagnósticas.

Como o paciente não possui hemangioblastoma de sistema nervoso central em associação com os tumores renais difusos, além de apresentar o provável diagnóstico de feocromocitoma, não é possível fechar o diagnóstico de VHL sem que seja feito um teste genético que confirme a mutação de *VHL*.

O acompanhamento médico contínuo, incluindo exames de rastreamento e avaliações genéticas, desempenha papel crucial ao auxiliar o paciente e a sua família na tomada de decisões esclarecidas sobre tratamento e medidas preventivas mais adequadas. Além disso, é imperativo reconhecer o impacto psicosocial significativo do diagnóstico e avaliação de risco, enfatizando a importância de fornecer apoio psicológico, informações precisas e um ambiente compreensivo para ajudar os pacientes e seus entes queridos a enfrentarem as preocupações e decisões desafiadoras.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Vitorio MC. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. Doença de von Hippel-Lindau (VHL) - Pediatria - Manuais MSD edição para profissionais; 2 ago 2021 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/pediatrica/s%C3%ADndromes-neurocut%C3%A2neas/doen%C3%A7a-de-von-hippel-lindau-vhl>
2. Ben-Skowronek, Iwona e Sylwia Kozaczuk. "Síndrome de Von Hippel-Lindau". *Pesquisa Hormonal em Pediatria* , vol. 84, não. 3, 2015, pp. 145–152, doi.org/10.1159/000431323.
3. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). [cited 2023 Dec 6]. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
4. Family History Tool [Internet]. Invitae. [cited 2023 Dec 12]. available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
5. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel–Lindau disease. Handbook of clinical neurology [Internet]. 2015;132:139–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121930/>
6. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
7. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Möller HU, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. European Journal of Medical Genetics [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Sep 16];65(8):104538. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709961/>
8. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouwehand AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, van Brussel A, Voest EE, Giles RH. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. Hum Mutat. 2010 May;31(5):521-37. doi: 10.1002/humu.21219. PMID: 20151405.
9. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL. 2017 Aug 2;4(3):20-29. doi: 10.15586/jkcvhl.2017.88. PMID: 28785532; PMCID: PMC5541202.

10. Mabjeesh NJ, Amir S. Hypoxia-inducible factor (HIF) in human tumorigenesis. *Histol Histopathol.* 2007 May;22(5):559-72. doi: 10.14670/HH-22.559. PMID: 17330811.
11. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med.* 2004 Dec;4(8):833-42. doi: 10.2174/1566524043359827. PMID: 15579030.
12. Kasparian NA, Rutstein AN, Sansom-Daly UM, Shab Mireskandari, Tyler J, Duffy J, et al. Through the looking glass: an exploratory study of the lived experiences and unmet needs of families affected by Von Hippel-Lindau disease. *European Journal of Human Genetics.* 2015 Jan 1;23(1):34–40.
13. Lammens C, Bleiker E, Verhoef S, Hes F, Ausems M, Majoor-Krakauer D, et al. Psychosocial impact of Von Hippel-Lindau disease: levels and sources of distress. *Clinical Genetics.* 2010 May;77(5):483–91.
14. Jonasch E, Saporito D. Gene test interpretation: VHL (17 Aug 2023) [Internet]. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gene-test-interpretation-vhl>.
15. VHL Alliance. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines (24 Apr 2020) [Internet]. In: VHL Alliance. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.vhl.org/storage/2023/08/VHL-Active-Surveillance-Guidelines-VHL-Alliance.pdf>.
16. Plon SE, Jonasch E. Clinical features, diagnosis, and management of von Hippel-Lindau disease (12 Jun 2022) [Internet]. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2023 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-von-hippel-lindau-disease>.
17. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, Nathanson KL, States LJ, Tomlinson GE, Villani A, Voss SD, Schiffman JD, Wasserman JD. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 15;23(12):e68-e75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0547. PMID: 28620007.

CAPÍTULO 3

MUTAÇÕES EM GENES DE REPARO ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL: RASTREIO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Data de aceite: 01/02/2024

Elisa Favalessa de Freitas

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

Bianca Alves Cabral

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

Dowglas Barros Pereira

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** O câncer colorretal é o terceiro mais comum no Brasil. Dentre suas causas, a Síndrome de Lynch (LS) é uma das mais comuns de predisposição genética ao câncer. Variantes patogênicas estão associadas aos genes de reparo *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e/ou *EPCAM*. **RELATO DE CASO:** V.S., homem, 41 anos. Relata perda ponderal de 10 kg nos últimos 4 meses, associada

a hiporexia e necessidade de hemotransfusão. Tio materno diagnosticado com LS.

RESULTADOS: O uso de ferramentas de predição digital indicaram que a associação dos genes *MSH2* e *EPCAM* mutados aumenta o risco de aparecimento de neoplasia colorretal.

DISCUSSÃO: O rastreio e o seguimento do paciente deve seguir protocolos específicos para o câncer colorretal hereditário não-poliposo (HNPCC), a fim de garantir a sobrevida do paciente. **CONCLUSÃO:** A HNPCC é uma doença complexa, que demanda diagnóstico precoce e acompanhamento rigoroso. Seu manejo ainda é um desafio para a medicina.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias Colorretais Hereditárias sem Polipose 1. Neoplasias Colorretais 2. Proteína 2 Homóloga a MutS 3. Molécula de Adesão da Célula Epitelial 4.

MUTATIONS IN REPAIR GENES ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER: SCREENING, DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer is the third most common cancer in Brazil. Among its causes, Lynch Syndrome (LS) is one of the most common genetic predispositions to cancer. Pathogenic variants are associated with the repair genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* and/or *EPCAM*. **CASE REPORT:** V.S., male, 41 years old. Reported massive weight loss of 10 kg in the last 4 months, associated with hyporexia and the need for blood transfusion. Maternal uncle diagnosed with LS. **RESULTS:** The use of digital prediction tools indicated that the association of mutated *MSH2* and *EPCAM* genes increases the risk of colorectal neoplasia. **DISCUSSION:** Patient screening and follow-up should follow specific protocols for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) in order to ensure patient survival. **CONCLUSION:** HNPCC is a complex disease that requires early diagnosis and close monitoring. Its management is still a challenge for medicine.

KEYWORDS: Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis 1. Colorectal Neoplasms 2. MutS Homolog 2 Protein 3. Epithelial Cell Adhesion Molecule 4.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o terceiro mais frequente no Brasil e o mais incidente no mundo. Hábitos de vida regulares no país, como consumo habitual de álcool e de alimentos ultraprocessados são fatores de risco para o desenvolvimento do tumor, mas há parcela relevante de origem hereditária. Dentre as mais conhecidas, está a Síndrome de Lynch.¹

Conhecida também como síndrome de câncer colorretal hereditário não-polipóide (*Hereditary non-polyoid colorectal cancer* — HNPCC em inglês), a Síndrome de Lynch foi descrita pela primeira vez ao final do século XIX pelo patologista Aldred Warthin.² Essa predisposição de herança autossômica dominante é causada por variantes patogênicas nos genes de reparo de pareamento de DNA, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e/ou *EPCAM*, que aumentam o risco de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, sendo o câncer colorretal o mais incidente.³

Embora inicialmente associada principalmente ao aumento dos riscos de câncer colorretal, a Síndrome de Lynch revela sua complexidade, predispondo os indivíduos a uma ampla gama de malignidades, incluindo câncer cerebral, pancreático, de intestino delgado, do trato urinário superior e de bexiga urinária. Dessa forma, a identificação de

seus portadores é crucial na prevenção do câncer e na redução das taxas de mortalidade relacionadas à doença ao possibilitar estratégias de prevenção, rastreamento e tratamento precoce.³

RELATO DE CASO

V.S., homem, 41 anos, branco, medindo 1,80m e pesando 75kg. Relata internação no último mês após diarreia crônica, com raias de sangue, perda ponderal de 10 kg nos últimos 4 meses, acompanhada por hiporexia, com necessidade de hemotransfusão por anemia grave. Nega tabagismo. Informa consumo de 4 litros de cerveja por semana, desde os 30 anos. Nega outras comorbidades. Afirma que sua mãe faleceu aos 54 anos por complicações de câncer de endométrio e seu tio materno realizou gastrectomia total após diagnóstico de síndrome de Lynch. Seu pai, 68 anos, é diabético. Sua irmã, 40 anos, possui hipotireoidismo. É casado com uma mulher e possui um filho de 21 anos, hígido. Diante desse quadro, ele procurou um geneticista e foi confirmado por sequenciamento genético que tanto o paciente quanto seu tio apresentam mutações em *EPCAM* e *MSH2* (Figura 1).

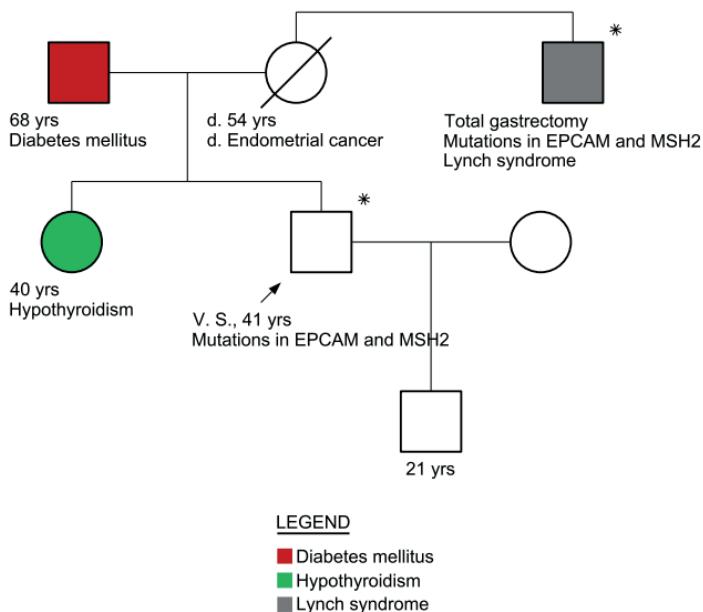


Figura 1. Heredograma do paciente descrito. O probando é indicado pela seta. Em cinza, está o tio com mutações similares e diagnóstico de Síndrome de Lynch.

Fonte: INVITAE.⁴

RESULTADOS

A análise dos dados e da história familiar do paciente por meio de plataformas digitais revelou informações sobre o risco e a probabilidade do desenvolvimento de câncer nesse paciente. Os resultados apresentam uma visão abrangente e detalhada, permitindo uma avaliação mais precisa, sendo que cada plataforma é direcionada para uma área de enfoque específica, como história familiar ou sintomatologia.

QCancer

Por meio da análise realizada na plataforma *QCancer*, foi possível inferir que existe um risco estimado de 23.88% do paciente em questão já apresentar um quadro de câncer não diagnosticado. A plataforma fornece uma classificação do risco associado a cada um dos tipos de câncer, incluindo colorretal, sanguíneo, pulmonar, entre outros. Destaca-se, particularmente, o risco de câncer colorretal, atingindo a marca de 22.43% para a possibilidade de o paciente apresentar um câncer colorretal não diagnosticado (Figura 2).⁵

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		76,12%
Qualquer câncer		23,88%
	colorretal	22,43%
	sangue	0,67%
	outro	0,62%
	gastroesofágico	0,07%
	pulmão	0,02%
	pancreático	0,02%
	testicular	0,02%
	próstata	0,01%
	trato renal	0,01%

Figura 2. Tabela de resultados da análise da plataforma *QCancer*. A tabela demonstra haver um risco de 23.88% de que esse paciente já possua um câncer não diagnosticado de qualquer tipo. Há uma chance de 22,43% de que esse câncer seja colorretal.

Fonte: *QCancer*.⁵

Ask2me

A plataforma *Ask2me* estima o risco de desenvolvimento de câncer da idade atual do paciente até os 85 anos de acordo com determinada mutação genética apresentada. Nesse caso, o paciente apresenta mutações em *EPCAM* (*Epithelial Cell Adhesion Molecule*) e *MSH2* (*MutS Homolog 2*). Variantes patogênicas de *EPCAM* e *MSH2* são responsáveis pela Síndrome de Lynch (Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose; HNPCC) (Figura 3).⁶

Para a mutação no gene *EPCAM*, que se relaciona com o câncer colorretal, a plataforma *Ask2me* mostra que o risco de desenvolvimento de câncer colorretal aumenta progressivamente até os 85 anos, sendo que, nessa idade, o risco é de 88,8% (Figuras 4 e 5).⁶

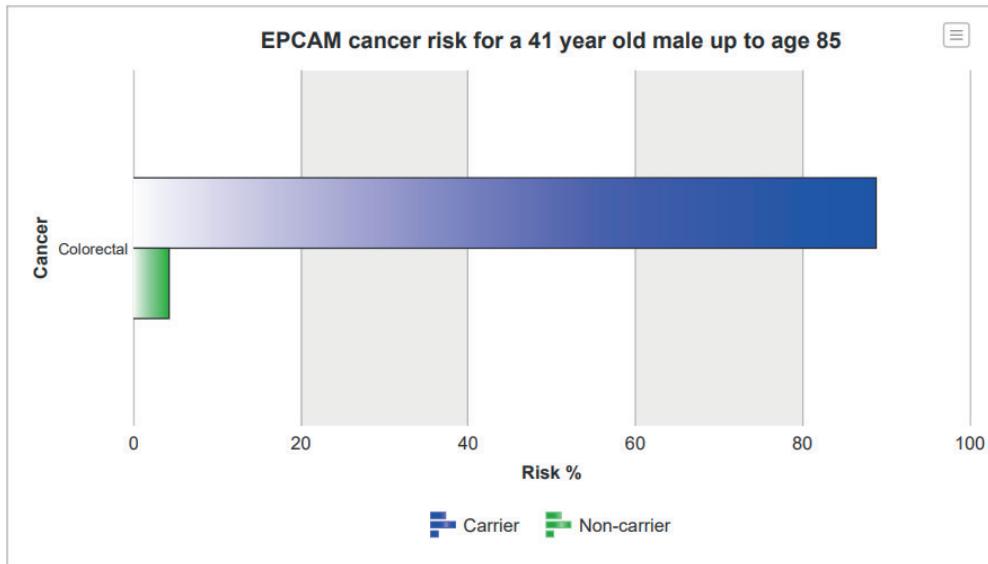


Figura 3. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *EPCAM*. A primeira linha representa o risco para portadores da mutação, enquanto a segunda linha representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores desta mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida, em comparação com indivíduos não portadores.

Fonte: Ask2me.⁶

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	15.49	0.1
51	29.73	0.3
56	43.38	0.62
61	56.29	1.02
66	67.8	1.56
71	77.35	2.23
76	83.46	2.98
81	86.91	3.72
85	88.8	4.24

Figura 4. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *EPCAM*. A primeira coluna representa o risco para portadores da mutação, enquanto a segunda coluna representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores desta mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida, em comparação com indivíduos não portadores.

Fonte: Ask2me.⁶

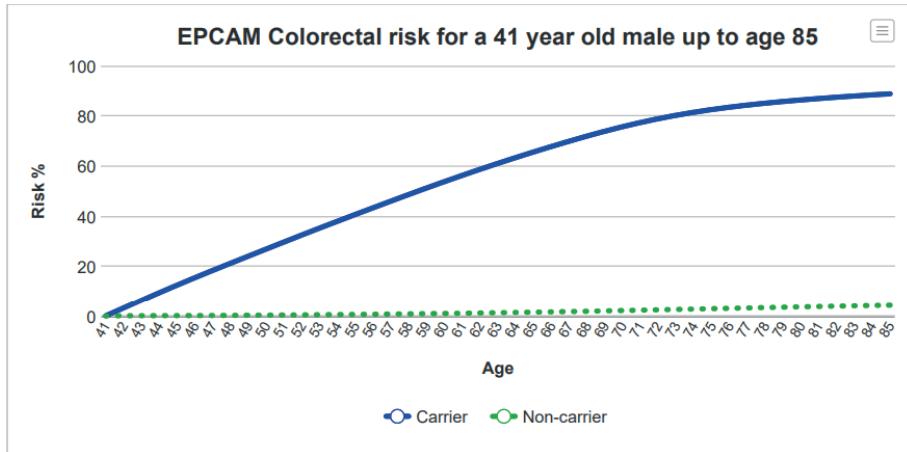


Figura 5. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *EPCAM*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores desta mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida, em comparação com indivíduos não portadores.

Fonte: Ask2me.⁶

Já para a mutação no gene *MSH2*, a plataforma considera o risco de desenvolvimento dos cânceres cerebral, colorretal, pancreático, de intestino delgado, do trato urinário superior e de bexiga urinária (Figura 6).⁶

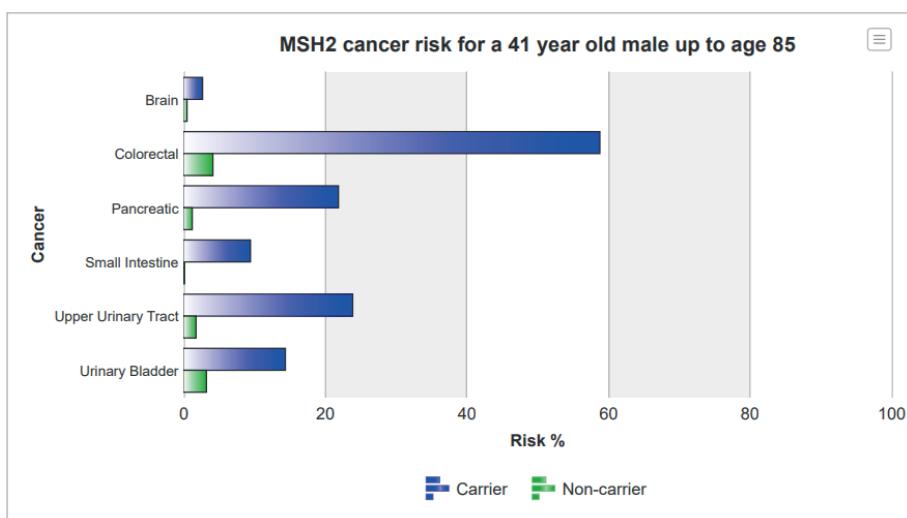


Figura 6. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer cerebral, colorretal, pancreático, de intestino delgado, do trato urinário superior e de bexiga urinária em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. As linhas azuis consideram o risco para portadores da mutação e as verdes para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento destes cânceres quando comparados a não portadores.

Fonte: Ask2me.⁶

Aos 85 anos, é demonstrado que o paciente teria 2,64% de risco de desenvolver um câncer cerebral (Figuras 7 e 8).⁶

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.03	0	0.03	0.03
51	0.07	0	0.1	0.06
56	0.16	0	0.3	0.1
61	0.34	0	0.66	0.16
66	0.62	0	1.23	0.23
71	1.06	0	2.12	0.31
76	2.07	0	3.97	0.4
81	2.59	0	4.86	0.48
85	2.64	0.53		

Figura 7. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer cerebral em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer cerebral, que se acentua com o aumento da idade.

Fonte: Ask2me.⁶

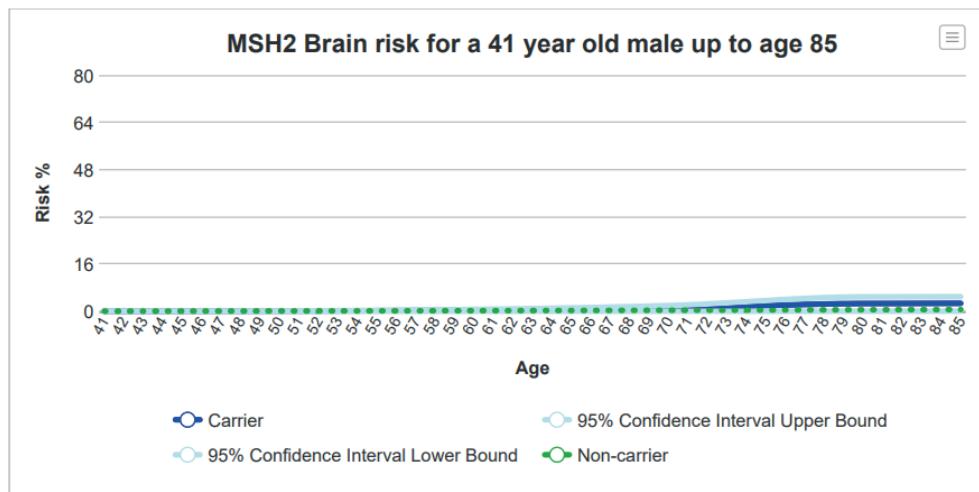


Figura 8. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer cerebral em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um leve aumento no risco de desenvolvimento de câncer cerebral, que se acentua com o aumento da idade.

Fonte: Ask2me.⁶

Para o câncer colorretal, a mutação em *MSH2* aumenta significativamente o risco de desenvolvimento desse câncer, sendo este de 58,81% aos 85 anos para um paciente de 41 anos (Figuras 9 e 10).⁶

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	7.95	0.1
51	19.04	0.3
56	28.92	0.62
61	35.1	1.02
66	40.57	1.56
71	47.28	2.23
76	53.32	2.98
81	57.16	3.72
85	58.81	4.24

Figura 9. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a segunda para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer colorretal ao envelhecer.

Fonte: Ask2me.⁶

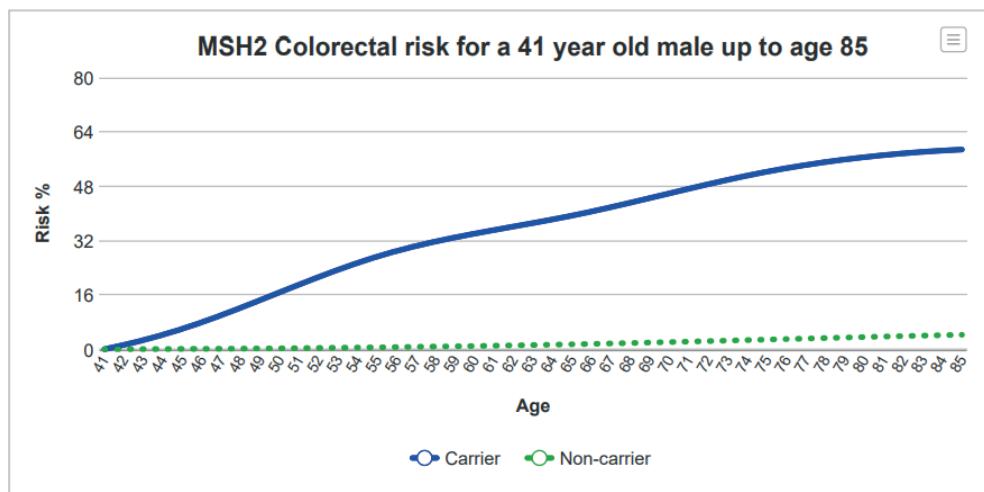


Figura 10. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer colorretal em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer colorretal, que se acentua com o aumento da idade.

Fonte: Ask2me.⁶

Para o câncer pancreático, o risco de desenvolvimento é de 21,84% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 11 e 12).⁶

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.33	0.15	0.71	0.02
51	1	0.46	2.14	0.06
56	2.28	1.06	4.85	0.13
61	4.36	2.04	9.18	0.25
66	7.34	3.47	15.21	0.42
71	11.03	5.27	22.4	0.64
76	15.11	7.29	29.96	0.89
81	19.11	9.33	37	1.16
85	21.84	1.34		

Figura 11. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer pancreático em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer pancreático ao decorrer da vida.

Fonte: Ask2me.⁶

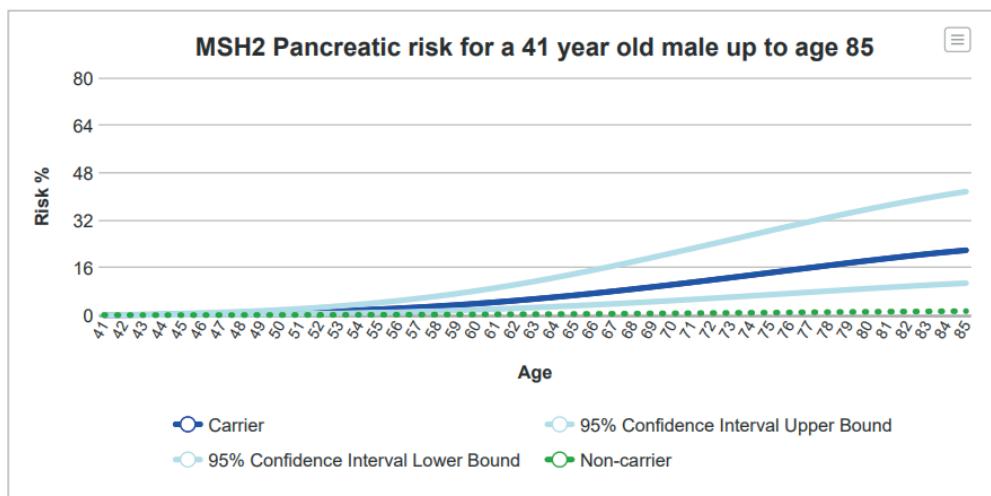


Figura 12. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer pancreático em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer pancreático.

Fonte: Ask2me.⁶

Já para o câncer de intestino delgado, o risco de desenvolvimento é de 9,51% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 13 e 14).⁶

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	0.9	0.01
51	1.97	0.02
56	3.2	0.04
61	4.56	0.06
66	5.91	0.09
71	7.11	0.13
76	8.16	0.18
81	9.04	0.22
85	9.51	0.24

Figura 13. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado.

Fonte: Ask2me.⁶

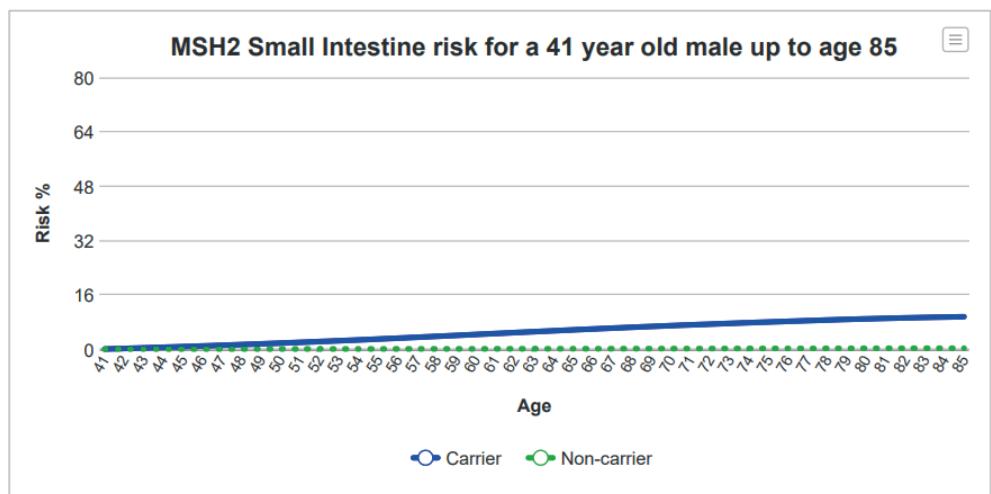


Figura 14. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado.

Fonte: Ask2me.⁶

Foi demonstrado, também, que o risco de desenvolvimento de câncer do trato urinário superior é de 24,02% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 15 e 16).⁶

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	1.14	0.11	2.28	0.07
51	3.77	1.44	6.26	0.17
56	7.62	3.93	11.43	0.32
61	11.94	6.87	17.06	0.52
66	15.85	9.49	22.25	0.78
71	19.17	11.65	26.73	1.11
76	21.79	13.38	30.27	1.42
81	23.49	14.51	32.55	1.7
85	24.02	1.86		

Figura 15. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário superior em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário.

Fonte: Ask2me.⁶

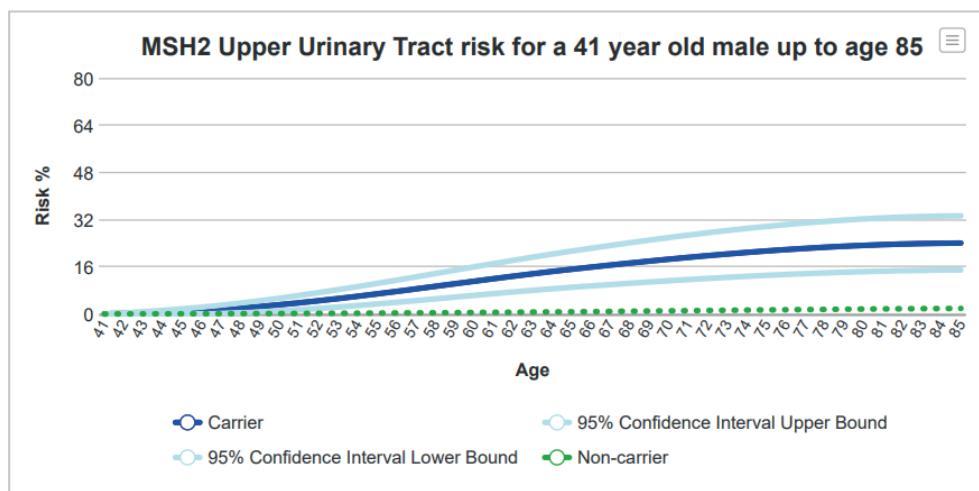


Figura 16. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário superior em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de trato urinário.

Fonte: Ask2me.⁶

E, por fim, demonstra-se que o risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária é de 14,38% aos 85 anos para um paciente de 41 anos com mutação em *MSH2* (Figuras 17 e 18).⁶

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.42	0.03	1.28	0.03
51	1.84	0.08	3.84	0.08
56	3.81	0.25	6.96	0.19
61	5.88	0.96	10.05	0.39
66	7.98	2.06	13.11	0.72
71	10.08	3.31	16.21	1.24
76	11.98	4.58	19.05	1.89
81	13.52	5.69	21.3	2.64
85	14.38	3.19		

Figura 17. Tabela com risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A primeira coluna considera o risco para portadores da mutação e a última para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária.

Fonte: Ask2me.⁶

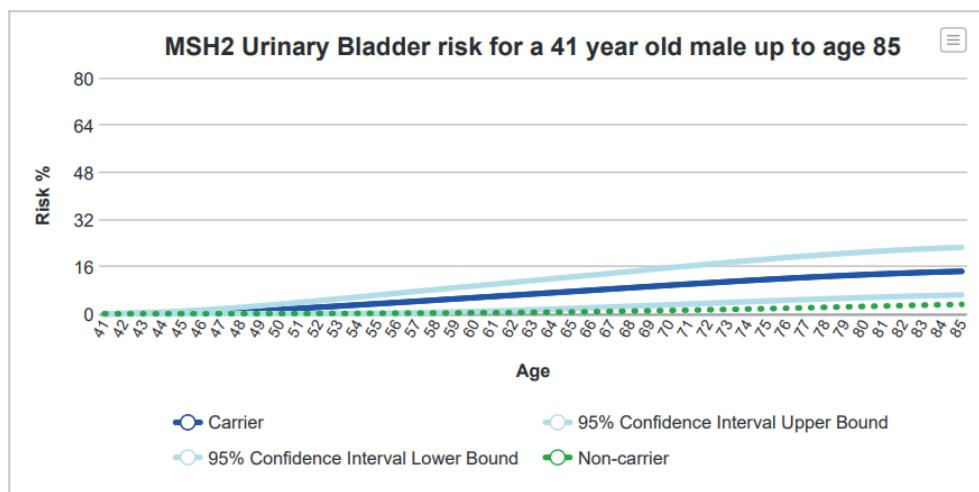


Figura 18. Gráfico com risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária em um homem de 41 anos até os 85 anos com base na mutação do gene *MSH2*. A linha azul representa o risco para portadores da mutação, enquanto a linha verde representa o risco para indivíduos não portadores. Observa-se que os portadores da mutação apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de bexiga urinária.

Fonte: Ask2me.⁶

Cancer Risk Assessment Tools

Na tabela do câncer colorretal, o paciente apresenta um Valor Preditivo Positivo (VPP) de 4,7%, com sintomas de anemia grave e perda de peso. Um VPP de 4,7% representa um risco intermediário, sendo que isso significa que o risco de desenvolvimento de câncer colorretal para esse paciente é 10 vezes o normal da população (Figura 19).⁷

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of Weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal rectal exam	Haemoglobin 10–13 g dL ⁻¹	Haemoglobin <10 g dL ⁻¹	
0.42 0.3, 0.5	0.94 0.7, 1.1	2.4 1.9, 3.2	1.2 0.9, 1.6	1.1 0.9, 1.3	1.1 0.8, 1.5	1.5 1.0, 2.2	0.97 0.8, 1.3	2.3 1.6, 3.1	PPV as a single symptom
0.81 0.5, 1.3	1.1 0.6, 1.8	2.4 1.4, 4.4	3.0 1.7, 5.4	1.5 1.0, 2.2	1.7 0.9, 3.4	2.6	1.2 0.6, 2.7	2.6	Constipation
		1.5 1.0, 2.2	3.4 2.1, 6.0	3.1 1.8, 5.5	1.9 1.4, 2.7	2.4 1.3, 4.8	11	2.2 1.2, 4.3	Diarrhoea
		6.8	4.7	3.1 1.9, 5.3	4.5	8.5	3.6	3.2	Rectal bleeding
			1.4 0.8, 2.6	3.4 2.1, 6.0	6.4	7.4	1.3 0.7, 2.6	4.7	Loss of weight
				3.0 1.8, 5.2	1.4 0.3, 2.2	3.3	2.2 1.1, 4.5	6.9	Abdominal pain
					1.7 0.8, 3.7	5.8	2.7	>10	Abdominal tenderness

Figura 19. Tabela para estimativa do desenvolvimento de câncer colorretal. A tabela indica o risco de desenvolvimento de câncer colorretal com base na combinação dos sintomas apresentados pelo paciente e em um VPP, demonstrando que a associação de sintomas mais graves, como concentração de hemoglobina menor que 10 g/dL e sensibilidade abdominal, estão ligadas a um maior risco de desenvolvimento desse câncer.

Fonte: Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters T. *Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. British Journal of Cancer.*⁷

INVITAE

Através do heredograma realizado pela plataforma INVITAE, pode-se visualizar o histórico familiar do paciente. O paciente, V.S., de 41 anos, apresenta mutações em *EPCAM* e *MSH2* e possui um filho hígido. A irmã, de 40 anos, possui hipotireoidismo e o pai, de 68 anos, é diagnosticado com diabetes mellitus. Em relação ao histórico familiar de câncer, observa-se que a mãe do paciente faleceu aos 54 anos por complicações do câncer de endométrio, enquanto o tio materno é portador da síndrome de Lynch, também com mutações em *EPCAM* e *MSH2*, além de ter realizado uma gastrectomia total (Figura 1).⁴

DISCUSSÃO

No Brasil, o câncer de cólon e reto ocupa a terceira posição dentre os mais frequentes, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. As maiores incidências para homens e mulheres estão na região Sudeste. Espera-se que surjam 45630 novos casos de câncer colorretal anualmente de 2023 a 2025, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes. Mundialmente, em 2020, o câncer de cólon e reto foi o terceiro tumor mais incidente (10%), com mais de 1,9 milhão de novos casos. Além dos fatores de risco comportamentais, como consumo regular de álcool e tabaco e baixo consumo de fibras, componentes genéticos ou hereditários são relevantes como causa dessa enfermidade.¹

Cerca de 20% dos cânceres colorretais estão associados às síndromes de predisposição hereditária.⁵ As alterações genéticas bem delimitadas representam menos de 5% de toda etiologia, a Síndrome de Lynch (frequência alélica de 1:350 a 1:1.700) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) (frequência alélica de 1:10.000) são as formas mais comuns. Ambas são desordens autossômicas dominantes, sendo a primeira associada a alterações nos genes de reparo por *mismatch* e a segunda a sequência típica adenoma-carcinoma.⁸

A PAF foi a primeira síndrome a ser bem descrita. Posteriormente, a notificação de câncer colorretal sem a polipose acentuada foi nominada “*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*” (HNPCC), ou “câncer colorretal hereditário sem polipose”. A partir de observações clínicas, a HNPCC relacionada com tumores cerebrais foi denominada síndrome de Turcot; já quando relacionada a neoplasias sebáceas e queratoacantomas, síndrome de Muir-Torre. A identificação dos mecanismos moleculares das três síndromes constatou que as duas últimas também são devido a alterações nos genes de reparo por *mismatch*, tornando-as parte do espectro clínico da síndrome de Lynch.⁹

A Síndrome de Lynch é causada por alterações na linhagem germinativa dos genes de reparo por *mismatch*, sendo *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* os mais comuns. Apesar de *EPCAM* (molécula de adesão epitelial) não ser um gene de reparo, sua proximidade física faz com que rearranjos genómicos provoquem o silenciamento por hipermetilação de *MSH2* nos tecidos em que é expresso. Além do câncer colorretal, a síndrome aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de endométrio, ovário, estômago, trato urinário, pâncreas, trato biliar e neoplasias sebáceas da pele.^{10,11}

Os genes de reparo por *mismatch* têm a função de manter a estabilidade genômica a partir da correção de erros de base única, inserção e exclusão que ocorrerem durante a replicação do DNA. Seu funcionamento inadequado provoca instabilidade de microssatélites, característico dos tumores da Síndrome de Lynch e aproximadamente 15% dos tumores esporádicos. Assim, os indivíduos afetados são portadores de um alelo não funcionante desses genes e, se o segundo é perdido/danificado, a célula perde parte da sua capacidade de correção durante a replicação, favorecendo o desenvolvimento de tumores.¹⁰

Conforme o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o protocolo para investigação e para síndrome de Lynch é (Figura 20):¹²

Critérios para avaliação da Síndrome de Lynch (LS), com base no histórico pessoal ou familiar de câncer

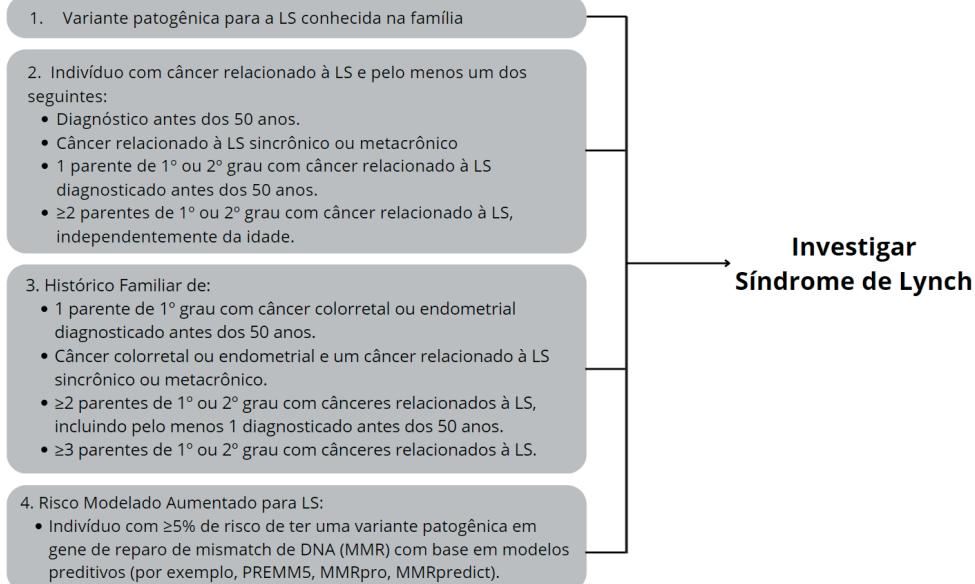


Figura 20. Critérios para avaliação da Síndrome de Lynch conforme o NCCN.

Fonte: NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN Guidelines®).¹²

O diagnóstico direcionado para Síndrome de Lynch baseia-se em critérios clínicos ou estudos laboratoriais, que ainda são de acesso limitado no Brasil e no mundo.⁵ O primeiro protocolo data de 1991, chamado de critérios de Amsterdã I. Ele foi atualizado em 1999 com o reconhecimento das manifestações extracolônicas da síndrome, chamando-se então critérios de Amsterdã II. Apesar de serem utilizados clinicamente, ambos foram desenvolvidos como critérios de pesquisa, com ênfase na especificidade e não na sensibilidade (Figuras 21 e 22).⁹

1. Três ou mais familiares com CCR histologicamente confirmado, sendo um deles parente de 1º grau dos outros dois.
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas.
3. Pelo menos um dos CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar (PAF) do cólon.

Figura 21. Critérios de Amsterdã I, também conhecidos como “regra 3-2-1”.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.¹⁰

1. Três ou mais familiares com um tumor do espectro da SL histologicamente confirmado (CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal), sendo um deles parente de 1º grau dos outros dois.
2. Pelo menos duas gerações sucessivas afetadas.
3. Pelo menos um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de PAF do cólon.

Figura 22. Critérios de Amsterdã II, com adição de câncer extracolônico.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.¹⁰

O National Cancer Institute (NCI), em 1997, incluiu mais pré-requisitos, chamados agora de critérios de Bethesda. Em 2002 foi realizada uma revisão, na qual a necessidade de preencher os critérios de Amsterdã foi removida, assim como a necessidade de diagnóstico de adenoma de cólon antes dos 40 anos. Apesar da aplicabilidade dos questionários clínicos, ¼ dos pacientes são perdidos por esse método de diagnóstico, além disso, a sua multiplicidade provoca conflitos na escolha de qual utilizar (Figuras 23 e 24).¹⁰

1. Indivíduos pertencentes a famílias que preenchem os critérios de Amsterdã.
2. Indivíduos com dois tumores do espectro da SL, incluindo CCR sincrônicos e metacrônicos ou tumores extracolônicos associados.
3. Indivíduos com CCR e um parente de 1º grau com CCR e/ou tumor extracolônico associado à SL e/ou adenoma do cólon, um dos tumores diagnosticados antes dos 45 anos e o adenoma antes dos 40.
4. Indivíduos com CCR diagnosticado antes dos 45 anos.
5. Indivíduos com CCR do cólon direito, com padrão indiferenciado (sólido/cribriforme) na histologia, diagnosticado antes dos 45 anos.
6. Indivíduos com CCR com células em anel de sinete (>50%) diagnosticado antes dos 45 anos.
7. Adenomas do cólon diagnosticados antes dos 40 anos.

Figura 23. Critérios de Bethesda.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.¹⁰

1. Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
2. Indivíduos com CCR sincrônicos ou metacrônicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL, independente da idade.
3. Indivíduos com CCR com características histológicas de instabilidade de alto grau (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em lael de sinetel ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos.
4. Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1º grau com um tumor do espectro da SL, sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
5. Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de 1º ou 2º grau com tumores do espectro da SL, independente da idade.

Figura 24. Critérios de Bethesda revisados.

Fonte: Estudo das mutações germinativas nos genes de reparo e *EPCAM* em pacientes com suspeita Síndrome de Lynch.¹⁰

O diagnóstico por testes moleculares pode ser dado pelo estudo de microssatélites, no qual se observa o tamanho dessas regiões, já que por defeitos de reparação, ela é menor nos tumores quando comparados ao tecido regular. Ou pelo método imunohistoquímico, a fim de avaliar a perda da expressão das proteínas de reparo do DNA associados à síndrome. É possível ainda realizar o sequenciamento genético para as regiões codificantes dos genes associados.¹⁰

A realização de testes genéticos para o diagnóstico aborda a necessidade de uma equipe de aconselhamento genético, preparada para discutir tópicos ligados a esse tipo de doença, já que o processo e o resultado podem gerar sentimentos além de ansiedade e angústia. Dessa forma, o câncer ainda é visto pela sociedade como uma enfermidade temida e estigmatizada, apesar da esperança atual de tratamento e cura. Para o portador da síndrome de Lynch, a condição pode provocar ainda a culpa de transmitir doença para sua família. Seu estado também pode ser afetado pelo desconforto e constrangimento aos exames de rastreio, dificultando a prevenção.^{9, 10}

Os custos inerentes à doença configuraram outra dificuldade para os portadores desde o diagnóstico. Dessa forma, a dependência do sistema público, em função do longo tempo de espera por certos tipos de atendimento, pode ser deletéria, assim como dos planos de saúde particulares, que podem não querer arcar com determinados exames. Há ainda possíveis dificuldades de inserção no mercado de trabalho, já que além dos custos com seguro de saúde, indivíduos com a síndrome podem precisar de licenças médicas frequentes. Por fim, há o estigma pelo desconhecimento da doença.^{9, 10}

O quadro a seguir resume vantagens e desvantagens relacionadas aos diferentes métodos de identificação.¹¹

Estratégia de diagnóstico	Vantagens	Desvantagens
História Clínica (baseada nos critérios de Amsterdã e Bethesda)	Barato, pode ser usado por indivíduos com ou sem histórico de câncer	Baixa sensibilidade, uso inconsistente, difícil de relembrar os critérios
Teste do tumor por instabilidade de microssatélite e/ou imuno-histoquímica das proteínas de reparo	Custo-benefício, altamente sensível para pacientes com câncer colorretal e endometrial na busca por Lynch	Não pode ser usado por indivíduos sem histórico de câncer, sensibilidade/especificidade mal definida para cânceres/tumores além do endometrial ou o colorretal, de resultados variáveis
Modelos clínicos de predição	Custo-benefício, pode ser usado por indivíduos com ou sem histórico de câncer	Modelos não consideram os resultados dos testes moleculares, desempenho abaixo do normal em populações de pacientes com câncer de endométrio

Quadro 1. Atributos dos níveis de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Fonte: adaptação de *Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes*.¹³

Ainda que o paciente do caso não se encaixe nos quatro critérios apresentados, os testes preditivos apresentados nos resultados já indicam a possibilidade da Síndrome de Lynch. A proposta central da plataforma *QCancer* concentra-se na análise da sintomatologia do paciente. Nesse contexto, foram inseridas na plataforma informações específicas sobre o paciente em análise, tais como idade, *status* de não fumante, consumo diário de mais de 3 unidades de álcool, histórico familiar de câncer gastrointestinal, ocorrência de perda de peso não intencional, sangramento retal, mudanças nos hábitos intestinais, presença de anemia, bem como dados relacionados à altura e ao peso do indivíduo.⁵

Enquanto isso, a plataforma *Ask2me* estima o desenvolvimento de câncer com base nas mutações apresentadas, ou seja, considera aspectos moleculares, fornecendo maior precisão ao diagnóstico.⁶ Por fim, as *Risk Assessment Tools* (RATs) são baseadas em algoritmos que estimam o risco de um paciente ter um câncer não diagnosticado, expresso como o VPP, com base em seus sintomas atuais. A ferramenta inclui uma série de tabelas para 15 tipos de câncer, codificadas por cores para representar faixas de VPP, em que menor que 1% é representado por branco, entre 1 e 2% por amarelo, entre 2 e 5% por laranja e maior que 5% por vermelho.¹⁴

A fim de comprovar a presença da anomalia no paciente avaliado, o indicado pelo NCCN é a análise dos genes associados à doença por meio de um painel genético para a síndrome e para outras mutações associadas ao câncer colorretal. Ainda, o NCCN recomenda a testagem do filho do probando, já que há presença de variantes patogênicas de Lynch na família (tio).¹²

Dentre os hábitos de vida associados ao câncer colorretal estão: comer alimentos altamente processados, especialmente carne vermelha, tabagismo, consumo de álcool

excessivo e não praticar exercícios físicos. Ser do sexo masculino, diabete, obesidade, doença inflamatória intestinal e histórico familiar de câncer também são relacionados.^{8, 11, 15} Conforme o NCCN, há três níveis de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal: médio, aumentado e alto (Quadro 2).¹²

Risco	Determinantes	Conduta
Médio	A partir de 45 anos e ausência de outros fatores de risco importantes	Rastreio (visual ou com base nas fezes) indicado entre 45 e 75 anos, com variações até os 86*
Aumentado	Família biológica com histórico de câncer colorretal ou pólipos pré-câncer avançados	Rastreio iniciado antes dos 40 anos* e remoção de pólipos
	Paciente com câncer colorretal ou pólipos que aumentam o risco de câncer	
	Paciente com doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa ou colite por doença de Crohn)	
Alto	Paciente com Síndrome de Lynch ou Síndromes de polipose (PAF clássica ou atenuada)	Rastreio a partir de 20 – 25 anos*

*Nota-se que o rastreio também segue espaçamentos conforme cada caso.

Quadro 2. Atributos dos níveis de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Fonte: adaptação de *NCCN Guidelines for Patients*.¹²

O paciente relatado deveria ter sido acompanhado desde os 20 anos. Apesar da mãe não ter sido diagnosticada com Lynch, a presença do tio com linhagem patogênica e o tipo de câncer associado a sua morte (endométrio) já indicam a necessidade de maior atenção ao caso. Dessa forma, indica-se a testagem de seu filho, que está na idade de início de rastreio de câncer de cólon. Para ele, a primeira colonoscopia deve ser feita entre 20 e 25 anos, com repetição a cada 1-3 anos caso nada seja encontrado. A presença de adenomas ou adenocarcinomas modifica essa conduta.¹²

Em relação aos portadores da Síndrome de Lynch, o rastreio precoce é necessário a fim de reduzir morbidade e mortalidade, já que a doença progride de forma mais rápida nesses casos. Em relação ao câncer de endométrio, as pacientes reconhecem usualmente os sintomas associados, como sangramento anormal e dor. Não há evidências significativas para a recomendação de biópsias endometriais como rastreio, assim como não há para os outros cânceres presentes na síndrome.⁹

O estadiamento dos tumores é dado conforme a classificação TNM: profundidade de invasão local (T), comprometimento dos linfonodos (N) e presença de metástase distantes (M). A determinação desses parâmetros é conforme a histopatologia da lesão identificada via colonoscopia. Essa classificação é válida para orientação e prognóstico conforme o *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (Figura 25).⁸

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1/T2	N0	M0
Stage II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any	N+	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
T1		N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
T2-T3		N2a	M0
T1-T2		N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
T3-T4a		N2b	M0
T4b		N1-N2	M0
Stage IV	Any	Any	M+
IVA	Any	Any	M1a
IVB	Any	Any	M1b

Figura 25. Estadiamento dos tumores colorretais conforme a classificação TNM.

Fonte: Brenner H, Kloost M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet. *Stage* — estágio; *Any* — qualquer.⁸

O desenvolvimento de tumores colorretais demanda remoção cirúrgica. As opções de tratamento envolvem equipes multidisciplinares, associadas positivamente com uma taxa reduzida de margens de ressecção circunferencial para pacientes com câncer de cólon e de cirurgia de metástase para pacientes com doença em estágio IV.⁸

O tratamento cirúrgico padrão para o câncer retal é a excisão total do mesorreto, que remove o reto juntamente com o mesorreto ao redor e o envelope circundante, a fascia mesorretal. Esse procedimento é importante porque leva consigo a maioria dos linfonodos e depósitos tumorais relacionados. Em relação ao câncer de cólon, a extensão da cirurgia é predeterminada pela localização do tumor e pelos vasos de irrigação. Do mesmo modo, o tumor e os vasos linfáticos associados são removidos. Dentre as técnicas operatórias, a cirurgia aberta deixou de ser a única viável. A ressecção laparoscópica atingiu resultados a longo prazo idênticos aos da primeira, além de melhorias em relação à necessidade de transfusões de sangue, ao retorno da motilidade intestinal, e ao tempo de internação hospitalar.⁸

O tratamento neoadjuvante (realizado antes da cirurgia, visando reduzir a lesão) é indicado com clareza apenas para pacientes com a doença em estágio III. A excisão mesorretal já provocou taxas de recidivas reduzidas. A duração do tratamento também é dada conforme os estágios. A quimioterapia é recomendada para todos os pacientes com câncer de cólon em estágio III, dado que o risco de recorrência está entre 15% e

50%. O regime mais comum contém fluorouracil, sendo a capecitabina uma alternativa. Recomenda-se o fluoruracil para estágio II apenas com alto risco de recidiva. Em relação às metástases, as ressecáveis no fígado e no pulmão são submetidas à cirurgia. As irressecáveis são tratadas com quimioterapia paliativa.⁸

Com base nos resultados, o paciente do caso deve fazer uma colonoscopia para identificação, avaliação da lesão e determinação da conduta cirúrgica. Caso seja identificado adenoma, os pólipos devem ser removidos pela via endoscópica com colonoscopias de acompanhamento a cada 1-2 anos. Se o caso enquadrar-se em adenocarcinoma, o provável, avalia-se a remoção do órgão segmentar ou estendida, conforme o cenário e os fatores de risco. Se o cólon e o reto forem mantidos, o mesmo acompanhamento a cada 1-2 anos via colonoscopia deve ser feito.¹²

CONCLUSÃO

A Síndrome de Lynch, uma condição hereditária que aumenta o risco de diversos tipos de câncer, destaca-se como um desafio para a saúde pública. À medida que o câncer colorretal se posiciona como o terceiro mais frequente no Brasil, a compreensão aprofundada da síndrome torna-se crucial, visto que esse é um dos principais tumores associados às suas mutações. À luz dessa compreensão, a detecção precoce dessas variantes patogênicas nos genes de reparo de pareamento de DNA revela-se estratégica para melhores prognósticos, dado o potencial maligno dessas anomalias genéticas.

A identificação precoce dos portadores da doença é essencial para a implementação de estratégias de prevenção, rastreamento e tratamento. No caso apresentado, embora não seja possível afirmar que o paciente seja portador de uma síndrome genética, há indicação para a montagem de um painel genético para investigação de Síndrome de Lynch e para outras doenças associadas ao câncer colorretal de caráter hereditário. Os desafios associados ao diagnóstico, incluindo critérios clínicos e estudos laboratoriais de acesso limitado, destacam a necessidade de avanços na disponibilidade e na acessibilidade de métodos de identificação.

As plataformas digitais apresentadas ao longo do texto representam um avanço significativo no campo da medicina preventiva, oferecendo uma abordagem acessível e conveniente para identificar potenciais riscos de desenvolvimento de câncer. Nesse sentido, ao combinar informações sobre sintomatologia, características individuais dos pacientes e história familiar, essas ferramentas possibilitam que indivíduos, em conjunto a profissionais de saúde, tomem medidas proativas em relação à sua saúde com acompanhamento médico adequado.

Em última análise, uma compreensão aprofundada da Síndrome de Lynch, aliada a esforços coordenados de prevenção, detecção e tratamento precoce, pode contribuir significativamente para a redução das taxas de mortalidade relacionadas ao câncer

colorretal e outras malignidades associadas. A busca contínua por avanços científicos, a melhoria na acessibilidade aos testes genéticos e a prestação abrangente de suporte aos pacientes são fundamentais para enfrentar esse desafio complexo.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesse envolvidos neste trabalho.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
2. Boland CR, Lynch HT. The History of Lynch Syndrome. *Familial Cancer*. 2013 Apr 2;125:145–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10689-013-9637-8>
3. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073952/>
4. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
5. QCancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
7. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2005 Aug;93(4):399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16106247/>
8. Brenner H, Kloost M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2014;383(9927):1490–502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225001>
9. Cohen S, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *The Application of Clinical Genetics*. 2014 Jul;147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161364/>
10. Marques A. Estudo Das Mutações Germinativas Nos Genes De Reparo E Epcam Em Pacientes Com Suspeita Síndrome De Lynch. 2018 Jan 29; Available from: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/52998>
11. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Familial Cancer*. 2019 Jan 9;18(2):211–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627969/>

12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal [Internet]. Nccn.org. 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
13. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 Feb 27;68(3):217–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485237/>
14. Cancer decision support tools overview [Internet]. Cancer Research UK. 2016. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0

CAPÍTULO 4

CÂNCER COLORRETAL: INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROMES ASSOCIADAS, DIAGNÓSTICO PRECOCE E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA EM UM ESTUDO DE CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/02/2024

Kaio Castoldi Alves

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

Isabela de Abreu Barbosa

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

Matheus Schinzel Reis

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

Vinicio Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O Câncer de Colorretal é o terceiro com maior número de casos anuais, podendo ocorrer de forma esporádica ou por mutações de determinados genes. **RELATO DE CASO:** Homem, 36 anos, relata mudança no trânsito intestinal, constipação, dor abdominal e fezes escurecidas. Histórico familiar de Câncer de Colorretal. Mutação

em *MSH2* e *MSH6*. **RESULTADOS:** Paciente apresenta 60% chance de desenvolver câncer até os 85 anos devido mutação de *MSH2* e cerca de 40% por causa da mutação de *MSH6*. **DISCUSSÃO:** Exploração de diversas características do Câncer Colorretal, como fatores desencadeantes, sintomas, principais síndromes atreladas e métodos de testagem e acompanhamento familiar. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce de uma mutação genética é essencial para um melhor prognóstico, sendo o aconselhamento genético vital para auxiliar as famílias nesse processo.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Colorretal 1. Genética 2. Testes 3. *MSH2* 4. *MSH6* 5.

COLORECTAL CANCER: INVESTIGATION OF ASSOCIATED SYNDROMES, EARLY DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC INTERVENTION IN A CLINICAL CASE STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal Cancer has the third highest number of annual cases and can occur either sporadically or due to mutation in certain genes. **CASE REPORT:** 36 year old man, reports changes in intestinal transit, constipation, abdominal pain and dark stool. Family history of colorectal cancer. Mutation in *MSH2* and *MSH6*. **RESULTS:** The patient has a 60% chance of developing cancer by the age of 85 due to mutation in the *MSH2* gene and around 40% due to mutation in the *MSH6* gene. **DISCUSSION:** Exploration of various characteristics of Colorectal Cancer, such as triggering factors, symptoms, main linked syndromes and testing methods and family monitoring. **CONCLUSION:** Early diagnosis of genetic mutations is essential for a better prognosis and genetic counseling is vital to help families in this process.

KEYWORDS: Colorectal Cancer 1. Genetics 2. Tests 3. *MSH2* 4. *MSH6* 5.

INTRODUÇÃO

O Câncer Colorretal (CCR) é considerado comum, sendo o terceiro em número de novos casos anuais - em homens ocupa a terceira posição e, em mulheres, a segunda posição no ranking de incidência anual, possuindo uma alta taxa de mortalidade.¹ Grande parte dos casos de CCR são do tipo esporádicos, todavia, um pequeno grupo decorre de mutações de genes como *MSH2* e *MSH6*.² Nesse sentido, a taxa de incidência de CCR cresce de acordo com o envelhecimento, aumentando drasticamente a partir dos 50 anos.^{3,4} Dessa forma, torna-se fundamental realizar exames genéticos e elaborar um método personalizado para cada pessoa, com o objetivo não apenas de preservar sua saúde, mas também de identificar eventuais ocorrências na família caso seja constatada qualquer síndrome de origem genética.

RELATO DE CASO

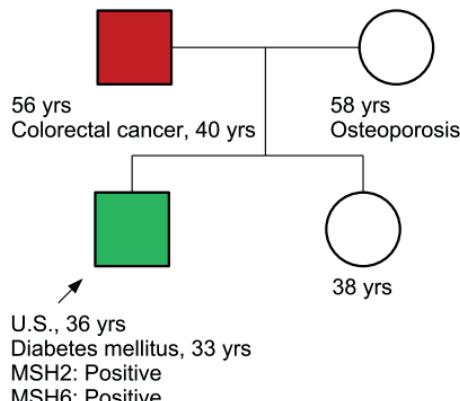
U.S, homem, 36 anos, negro, medindo 1,76m e pesando 68kg. Relata mudança de trânsito intestinal há 6 meses, com constipação (5 dias sem evacuar), dor abdominal e fezes escurecidas. Afirma que realiza colonoscopias a cada 2 anos, desde os 30 anos,

após seu pai, 56 anos, ter sido diagnosticado com câncer colorretal aos 40 anos. No último exame, foram encontrados múltiplos pólipos difusamente, os quais evidenciaram mutações em *MSH2* e *MSH6*. Informa que possui diagnóstico de Diabetes Mellitus há 3 anos, em uso regular da medicação e atividade física diária. Nega demais comorbidades e desconhece outros familiares com câncer. No entanto, afirma que sua mãe, 58 anos, faz tratamento para osteoporose desde os 56 anos, e sua irmã, 38 anos, é hígida. Não possui cônjuge ou filhos.

RESULTADOS

Através do relato de caso do paciente U.S. formulou-se o heredograma familiar do paciente (Figura 1), além da avaliação do risco que o paciente apresenta de desenvolver câncer, por meio de diferentes plataformas, sendo descrito o risco de desenvolvimento de diversos cânceres até os 85 anos mediante a mutação nos genes *MSH2* e *MSH6*, em que o Câncer Colorretal (CCR) aparece como o mais comum (Figuras 3 e 4).^{15,13}

A plataforma Ask2Me apresenta como de quase 0 a possibilidade de desenvolvimento de CCR na idade do paciente (Figuras 5 e 6). Todavia, essa ferramenta não se atenta a fatores que podem influenciar o surgimento do câncer ou não. Desta forma, através da utilização complementar do QCancer (Figura 2) e do RiskAssessment Tool (Figura 7), pode-se analisar a probabilidade da presença ou da ausência de sintomas associados à presença de câncer. Com tais plataformas, foi possível avaliar a relação entre os sintomas e os dados apresentados no relato de caso com o desenvolvimento de CCR. Portanto, a partir dessas probabilidades é possível traçar um melhor plano para o paciente em prol da sua qualidade de vida.^{13,14,16}



LEGEND

- Diabetes mellitus
- Colorectal cancer

Figura 1. Heredograma do paciente U.S. elaborado de acordo com o relato de caso. O probando tem 36 anos, diagnosticado com diabetes *mellitus* aos 33 anos e apresenta mutação nos genes *MSH2* e *MSH6*. Há presença de histórico familiar de câncer de colorretal, sendo desenvolvido pelo pai aos 40 anos. A mãe de U.S. possui 58 anos e foi diagnosticada com osteoporose.

Fonte: Plataforma *Family History Tool - INVITAE*.¹⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		96.2%
Any cancer		3.8%
	colorectal	3.35%
	other	0.32%
	pancreatic	0.05%
	blood	0.04%
	testicular	0.02%
	gastro-oesophageal	0.01%
	renal tract	0.01%
	lung	0%
	prostate	0%

Figura 2. Quadro de susceptibilidade do paciente U.S. ao desenvolvimento do câncer colorretal e outras neoplasias com relação às mutações encontradas. O resultado mostra que há uma chance de 96,2% de não ter câncer e 3,8% de desenvolver o câncer, sendo eles: colorretal, pancreático, leucemia, testicular, gastroesofágico, renal, pulmão e de próstata.

Fonte: Plataforma *QCancer*.¹⁴

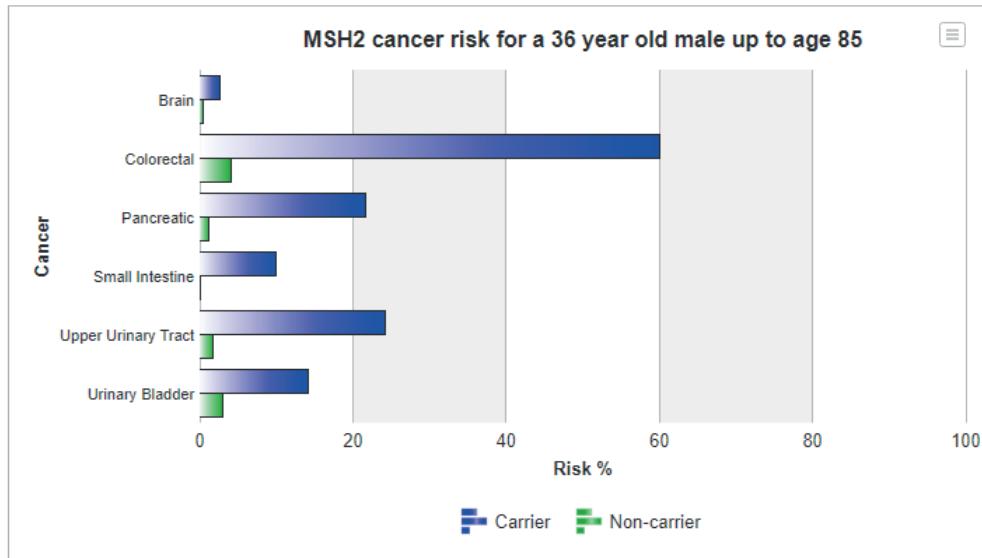


Figura 3. Gráfico representando a probabilidade de desenvolver diversos tipos de câncer até os 85 anos em um indivíduo de 25 anos que possui (linha azul) ou não possui (linha verde) a variante patogênica MSH2. A partir da análise, percebe-se o aumento da probabilidade de desenvolvimento de todos os tipos de câncer apresentados mediante a presença da mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹³

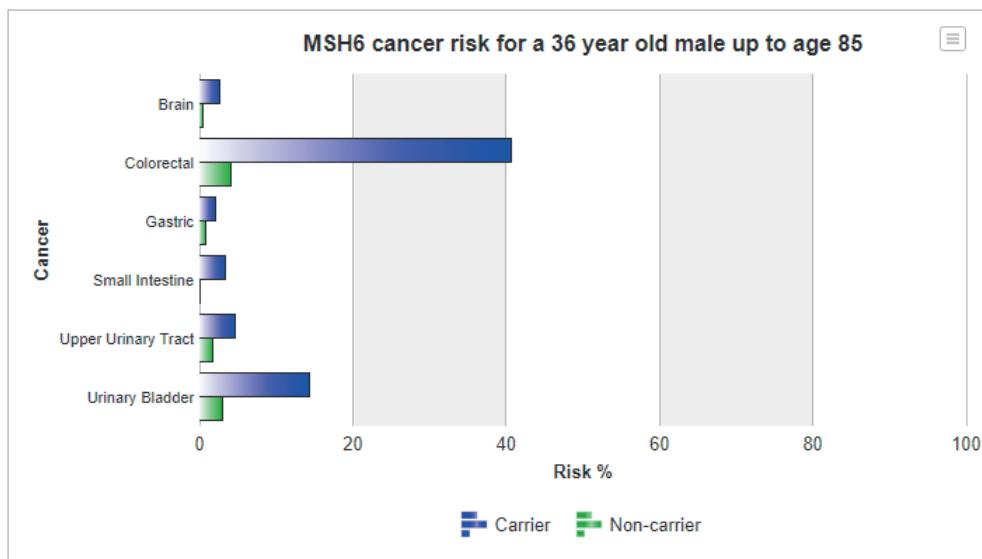


Figura 4. Gráfico representando a probabilidade de desenvolver diversos tipos de câncer até os 85 anos em um indivíduo de 25 anos que possui (linha azul) ou não possui (linha verde) a variante patogênica MSH6. A partir da análise, percebe-se o aumento da probabilidade de desenvolvimento de todos os tipos de câncer apresentados mediante a presença da mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹³

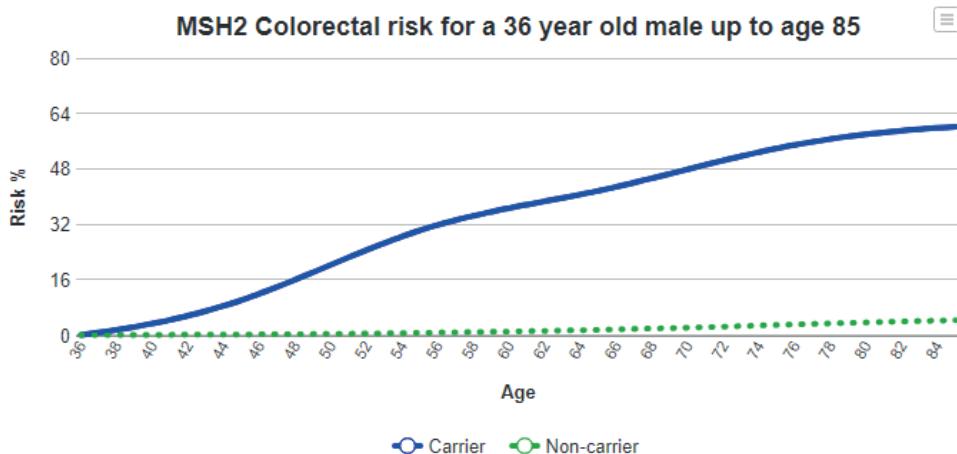


Figura 5. Gráfico que representa o aumento do risco de um homem desenvolver câncer colorretal ao longo dos anos devido à presença da mutação no gene *MSH2*, em comparação com um indivíduo do mesmo sexo e idade que não possui essa mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹³

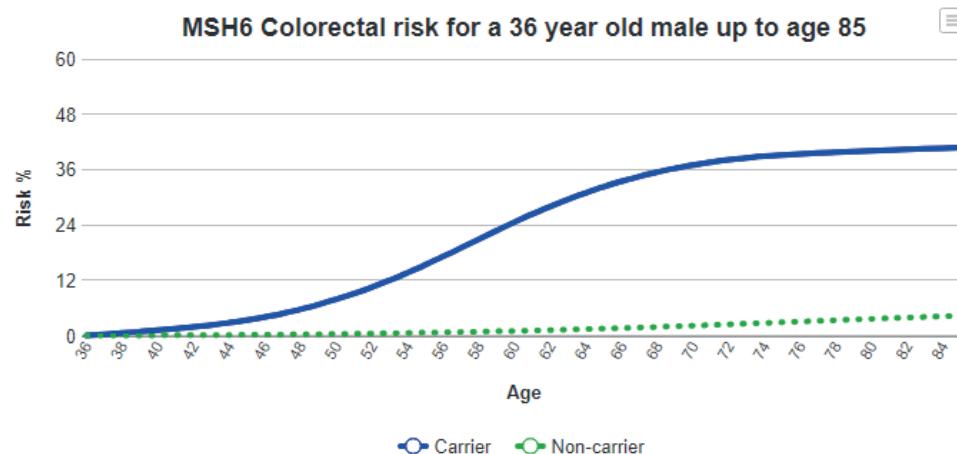


Figura 6. Gráfico que representa o aumento do risco de um homem desenvolver câncer colorretal ao longo dos anos devido à presença da mutação no gene *MSH6*, em comparação com um indivíduo do mesmo sexo e idade que não possui essa mutação.

Fonte: Plataforma Ask2Me.¹³

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal stool	Hemoglobin (0 - 13 g/dl)	Hemoglobin (g/dl)	
0.42	0.94	2.4	1.2	1.1	1.1	1.5	0.97	2.3	PPV as a single symptom
0.3,	0.7,	1.9,	0.9,	0.9,	0.8,	1.0,	0.8,	1.6,	
0.5	1.1	3.2	1.6	1.3	1.5	2.2	1.3	3.1	
0.81	1.1	2.4	3.0	1.5	1.7	2.6	1.2	2.6	Constipation
0.5,	0.6,	1.4,	1.7,	1.0,	0.9,		0.6,		
1.3	1.8	4.4	5.4	2.2	3.4		2.7		
1.5	3.4	3.1	1.9	2.4	11		2.2	2.9	Diarrhoea
1.0,	2.1,	1.8,	1.4,	1.3,			1.2,		
2.2	6.0	5.5	2.7	4.8			4.3		
6.8	4.7		3.1	4.5	8.5		3.6	3.2	Rectal bleeding
1.4			1.9,						
0.8,			5.3						
2.6			3.4	6.4	7.4	1.3	4.7		
3.0			2.1,			0.7,			Loss of weight
1.8,			6.0			2.6			
5.2			2.2						
1.7			3.0	1.4	3.3	2.2	6.9		Abdominal pain
0.8,			1.8,	0.3,		1.1,			
3.7			5.2	2.2		4.5			
			1.7		5.8	2.7	>10		Abdominal tenderness
			0.8,						
			3.7						

Figura 7. Tabela de associação de sintomas e graus de risco para câncer colorretal. Paciente U. S. apresentou grau de risco moderado quanto a associação entre sangramento retal e dor abdominal e grau de risco baixo quanto a associação entre constipação e dor abdominal.

Fonte: *Risk Assessment Tool*.¹⁶

DISCUSSÃO

O CCR é um dos cânceres mais comuns no mundo e pode ocorrer devido a mutações em genes específicos, fatores ambientais e hábitos de vida. Envolve mutações pontuais, ou seja, aquelas que aparecem no decorrer da vida, mas também pode ter origem hereditária, através de mutações hereditárias que afetam um dos alelos do gene mutado, desencadeando o aparecimento da célula tumoral.⁵ Além disso, alguns hábitos estão relacionados com um risco aumentado do CCR, como a dieta ocidental, obesidade, falta de atividade física, álcool e tabaco e certos estudos já mostraram que pacientes diagnosticados com diabetes antes dos 50 anos têm um risco 27% maior de desenvolver a doença.^{6,8}

Na maioria dos casos, os pacientes apresentam dor abdominal, alterações nos hábitos intestinais, obstrução intestinal, hematoquezia e anemia, sendo raras as vezes em que há o diagnóstico de câncer colorretal antes dos sintomas aparecerem.^{4,11} Esse câncer normalmente progride por diferentes estágios, sendo primeiro como uma cripta aberrante que evolui para um pólipo adenomatoso benigno, que finalmente se transforma em CCR, e envolve alterações histológicas, morfológicas e genéticas ao longo do tempo. Pacientes nos

estágios iniciais (I e II) têm taxas de sobrevida em 5 anos próximas a 90%. No entanto, para aqueles diagnosticados em estágio avançado, nos quais a doença se espalhou para órgãos distantes, a taxa de sobrevida é de apenas 13,1%. Nesse estágio, o tratamento tende a ser paliativo e os custos financeiros associados ao tratamento são substanciais - isso mostra que exames de rastreio são essenciais para que seja identificado esse câncer de forma precoce e haja um melhor prognóstico.^{8,9}

O CCR tem por característica a apresentação de alterações moleculares variáveis, sendo a principal dessas ligada à instabilidade cromossômica, manifestando-se por mudanças significativas no número e na estrutura dos cromossomos.² Ademais, também ocorre por meio da instabilidade de microssatélites decorrente de defeitos nos genes de reparo, incluindo *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6* e *PMS2*, tendo como consequência uma hipermutação genética, ocasionando CCR.⁹ Com isso, percebe-se a relação do Câncer Colorretal com diversas síndromes hereditárias, como a de Lynch e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF).^{2,3}

A Síndrome de Lynch está diretamente ligada ao Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC). Isso ocorre por meio da herança dominante de genes mutantes envolvidos no *Mismatch Repair* (MRR), sendo eles *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* e *PMS2*.^{3,2} Essa síndrome aumenta as chances de desenvolvimento de diversas outras neoplasias, como adenocarcinomas do ovário, estômago, intestino delgado, tumores de células transicionais do ureter e pelve renal, neoplasias da pele (tumores sebáceos e queratoacantomas) e gliomas cerebrais, entre outros.²

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), doença de característica autossômica dominante, é identificada pela presença de inúmeros pólipos adenomatosos no intestino grosso e reto, que podem evoluir para o CCR - responsável por cerca de 1% dos casos -, a menos que detectados e tratados precocemente. Essa Síndrome tem como causa genética a mutação do gene *APC* e está relacionada ao surgimento de outras neoplasias, como cânceres de tireóide e pâncreas.^{10,2}

Mediante a isso, torna-se válida a realização de teste genético para avaliar os reais riscos relacionados com a mutação. Porém, não é algo simples, visto que podem ter várias consequências para o paciente, incluindo aspectos médicos, emocionais, sociais e éticos. É importante que os pacientes recebam aconselhamento genético abrangente antes de realizá-los, a fim de compreender completamente as implicações e consequências potenciais. Os profissionais de saúde desempenham um papel crucial ao fornecer suporte e orientação aos pacientes, ajudando-os a tomar decisões e a lidar com as implicações emocionais, sociais e éticas. A identificação de variantes patogênicas em genes específicos pode orientar o manejo clínico e o aconselhamento genético para indivíduos com risco aumentado de desenvolver CCR. Além disso, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incentiva o uso de uma linguagem sensível e inclusiva na avaliação para promover a equidade e inclusão de todos os indivíduos, independentemente de sua orientação sexual ou identidade de gênero.¹¹

A realização dos testes genéticos pode ter um impacto emocional significativo no paciente, incluindo ansiedade e estresse durante a espera pelos resultados. Relatos de pacientes que se sentem muito ansiosos durante o período de espera é comum. Um resultado positivo pode influenciar as decisões do paciente sobre opções de tratamento preventivo, como cirurgia profilática ou vigilância mais intensiva, levando a uma mudança significativa em seu plano de tratamento e acompanhamento.⁷

Além disso, um resultado positivo pode ter implicações para outros membros da família, levantando questões sobre a necessidade de testes genéticos adicionais e a divulgação de informações sobre o risco genético para câncer colorretal. O paciente pode expressar preocupações com a possibilidade de seus parentes também estarem em risco e a necessidade de informá-los sobre os resultados dos testes genéticos.⁷

A realização dos testes também pode levantar preocupações sobre discriminação em relação ao seguro de saúde ou emprego, embora leis de proteção genética estejam em vigor em muitas jurisdições. A divulgação de informações genéticas pessoais pode levantar questões sobre privacidade e confidencialidade, especialmente em relação a dados sensíveis de saúde. É importante cumprir as leis de proteção genética e garantir a privacidade e confidencialidade das informações genéticas pessoais.⁷

Há testes genéticos que podem ser realizados a fim de identificar genes mutados que estão associados com a predisposição da manifestação do câncer colorretal e, também, para a possibilidade de manifestação de outras neoplasias associadas ao mesmo gene mutado. A avaliação para síndrome hereditária de câncer colorretal (HRS-1) é um processo complexo e abrangente que visa identificar indivíduos com risco aumentado de desenvolver câncer colorretal (CCR) devido a predisposições genéticas.⁷ Uma abordagem gradual recomendada pela NCCN envolve a avaliação de vários fatores, incluindo histórico pessoal e familiar, bem como a utilização de testes genéticos, para identificar indivíduos com risco aumentado de desenvolver CCR devido a síndromes hereditárias.¹¹

A avaliação genética para HRS-1 pode começar com a investigação do histórico pessoal ou familiar de uma variante patogênica de linha germinativa conhecida em uma polipose colorretal ou gene de câncer⁷. Se não houver uma variante patogênica conhecida, a NCCN recomenda a avaliação de critérios específicos, como o número e tipo de pólipos, bem como a idade de diagnóstico do CCR, para determinar o risco de síndromes de polipose.¹¹

Além disso, a avaliação genética pode incluir testes de painel multigênico, que têm o potencial de identificar variantes patogênicas em vários genes associados a síndromes hereditárias de CCR. Os genes mais comuns identificados em testes de painel multigênico incluem *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*, que estão associados à síndrome de Lynch. Outros genes que podem ser identificados em testes de painel multigênico incluem *APC*, *MUTYH*, *STK11*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *CDH1*, *TP53*, *CHEK2*, *NTHL1*, *POLE* e *POLD1*, que estão associados a outras síndromes hereditárias de CCR.^{7,12}

A NCCN também recomenda avaliar indivíduos com CCR diagnosticado em idade precoce (<50 anos) ou com história familiar de câncer colorretal ou outros cânceres associados à síndrome de Lynch, como câncer de endométrio, intestino delgado, ureter, pelve renal, entre outros. A avaliação genética nesses casos pode incluir testes específicos para variantes patogênicas em genes associados a síndromes hereditárias de CCR, como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*.^{7,12}

Nesse caso, U.S. encaixa-se nos dois critérios presentes, por ter menos que 50 anos e pai diagnosticado com CCR aos 40 anos, então é muito importante que se faça uma avaliação do teste de painel multigênico da linha germinativa para confirmar se é ou não Síndrome de Lynch, pois ele apresenta mutações nos genes que indicam essa Síndrome. Caso o diagnóstico seja comprovado, o ideal é que o paciente comece a realizar colonoscopia aos 20-25 anos ou 2-5 anos antes do CCR mais precoce, sendo que esse protocolo foi seguido por ele. Além disso, é recomendado que todos os indivíduos com Síndrome de Lynch façam o uso diário de aspirina, pois reduz o risco futuro de CCR, sendo que a dose deve ser personalizada, pensando nos possíveis riscos, benefícios, efeitos adversos e planos de procriação do indivíduo.⁷

Além desses exames frequentes para rastreio do CCR, ao apresentar mutação nos genes *MSH2* e *MSH6* é importante uma atenção para câncer urotelial e câncer gástrico, além de câncer de útero e ovário nas mulheres.⁷

Ao se identificar nos pacientes com Síndrome de Lynch o CCR ou neoplasia não controlável por procedimento endoscópico em portadores do *MLH1* ou *MSH2*, a escolha entre realizar uma colectomia segmentar total ou quase/total deve considerar diversos aspectos. É crucial equilibrar os riscos de desenvolvimento futuro de câncer, as possíveis consequências funcionais da cirurgia, a idade do paciente e, fundamentalmente, os desejos individuais dele. Já para pacientes com Síndrome de Lynch e mutações nos genes *MSH6* ou *PMS2*, as evidências disponíveis não são suficientes para respaldar o benefício oncológico da colectomia estendida em comparação com a ressecção segmentar.⁸

Outrossim, perante a apresentação da clínica do paciente, deve-se considerar a hipótese diagnóstica de PAF. Nessa conjuntura, a NCCN determina a realização de testes para rastreio de acordo com a presença de pólipos adenomatosos em uma certa quantidade (maior do que 20) encontrados através da colonoscopia. Entretanto, quando se analisa o relato de caso do paciente, não é possível determinar a quantidade exata de pólipos encontrados, nem mesmo seu tipo. Com isso, U.S. não se encaixa nos critérios para realização dos testes, sendo necessária a complementação de informações para, assim, determinar a melhor conduta.¹²

Ademais, a maior probabilidade de ocorrência familiar foi observada entre parentes de primeiro grau dos pacientes com câncer colorretal que receberam o diagnóstico antes de completarem 40 anos de idade. Portanto, do ponto de vista da irmã não afetada a NCCN recomenda que indivíduos que tenham pelo menos um parente de primeiro grau

diagnosticado com CCR realizem uma colonoscopia a cada 5 anos. Essa vigilância deve começar 10 anos antes da idade em que o primeiro caso foi diagnosticado na família ou, no máximo, aos 40 anos de idade.¹²

Por fim, vale destacar que, segundo tal diretriz, indivíduos que apresentam pelo menos um parente de primeiro grau diagnosticado com CCR antes de 40 anos completos devem realizar colonoscopias a cada 5 anos. Nesse sentido, a irmã de U.S, mesmo aparentemente não afetada, possui indicação para esse rastreio, dado que há maior probabilidade de ocorrência familiar entre parentes que se encaixam nessa descrição. Assim, como essa vigilância deve começar 10 anos antes da idade em que o primeiro caso foi diagnosticado na família ou, no máximo, aos 40 anos de idade, ela deveria ter iniciado tal rotina aos 30 anos - como ela apresenta 38 anos atualmente, é mister a realização do exame assim que possível.¹²

CONCLUSÃO

A identificação de câncer tem impactos emocionais e físicos no indivíduo, especialmente quando se trata de uma alteração genética transmitida para gerações subsequentes. No caso em questão, o progenitor de U.S. recebeu o diagnóstico de CCR em uma idade considerada precoce para essa doença específica. Isso possibilitou ao paciente iniciar os exames de rastreamento, como a colonoscopia, de forma antecipada. Dessa maneira, como não há informações suficientes na história para se confirmar a presença de uma síndrome genética, urge a realização de um painel molecular para investigar as mutações dos genes *MSH2* e *MSH6* no indivíduo, visto que elas indicam um maior risco de desenvolver diversos tipos de câncer.

Assim, esse novo panorama possibilitará a confirmação de hipóteses diagnósticas, sendo o aconselhamento genético crucial nesse processo. Nesse sentido, ele atuará como norte na orientação dos familiares e do probando, proporcionando a oportunidade dessa rede lidar precocemente com provável diagnóstico de síndrome de Lynch, por exemplo, associado a um importante aumento da suscetibilidade a neoplasias.

Portanto, o uso das plataformas digitais, complementarmente à análise da história clínica do paciente, emerge como uma ferramenta acessível para estimativa de risco de desenvolvimento de câncer nesse cenário. Ainda, mediante discussão das principais diretrizes internacionais, é possível traçar estratégias de rastreio, prevenção e tratamento, tendo como base o uso de testes moleculares para a identificação de possíveis síndromes, como a de Lynch. Dessa forma, o diagnóstico precoce se confirma como elemento fulcral para melhores prognósticos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. World Cancer Research Fund International. Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. World Cancer Research Fund International; 2022. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
2. Mike F. Müller, Ashraf E. K. Ibrahim & Mark J. Arends. Molecular pathological classification of colorectal cancer [Internet]. 20 June 2016 [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.1007/s00428-016-1956-3
3. Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Ann Goding Sauer MSPH, Stacey A. Fedewa PhD, Lynn F. Butterly MD, Joseph C. Anderson MD, Andrea Cerck MD, Robert A. Smith PhD, Ahmedin Jemal DVM, PhD. Colorectal cancer statistics, 2020 [Internet]. 2020 March 05 [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.3322/caac.21601
4. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon cancer (Version 4.2023 - November 16, 2023). Cited 2023 Dec 10. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
5. Mármlol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste A, Cerrada E, Yoldi M. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. International journal of molecular sciences [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.3390/ijms18010197
6. Burnett-Hartman A, Lee J, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. Gastroenterology [Internet]. 2021 Mar [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.068
7. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 2.2023 - October 30, 2023). Cited 2023 Dec 10. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
8. Simon K, Balchen V. Colorectal cancer development and advances in screening. Clinical Interventions in Aging [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.2147/CIA.S109285
9. Jiexi Li, Xingdi Ma, Deepavali Chakravarti, Shabnam Shalapour, Ronald A. DePinho. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer [Internet]. June 2021 [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.1101/gad.348226.120
10. Peyman Dinarvand, MD; Elizabeth P. Davaro, MD; James V. Doan, DO; Mary E. Ising, BS; Neil R. Evans, MD; Nancy J. Phillips, MD; Jinping Lai, MD, PhD; Miguel A. Guzman, MD. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations [Internet]. 2019 May 29 [cited 2023 Dec 10]. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA
11. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal cancer (Version 6.2023 - November 16, 2023). Cited 2023 Dec 10. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.

12. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colorectal Cancer Screening (Version 1.2023 - may 17, 2023). Cited 2023 Dec 10. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf.
13. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
14. QCancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/male/index.php>
15. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/111307FA-9432-11EE-B3FF-DE184DE9317B>
16. RiskAssessment Tool [internet]. www.cancerresearchuk.org. [cited 2023 Dec 10]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0

CAPÍTULO 5

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: EXPLORANDO MARCADORES GENÉTICOS EM UM ESTUDO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2024

Jamili Pessinali Sperandio

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

Bruna Bernardino Ferreira Alves

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

Julia Ramos Dutra

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer do corpo do útero, comum após a menopausa, demanda atenção para sinais como distensão abdominal e sangramento pélvico. Testes genéticos são fundamentais para abordagens individualizadas. **RELATO DE CASO:** Mulher, 52 anos, tabagista, relata sangramento pós-menopausal, acompanhado de sangramento após relações sexuais e distensão abdominal.

Histórico familiar de câncer de mama e

de ovário. Mutação em *MLH1*. **RESULTADOS:** Paciente apresenta 11,94% (*QCancer*) de risco de apresentar câncer de ovário e 16,67% (*ASK2ME*) de risco de apresentar câncer de endométrio. **DISCUSSÃO:** Mutação em *MLH1* leva a aumento significativo no risco de câncer de ovário e endométrio, demandando monitoramento e estratégias preventivas cuidadosas. Apoio de equipe multiprofissional é necessário para o segmento com qualidade do tratamento. **CONCLUSÃO:** A análise genética em conjunto com sintomas associados é determinante para o diagnóstico e para alternativas de tratamento subsequentes.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de endométrio 1. *MLH1* 2. Síndrome de Lynch 3.

ENDOMETRIAL CANCER: EXPLORING GENETIC MARKERS IN A CASE STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Uterine cancer, common after menopause, require attention for signs such as abdominal distension and pelvic bleeding. Genetic testing is essential for individualized approaches. **CASE REPORT:** Female, 52 years old, smoker, reports postmenopausal bleeding, accompanied by bleeding after sexual intercourse, and abdominal distension. Family history of breast and ovarian cancer. *MLH1* mutation. **RESULTS:** Patient presents a 11.94% (*QCancer*) risk of ovarian cancer and a 16.67% (*ASK2ME*) risk of endometrial cancer. **DISCUSSION:** *MLH1* mutation leads to a significant increase in the risk of ovarian and endometrial cancer, requiring careful monitoring and preventive strategies. Support from a multidisciplinary team is necessary for quality treatment follow-up. **CONCLUSION:** Genetic analysis in conjunction with associated symptoms is crucial for diagnosis and subsequent treatment alternatives.

KEYWORDS: Endometrial cancer 1. *MLH1* 2. Lynch syndrome 3.

INTRODUÇÃO

O câncer do corpo do útero pode se iniciar em diferentes partes do órgão. O tipo mais comum origina-se no endométrio, que é o revestimento interno do útero. O câncer uterino pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em mulheres que já se encontram na menopausa. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de corpo do útero ocupa a 17^a posição entre os tipos mais frequentes de câncer. Para o triênio de 2023 a 2025, estima-se uma incidência de 7,08 novos casos a cada 100 mil mulheres.¹

O diagnóstico precoce do câncer do corpo do útero deve ser buscado com a investigação dos sinais e sintomas mais comuns, que são: sangramento vaginal em mulheres que já entraram na menopausa e dor pélvica.¹

A mutação da paciente em questão, *MLH1*, aumenta consideravelmente a pré-disposição ao desenvolvimento de câncer de endométrio e de ovário, constituindo um importante marcador genético que deve ser investigado e tornado como base na análise aprofundada. A síndrome de Lynch, em paralelo, possui como uma das mutações características a presente em *MLH1*, e é responsável por aumentar a suscetibilidade a determinados tipos de câncer.²

Portanto, torna-se essencial realizar testes genéticos e desenvolver uma abordagem personalizada para cada paciente, visando não apenas o seu bem-estar, mas também

a identificação de potenciais casos familiares, especialmente quando há confirmação de síndromes hereditárias.

RELATO DE CASO

N.R, mulher, 52 anos, parda, medindo 1,88m e pesando 62kg. Relata menarca aos 14 anos e menopausa aos 50 anos, sem uso de terapia de reposição hormonal, com primeira paridade aos 22 anos. Afirma que tem apresentado sangramento pós-menopausal, dispareunia, sangramento vaginal após relações sexuais e inchaço abdominal há 2 meses. Hemograma revela anemia ($Hb < 11$) e USG abdominal indica espessamento endometrial, com imunohistoquímica positiva para *MLH1* e histopatológico revelando atipia celular importante. Informa que sua irmã foi diagnosticada aos 62 anos com câncer colorretal, seu pai faleceu aos 66 anos, após complicações de câncer de próstata, e sua mãe realizou radioterapia aos 46 anos após diagnóstico de câncer de mama. Afirma fumar 3 cigarros/dia, desde os 33 anos, e realizar tratamento medicamentoso para DM2. Paciente refere que seu filho é hígido. Nega etilismo e outras comorbidades.

RESULTADOS

Com o objetivo de investigar o caso clínico em análise, foram empregados recursos digitais para calcular indicadores como a probabilidade de desenvolvimento do câncer de útero (endométrio).

1. Ferramenta QCancer da empresa ClinRisk

A ferramenta *QCancer* determina a probabilidade de um paciente apresentar um câncer que ainda não foi diagnosticado, tendo como base uma série de perguntas e considerando o seu estilo de vida. No caso deste estudo, os fatores aplicáveis que foram considerados à análise pelo algoritmo foram: peso, altura, idade, tabagismo, histórico familiar de câncer de mama e gastrointestinal, diabetes tipo 2, hiperplasia endometrial, distensão abdominal, sangramento pós-menopausal, sangramento após relações性uals e anemia. Com base nesses dados, a ferramenta calculou o risco da paciente desenvolver determinados tipos de câncer. Os resultados (Figura 1) mostram que, de forma geral, há maior probabilidade (64,57%) da história clínica corresponder a um cenário em que a paciente não apresente câncer. No entanto, é importante considerar um risco estimado de 19,43% de câncer de colo de útero, seguido por câncer de ovário, com risco estimado de 11,94% e câncer de útero, com um risco de 1,67%.³

A ferramenta não inclui a possibilidade de analisar variantes genéticas ou mutações que possam estar associadas ao quadro, dessa forma, a junção com outras ferramentas é imprescindível para o direcionamento adequado do caso.³

Cancer	Type	Risk
No cancer		64.57%
Any cancer		35.43%
	cervical	19.43%
	ovarian	11.94%
	uterine	1.67%
	other	0.99%
	colorectal	0.52%
	blood	0.32%
	breast	0.32%
	renal tract	0.12%
	gastro-oesophageal	0.05%
	lung	0.04%
	pancreatic	0.02%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente analisada. Há uma chance de 35,43% de que a paciente desenvolva câncer, sendo que a probabilidade maior está entre: câncer de colo de útero, 19,43%; câncer de ovário, 11,94%; câncer de útero, 1,67%.

Fonte: *QCancer*.³

2. Ferramenta “Risk Assessment Tools”

A ferramenta de análise *Risk Assessment Tools* calcula a probabilidade de o paciente apresentar câncer ainda não diagnosticado com base em sintomas e na sua interseção, trazendo o PPV (valor preditivo positivo).⁴

Uma vez que a paciente apresentava um risco elevado de possuir câncer de ovário, com o segundo maior risco de acordo com a ferramenta *Qcancer*, cabe analisar também nessa ferramenta a probabilidade de que o câncer em questão seja o de ovário. No caso da paciente, o único sintoma apresentado que se encontra na tabela (Figura 2) é a distensão abdominal. Fazendo-se a interseção entre linha e coluna, o valor de risco aproximado para câncer de ovário é de 4.3 (Figura 2).⁴

	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. Tabela de risco para câncer de ovário. Estão demonstrados os PPV para cada marcador de risco e para marcadores de risco combinados em pares. Segundo a tabela, de acordo com o sintoma apresentado de distensão abdominal, o risco é de 4,3, o que é relativamente elevado, mas não substitui uma análise clínica cuidadosa. A ferramenta não oferece tabelas para análise de risco de câncer de colo de útero (cervical) e de câncer de endométrio.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁴

3. Ferramenta “ASK2ME”

A plataforma *ASK2ME*, por meio de uma meticulosa análise, visa determinar o potencial de risco para o desenvolvimento de cânceres específicos. No caso da paciente, a mutação analisada foi a do gene *MLH1*, indicando um importante perfil de risco.⁵

Nesse sentido, foi montado um diagrama de probabilidade de desenvolvimento de câncer relacionado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos. O gráfico evidencia como a probabilidade de ocorrência de câncer aumenta com a idade, com ênfase nos tipos de câncer colorretal e endometrial, apresentando taxas de 43,76% e 16,67%, respectivamente (Figura 3).⁵

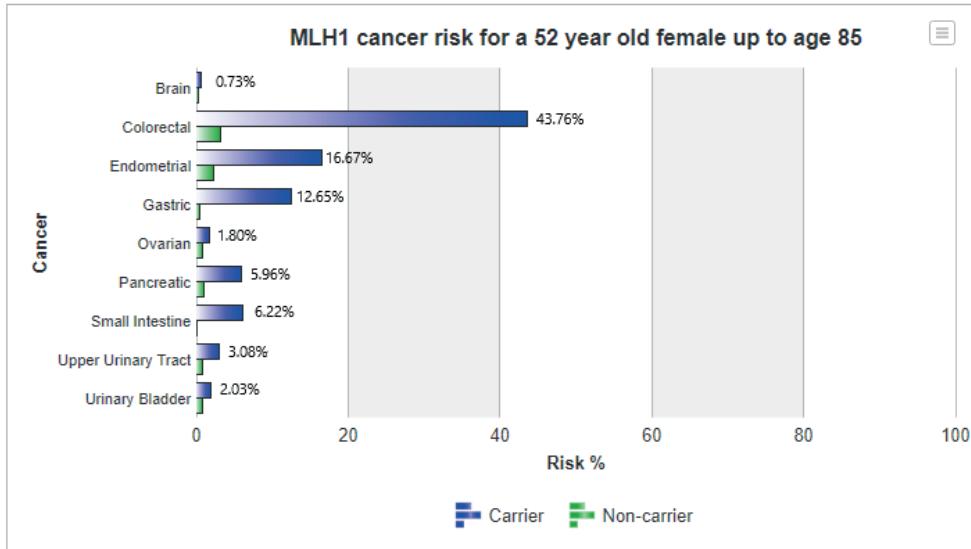


Figura 3. Gráfico de risco de câncer associado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos. Estão demonstradas a probabilidade da ocorrência de câncer com aumento da idade. Ganha destaque o câncer colorretal e o endometrial com a porcentagem de 43.76% e 16.67%, respectivamente.

Fonte: ASK2ME.⁵

Em seguida, foi elaborada uma representação visual da probabilidade de desenvolvimento de câncer endometrial vinculado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos até os 82 anos (Figura 4). O gráfico revela um aumento significativo em relação à média populacional, destacando um risco superior a 14% a partir dos 79 anos.⁵

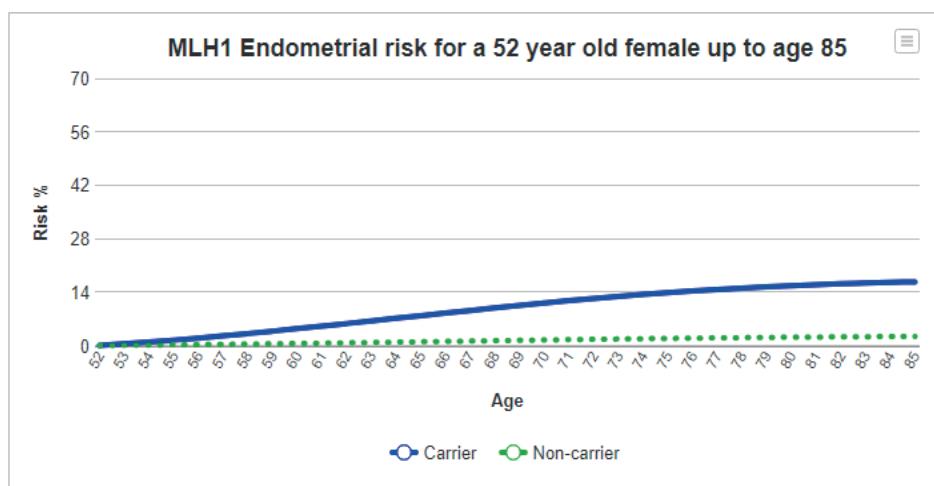


Figura 4. Gráfico do risco de câncer endometrial associado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos até os 82 anos, que está aumentando quando comparado à média populacional. Ganha destaque o risco maior que 14% a partir dos 79 anos.

Fonte: ASK2ME.⁵

4. Ferramenta “INVITAE”

A INVITAE é uma ferramenta capaz de produzir heredogramas para a análise da hereditariedade do paciente, assim como do modelo de herança que ela pode ter (Figura 5). A paciente, N.R, mulher, 52 anos, possui uma irmã com câncer colorretal, pai falecido aos 66 anos de câncer de próstata e mãe com diagnóstico de câncer de mama.⁶ Através da característica do heredograma encontrado, presume-se sua caracterização como uma herança autossômica dominante, com presença de doentes em todas as gerações o que alerta para uma possibilidade de Síndrome de Lynch, em razão da imunohistoquímica positiva do *MLH1* e da característica da herança que condiz com o quadro.^{2,7} Isso destaca a necessidade de uma vigilância próxima, discussão de estratégias para a redução de risco e, se houver mais parentes próximos, testagem de todos, a fim de obter informações para o diagnóstico.⁶

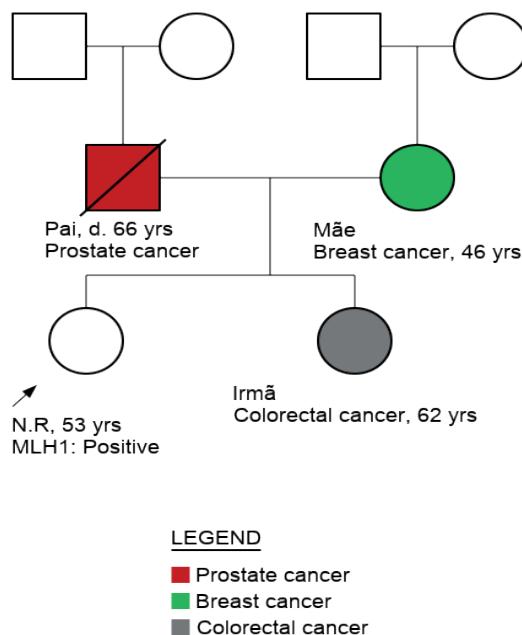


Figura 5. Heredograma da paciente NR. Observa-se que ela é *MLH1* positivo (destacado com um quadrado azul). Outros destaques são irmã com câncer de colorretal diagnosticado aos 62 anos (círculo cinza), pai falecido de câncer de próstata aos 66 anos (quadro vermelho cortado ao meio) e mãe diagnosticada com câncer de mama aos 42 anos (círculo verde).

Fonte: INVITAE.⁶

DISCUSSÃO

Aspectos gerais

Câncer endometrial (CE) é uma malignidade do revestimento epitelial interno do útero, com uma incidência crescente e mortalidade associada à doença em todo o mundo. O CE compreende subtipos histológicos e fenótipos moleculares distintos. Historicamente, os cânceres endometriais foram divididos em Tipo I, associado ao estrogênio, com células de baixo grau (adenocarcinomas endometrioides grau I ou II) e melhor prognóstico, e Tipo II, menos comum, que não depende do estrogênio, tem células de alto grau (adenocarcinomas endometrioides grau III, serosos, células claras, indiferenciados e carcinossarcomas) e prognóstico menos favorável.⁸

Para gerenciar abrangentemente o CE, esforços dedicados para delinear mais precisamente os fatores do hospedeiro, como composição do microbioma e o efeito do índice de massa corporal (IMC), são imperativos, assim como entendimento aprofundado dos impulsionadores moleculares e imunológicos da resposta e resistência a terapias emergentes, crucial para o design ideal de estudos de próxima geração.⁸

Aspectos epidemiológicos do câncer de endométrio

O CE foi diagnosticado em 417.367 mulheres em 2020 em todo o mundo, com a maior carga da doença na América do Norte e na Europa Ocidental. A incidência do CE está aumentando rapidamente. A alta taxa de incidência na América do Norte e na Europa Ocidental pode ser atribuída a uma alta prevalência de fatores de risco de estilo de vida para o CE, como a obesidade, que está associada a cerca de 50% dos casos de CE.⁸

Com base em uma análise agrupada de estudos epidemiológicos de 1971 a 2014, a mortalidade associada ao CE aumentou em média 1,9% ao ano. Nos Estados Unidos, o número de mulheres diagnosticadas com CE até 2030 dobrará para 122.000 casos por ano se as tendências atuais continuarem. Em 2020, o câncer uterino é o quarto neoplasma feminino mais comum na Europa, com uma incidência de 12,9-20,2 por 100.000 mulheres e uma mortalidade de 2,0-3,7 por 100.000 mulheres.⁸

Disparidades geográficas, socioeconômicas e raciais também afetam a incidência e a mortalidade do CE. O CE é mais prevalente em países de alta renda em comparação com países de renda média e baixa. Fatores que contribuem para disparidades geográficas na incidência e mortalidade podem incluir acesso a cuidados de saúde de alta qualidade e densidade de oncologistas. A probabilidade de morrer de CE uterino é 3,6 vezes maior em mulheres negras em comparação com mulheres brancas. Mulheres hispânicas, asiáticas e indígenas também têm taxas de mortalidade mais baixas do que as mulheres negras.⁸

O risco de CE está associado a fatores reprodutivos, endocrinológicos, genéticos, comportamentais e ambientais. Os fatores de risco conhecidos para CE incluem:⁹

- Exposição estrogênica não oponente;
- Terapia de reposição hormonal (TRH): A TRH com estrogênio isolado é um fator de risco conhecido para CE. Estudos observacionais mostraram que a TRH com estrogênio isolado aumenta significativamente o risco de CE, especialmente quando usada por mais de 5 anos. No entanto, a combinação de estrogênio e progesterona não está associada ao mesmo risco aumentado;
- Obesidade: A obesidade está associada a níveis mais elevados de estrogênio endógeno devido à produção aumentada de estrogênio em tecido adiposo. Portanto, a obesidade é um fator de risco importante para CE. O risco aumenta proporcionalmente ao IMC, com mulheres obesas ($IMC \geq 30$) apresentando um risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver CE em comparação com mulheres com peso normal;
- Fatores reprodutivos;
- Nuliparidade: A nuliparidade (não ter tido filhos) está associada a um risco aumentado de CE. A gravidez tem um efeito protetor, provavelmente devido à redução dos níveis de estrogênio durante a gravidez;
- Idade da menarca e menopausa: A menarca precoce (início da menstruação antes dos 12 anos) e a menopausa tardia (menopausa após os 55 anos) estão associadas a um maior risco de CE, provavelmente devido a uma maior exposição ao estrogênio ao longo da vida.

Mecanismos, fisiopatologia e aspectos genéticos do câncer de endométrio

Algumas mutações germinativas aumentam o risco de CE, sendo que a síndrome de Lynch tem a associação mais forte. Essa síndrome autossômica dominante é caracterizada por uma mutação germinativa em um dos genes *MMR*: *MLH1* (codificando MutL homólogo 1), *MSH2* (codificando MutS homólogo 2), *MSH6* (codificando MutS homólogo 6) ou *PMS2* (codificando segregação pós-meiótica aumentada 2). Aproximadamente 3% dos CEs são devido à síndrome de Lynch, e o risco vitalício estimado de CE até os 70 anos é de aproximadamente 46-54% para mulheres com mutações *MLH1*, 21-51% para mulheres com mutações *MSH2*, 16-49% para mulheres com mutações *MSH6* e 13-24% para mulheres com mutações *PMS2*.¹⁰

As mutações somáticas no *PTEN* são comuns no CE esporádico, enquanto as mutações germinativas no *PTEN* são raras e associadas à síndrome de Cowden. Esta síndrome é caracterizada por um aumento no risco de câncer de mama, câncer de tireoide e CE, juntamente com outras doenças. O risco vitalício de CE em mulheres com síndrome de Cowden pode ser tão alto quanto 28%.¹⁰

A associação entre mutações germinativas no *BRCA* e o risco de CE permanece controversa, especialmente para carcinomas serosos. Uma ligação entre mutações

no *BRCA1* e câncer seroso do útero foi sugerida em estudos retrospectivos pequenos, enquanto outros estudos não estabeleceram tal risco. Além disso, muitos estudos incluem apenas populações judias ashkenazi ou são confundidos pela exposição ao tamoxifeno, tornando os resultados desafiadores de interpretar. Um grande estudo encontrou um aumento no risco de CE seroso em pacientes *BRCA1*-positivas submetidas à salpingo-ooorectomia redutora de risco (SORR) sem histerectomia, no qual 4 de 627 pacientes com mutações *BRCA1* desenvolveram CE seroso/semelhante ao seroso (risco de 2,6-4,7% de desenvolver esses carcinomas até os 70 anos). No entanto, esses dados são baseados em apenas 4 casos, tornando impraticável fazer recomendações firmes sobre o uso de histerectomias redutoras de risco em portadoras de mutações *BRCA*. Em um estudo com 1.170 mulheres com CE, no qual foi realizado teste de painel germinativo, 4 mulheres tinham mutações *BRCA1* (incluindo um carcinoma seroso e um carcinosarcoma) e 3 tinham mutações *BRCA2* (todos com histologia endometrioide). Esses achados indicam uma baixa incidência de mutações germinativas no *BRCA* nessa coorte de pacientes não selecionadas com CE e fornecem dados insuficientes para justificar histerectomias profiláticas em pacientes com mutações *BRCA*.⁸

O CE é frequentemente uma doença sensível a hormônios, pensa-se que comumente surge no contexto de estimulação estrogênica excessiva do revestimento endometrial do útero. Essa estimulação estrogênica leva à estimulação mitogênica e, eventualmente, à transformação maligna do epitélio glandular endometrial, e explica o desenvolvimento dos CE endometrioides mais comuns e de grau mais baixo.⁸

Os CEs endometrioides se desenvolvem por meio da transformação maligna das lesões precursoras, hiperplasia endometrial atípica (HEA) também conhecida como neoplasia intraepitelial endometrial. A HEA frequentemente contém mutações somáticas no *PTEN*; a perda de *PTEN* é necessária para o desenvolvimento da HEA, mas é insuficiente para a progressão para carcinoma invasivo. O *ARID1A* desempenha um papel crítico na transição de lesões precursoras de HEA para carcinomas endometriais invasivos, e a inativação do *TGFB* também contribui para a progressão de HEA para carcinoma invasivo.⁸

Os carcinomas serosos uterinos menos comuns e mais agressivos e os carcinomas uterinos de células claras mais raros são provavelmente manifestações de estresse genotóxico aumentado que é diretamente mediado por ativação mutacional e epigenética de células precursoras endometriais. Esses subtipos de CE frequentemente surgem de lesões precursoras, como carcinoma intraepitelial seroso endometrial (CISE). Lesões precursoras de CISE são consideradas conter mutações iniciadoras no *TP53*, evidenciadas pela imunohistoquímica anormal de p53 e alguns relatos de mutações somáticas identificáveis no *TP53* em lesões precursoras de CISE e doença invasiva.⁸

Quatro subgrupos moleculares de CE, definidos por carga de mutação e alterações no número de cópias, foram categorizados em um estudo de 373 casos de CE pelo TCGA. A maioria dos CEs tem tumores próximos ao diploide ou alterações focais no número de

cópias. Além disso, a carga mutacional da maioria dos CEs reflete a de tumores sólidos em geral, com cerca de 2-3 mutações somáticas por megabase sequenciada.⁸

Um subgrupo foi definido por amplas alterações genômicas e extensas amplificações e deleções, sendo denominado grupo de alta cópia (CNH). O grupo CNH continha a maioria dos cânceres agressivos de alto grau, incluindo todos os carcinomas serosos uterinos e 25% dos tumores endometrioides de alto grau. O resultado clínico deste subgrupo foi ruim. A maioria desses tumores tinha mutações patogênicas no TP53. Esses tumores também apresentam frequentemente mutações somáticas no PIK3CA e mutações nos genes FBXW7 e PPP2R1A, que são exclusivas dos tumores CNH. Além disso, esses tumores apresentam frequentemente amplificação do CCNE1, o que pode levar a um aumento do estresse de replicação e provável resistência à quimioterapia. Alguns tumores também têm amplificação do ERBB2, que é um alvo terapêutico em ensaios clínicos prospectivos. L1CAM (uma molécula de adesão celular que pode afetar a motilidade celular) é comumente expressa em carcinomas serosos uterinos e está associada a resultados ruins.¹⁰

Outro subgrupo de CE foi formado por tumores com instabilidade de microsatélites (MSI). Esses tumores têm defeitos de reparo de mismatch e uma carga mutacional tumoral cerca de 10 vezes maior do que a carga mutacional de fundo geral. Esses tumores têm mutações em muitos genes devido à sua carga mutacional geralmente alta, portanto, pode ser difícil diferenciar mutações passageiras de mutações causadoras. PTEN, ARID1A, PIK3CA, PIK3R1 e RPL22 são comumente mutados no subgrupo MSI de CE. Além disso, mutações ou silenciamento epigenético de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e, menos comumente, EPCAM, muitas vezes são responsáveis pela MSI.¹⁰

O terceiro subgrupo foi identificado devido à descoberta de mutações recorrentes em POLE (codificando o domínio exonuclease da polimerase-ε), presentes em 7% dos tumores. Esses tumores têm uma carga mutacional 100 vezes maior do que a carga mutacional geral, portanto, têm mutações somáticas em muitos genes frequentemente mutados em câncer, dificultando a atribuição de mutações passageiras ou causadoras. Esses tumores também têm uma infiltração linfocítica vigorosa, o que pode explicar o prognóstico melhor deste subgrupo.¹⁰

O quarto subgrupo molecular consiste em tumores com baixa quantidade de alterações no número de cópias e sem aumento na carga mutacional, denominado grupo de baixa cópia (CNL). Este grupo contém uniformemente tumores endometriais geralmente de baixo grau. Características únicas deste subgrupo são mutações comuns em CTNNB1 que estão associadas a um pior prognóstico que seria esperado com base nessas características histopatológicas favoráveis, presumivelmente através da ativação da via WNT canônica. Este grupo também contém um subgrupo de tumores com amplificação do braço cromossômico 1q, que parecem ter um prognóstico muito pior do que seria esperado.¹⁰

A identificação dos subgrupos moleculares mudou rapidamente a maneira como os CEs são estratificados e tratados. Vários grupos levaram essas descobertas iniciais do TCGA e as extrapolaram para melhor aplicação na prática clínica.⁸

Paisagem Imunológica E Microambiente Tumoral (TME)

No endométrio normal, o sistema imunológico protege contra patógenos e salvaguarda a tolerância feto-materna, enquanto no endométrio canceroso, exerce funções pro-tumorígenas e anti-tumorígenas. O microambiente tumoral inclui células de suporte de células estromais, principalmente compostas por fibroblastos ER- α positivos e miofibroblastos, considerados fibroblastos associados ao câncer (CAFs), células inflamatórias e endoteliais, que facilitam a indução da EMT e impulsionam a progressão metastática por meio da interação com as células cancerosas. Leucócitos, especialmente macrófagos associados ao tumor (TAMs), assim como fibroblastos e miofibroblastos, desempenham um papel crucial na progressão maligna da hiperplasia para o CE.¹¹

O processo carcinogênico envolve migração e proliferação de fibroblastos no local neoplásico, levando a um aumento da produção de colágeno e expressão de actina alfa de músculo liso pelos fibroblastos - denominada resposta desmoplástica - que, na presença do fator de crescimento *PDGF*, é uma característica distintiva dos CAFs. E a redução da expressão de ER- α nesse contexto de CAFs, associada a um fenótipo mais miofibroblástico, é suficiente para promover a hiperplasia endometrial e a carcinogênese. Além disso, os CAFs, por meio da modulação das vias PI3K/Akt e MAPK/ERK e promoção do recrutamento de células imunes, também podem estimular a proliferação do CE. Além disso, o APC controla a sinalização Wnt/ β -catenina, que está envolvida no desenvolvimento do câncer uterino. Estudos preclínicos em camundongos sugerem que o APC diminui a expressão de ER α e PR e induz uma falta de resposta ao tratamento com estradiol-17 β (E2) em células estromais uterinas, além de diminuir os níveis de TGF β e atividade de BMP, e aumentar os níveis de VEGF e componentes de sinalização do fator derivado de estromático que podem levar ao desenvolvimento de CE. A angiogênese, marcada pela produção de VEGF e MMP, é essencial para o funcionamento normal do endométrio durante e após o ciclo menstrual. No entanto, a superexpressão de MMP e VEGF no CE está associada à tumorigênese e metastização. Além disso, a hipoxia e a EMT são ocorrências chave na invasão e metastização tumoral. A estabilização do HIF1 controla a expressão dos reguladores da EMT SNAIL, SIP e ZEB, e o sistema HIF1A/TWIST/E-caderina parece desempenhar um papel chave na aquisição e progressão do fenótipo metastático no CE endometrioide.⁸

Ainda, a perda de E-caderina e a regulação positiva de β -catenina promovem a EMT em numerosos tumores malignos, incluindo o CE. As mutações CTNNB1, frequentemente associadas à hiperplasia endometrial e ao CE endometrioide, resultam em expressão anormal de β -catenina. Essa homeostase do microambiente mesenquimal leva a um

comprometimento da adesão celular-cellular epitélio e subsequente escape apóptico, além da capacidade de células malignas, em resposta à ativação de ER, de migrar e invadir.¹²

Implicações subjetivas na realização de teste genéticos e na experiência de saúde

A submissão a um teste genético acarreta profundas implicações, colocando em perspectiva a possível manifestação de uma doença de impacto direto. Enquanto a negatividade do teste pode conferir alívio, a revelação de um risco ampliado pode ser de extrema complexidade emocional. Muitos que passam por esses testes já lidaram com perdas ou luto, tornando a notícia ainda mais desafiadora. A familiaridade com os sintomas do câncer é essencial, mas a resposta emocional é moldada por fatores psicossociais. A genética, nesse sentido, figura como aspecto racional, contrastando com as expectativas e sensações, que podem ser tanto racionais como irracionais. A inclusão de especialistas em saúde mental, como psicólogos e psiquiatras, em equipes de aconselhamento genético, oferece um suporte neutro e externo, evitando o isolamento e integrando múltiplas facetas da compreensão genética. Adicionalmente, a preocupação em torno de um potencial estigma advindo do status genético é uma questão de relevância primordial.¹³

Na progressão do câncer de endométrio, de acordo com um estudo conduzido por JEPPESEN et.al, a maioria das pacientes experimentou angústia psicológica resultante do medo do tratamento, que pode estar associada às reações dos pacientes aos anestésicos e analgésicos; efeitos colaterais relacionados ao tratamento, como linfedema, sintomas urológicos e problemas sexuais; e recorrência ou progressão do câncer.¹⁴

Partindo da definição da OMS, em 1948, da saúde como bem-estar físico, mental e social do indivíduo, tem-se que este é um direito fundamental do ser humano e que deve ser garantido pelo Estado. Sendo assim, é mister salientar a atenção que deve ser desenvolvida às pacientes em recuperação do tratamento de câncer, visto que as comorbidades usualmente presentes, além da obesidade e das doenças cardiovasculares estão associadas com piora do prognóstico. Já a atividade física e a qualidade de vida mantêm relação com melhora do prognóstico, o que demonstra de forma clara a importância de incentivar e promover essas ações. Dessa forma, tendo em vista as realidades díspares da sociedade brasileira, cumpre, também, atentar para esses fatores, e para a responsabilidade em atender as pacientes de forma a promover a saúde.¹⁵

Aspectos genéticos

As premissas normativas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para Neoplasias Uterinas fundamentam-se no estudo feito no *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) como base algorítmica para a classificação genômico-patológica integrada dos carcinomas endometriais. Este algoritmo orienta a seleção de exames e a classificação, considerando

a disponibilidade de recursos e a composição da equipe local multidisciplinar. Desta forma, preconiza-se a realização de um perfil genômico, juntamente com estudos adicionais relacionados ao status mutacional da *DNA polimerase epsilon* (POLE) , à expressão anormal de p53, e à MMR/MSI. Além disso, pondera-se a relevância do teste de fusão do gene *NTRK*.¹⁶

Recomenda-se a triagem do tumor para falhas no reparo do DNA MMR, visando identificar pacientes aptos a realizar testes mutacionais para a Síndrome de Lynch. Sugere-se a realização de testes universais em tumores endometriais para defeitos no DNA MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), com a adição do teste de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) em casos de resultados MMR equívocos. O material para esses testes pode ser obtido por meio de biópsia, dilatação e curetagem, ou do espécime final da histerectomia.¹⁶

A identificação da perda de *MLH1* demanda uma análise aprofundada da metilação do promotor de *MLH1*, aliada à imunohistoquímica, para distinguir entre um processo epigenético somático e uma mutação germinativa. A consideração da Síndrome de Lynch é de extrema importância, sendo uma herança autossômica dominante associada a mutações germinativas em genes de reparo de incompatibilidade.¹⁷ Pacientes com histórico familiar relevante de câncer endometrial e/ou colorretal, mesmo na ausência de falhas no MMR ou estabilidade em MSI, devem ser encaminhados para aconselhamento genético e avaliação.¹⁶

Assim, a conduta para o paciente do caso em questão se torna válida, uma vez que, pelo seu histórico familiar, é observado um pai com câncer de próstata, uma mãe com câncer de mama e uma irmã com câncer colorretal (Figura 6). A imunohistoquímica positiva de *MLH1* indica uma sugestão da presença da Síndrome de Lynch. Os critérios para o diagnóstico clínico da Síndrome comuns são os critérios de Amsterdam e diretrizes de Bethesda¹⁶, porém, devido ao insuficiente histórico familiar não é possível afirmar com certeza a presença da Síndrome de Lynch com base nesses critérios, uma vez que não há informação sobre a exclusão de Polipose Adenomatosa Familiar. Além disso, é importante destacar que a paciente não preenche os requisitos de Amsterdam, nos quais ao menos três familiares têm genes associados com o câncer colorretal hereditário não-polipose, um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois e ao menos um dos casos deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos.¹⁸ Quanto à Bethesda, a paciente possui um parente de primeiro grau com câncer colorretal, no entanto, o diagnóstico foi realizado em uma idade maior que 50 anos.¹⁹

Dessa forma, apesar de possuir fortes indicações de Síndrome de Lynch, apenas com as informações apresentadas não é realizável o fechamento de diagnóstico clínico, uma vez que a paciente não preenche todos os critérios. Isso demonstra a importância da pesquisa e confirmação genéticas, através dos Testes de Mutação para Síndrome de Lynch, que, nesse caso, é indicado para a paciente em questão devido à imunohistoquímica positiva de *MLH1*. Esse tipo de testagem é importante porque a síndrome aumenta substancialmente o

risco vitalício (60%) para câncer endometrial. Isso destaca a necessidade de uma vigilância próxima, discussão de estratégias para a redução de risco e, se houver mais parentes próximos, testagem de todos. Para familiares diagnosticados com a síndrome, mas isentos de câncer, sugere-se biópsia anual para postergar intervenções cirúrgicas e preservar a fertilidade. A histerectomia profilática/salpingo-ooforectomia bilateral (BSO) após a conclusão da procriação, juntamente com colonoscopias anuais, são recomendadas para mitigar o risco de câncer endometrial.¹⁶

Progressão clínica e alternativas de tratamento para câncer endometrial

Sob a condição especificada da paciente em questão, é necessário analisar os métodos de rastreamento do câncer endometrial.

De acordo com as diretrizes da NCCN, recomenda-se:¹⁶

- Exames pré-operatórios de tórax, como radiografia de tórax, aliado a outros testes de imagem, como tomografia, ou ressonância, a fim de analisar a extensão da doença e investigar a presença de doença metastática conforme indicado pelos sintomas clínicos, achados físicos ou resultados laboratoriais anormais;
- Em casos de doença extrauterina, a dosagem sérica de CA-125 pode ser útil para monitorar a resposta clínica, porém é importante ter em mente a elevação da proteína em pacientes com inflamação/infecção peritoneal ou lesões por radiação e a possibilidade de taxas normais em pacientes com metástases vaginais;
- A ultrassonografia de linfonodos sentinelas emerge como técnica para tornar seletiva a linfadenectomia, uma vez que é capaz de identificar metástases, garantindo o menor uso de técnicas invasivas.

O sistema de estadiamento FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) de 2009 definiu os estágios I e II do carcinoma endometrial. O estágio Ia representa tumores com invasão miometrial inferior a 50%, e o estágio Ib descreve igual ou superior a 50%. É importante destacar a invasão do estroma cervical como uma característica notável do estágio II. A extensão da avaliação cirúrgica necessária para definir o status da doença é influenciada pela avaliação pré-operatória desses critérios, tendo a avaliação patológica dos linfonodos como essencial, já que informa o estágio e a terapia adjuvante.¹⁶

Ao abordar o tratamento do câncer endometrial, são consideradas três categorias relativas ao modo de apresentação da doença: se é limitada ao útero, se houve envolvimento cervical suspeito ou evidente e se há suspeita de doença extrauterina. No caso da paciente em questão, a mutação em *MLH1* enquadra a estratégia de tratamento na terceira categoria – suspeita de doença extrauterina –, uma vez que a mutação aumenta o risco para doenças extrauterinas, como já discutido. Sendo assim, a terapia recomendada são estudos de

imagem juntamente com testes CA-125. Se o tumor associado for confinado no abdome ou pelve, o que é esperado em pacientes com mutação em *MLH1*, é indicada a intervenção cirúrgica usando TH/BSO (histerectomia abdominal total / histerectomia profilática/salpingo-ooftorectomia bilateral) com estadiamento cirúrgico e citorredução cirúrgica com o objetivo de não ter doença residual mensurável.¹⁶

Para pacientes com características intrauterinas de alto risco e estadiamento cirúrgico incompleto, são recomendados exames de imagem. A terapia à base de progestina, que deve ser monitorada constantemente, pode ser considerada para pacientes altamente selecionadas com doença de estágio I, grau 1, que desejam preservar a fertilidade. Logo, a cirurgia de estadiamento é recomendada após a conclusão da maternidade ou em caso de progressão da doença.¹⁶

A radioterapia adjuvante pode ser considerada. O uso de radioterapia externa e braquiterapia vaginal é discutido, com preferência por braquiterapia para reduzir a toxicidade. Para doença extrauterina documentada, a terapia adjuvante é imprescindível, podendo ser combinada com radioterapia dependendo do risco de recorrência local e metastática, embora ainda não se saiba a forma ideal de terapia adjuvante. No caso de pacientes com doença extrauterina confinada aos linfonodos ou anexos, podem ser tratados apenas com radioterapia pélvica ou de campo estendido ou com quimioterapia (a radiação é direcionada aos locais de doença nodal). No entanto, a terapia sistêmica é considerada a base da terapia adjuvante para pacientes com doença extrauterina.¹⁶

Para o tratamento de recorrência ou metástase do câncer endometrial, as opções terapêuticas variam com base na localização e extensão da doença. Em casos de recorrência local ou regional, sem metástases à distância, a abordagem inclui terapias como radioterapia (RT), cirurgia e terapia sistêmica, dependendo das terapias prévias. Pacientes previamente tratadas com RT podem ser submetidas a cirurgia com ou sem RT intraoperatória, enquanto recorrências isoladas na vagina tratadas com RT apresentam bons índices de controle local. Para metástases à distância, o tratamento é mais agressivo, podendo envolver ressecção cirúrgica, RT ou terapia ablativa. Terapias hormonais, especialmente para histologias endometrioides de baixo grau, são consideradas, utilizando agentes como acetato de megestrol, tamoxifeno, entre outros. A quimioterapia é preferencialmente baseada em regimes de múltiplos agentes, como carboplatina/paclitaxel, sendo carboplatina e paclitaxel a opção preferida. Bevacizumabe pode ser adicionado a esses regimes para melhorar os resultados.¹⁶

Além disso, terapias imunológicas, como pembrolizumabe têm demonstrado eficácia em tumores com instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de mismatch (dMMR). A combinação de pembrolizumabe e lenvatinibe é recomendada para tumores pMMR, sendo uma opção de tratamento de categoria 1. Outras opções incluem inibidores de PD-1, como dostarlimabe e nivolumabe, para tumores MSI-H, além de terapias direcionadas a alvos específicos, como larotrectinibe ou entrectinibe para tumores de fusão do gene *NTRK*.¹⁶

Em casos de histologias de alto risco, como carcinosarcoma, o regime preferencial é carboplatina/paclitaxel, podendo ser combinado com trastuzumabe em casos de expressão positiva para HER2. Para pacientes que não receberam trastuzumabe previamente, o regime tríplice de carboplatina/paclitaxel/trastuzumabe é recomendado como opção primária para estágios III/IV ou como primeira linha para recorrências.¹⁶

Referente à prevenção do câncer de endométrio, é importante destacar:²⁰

- A gravidez, a amamentação e os contraceptivos hormonais como fator de proteção. Reduz os níveis de estrogênio, um dos fatores de risco para o câncer endometrial;
- Perda de peso e atividade física também podem ser um fator importante, uma vez que a obesidade está ligada aos fatores de risco.

CONCLUSÃO

Tendo em vista a complexidade de fatores e a correlação entre possíveis diagnósticos diferentes, porém interligados, presentes no caso da paciente, fica demonstrado que a utilização de ferramentas genéticas, aliadas a um pensamento clínico, é de suma importância para a futura conduta médica e a obtenção de um desfecho favorável.

A mutação em *MLH1* pode desencadear o desenvolvimento de tumores em outros locais, além de também significar um risco familiar aumentado a desenvolver os tumores característicos da síndrome de Lynch. Dessa forma, é de suma importância que seja feita testagem genética e aconselhamento genético, como previsto pela literatura, a fim de alçar um rumo de tratamento mais específico, uma vez que a presença de mutação pode desencadear outros possíveis tumores. As ferramentas de análise genética se mostram como ferramentas promissoras no tratamento do câncer e outras doenças com relação genética, uma vez que permitem a intervenção médica precoce, não apenas como tratamento, mas como prevenção. A integração contínua de dados genômicos, epidemiológicos e clínicos é crucial para a definição de diretrizes mais precisas para estadiamento, terapia adjuvante e seguimento, visando melhorar não apenas a sobrevida, mas também a qualidade de vida das pacientes afetadas por essa síndrome.

Além disso, o apoio de uma equipe multiprofissional é um fator que deve ser levado em conta durante o tratamento. Caso seja confirmada a síndrome genética, deve-se levar em consideração a história clínica da paciente, a fim de aliar o tratamento com a relatada perda de familiares e com ao histórico de câncer na família, visto que são fatores que demandam atenção especial de outras áreas, para que, aliadas à genética, seja possível oferecer um cuidado integral ao paciente.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Bonadona, Valérie. et. al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2011 Jun 8;305(22):2304. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/900645>
3. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Available from: <https://www.qcancer.org/>.
4. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
5. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
6. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dez 6]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
7. Heredogramas [Internet]. www2.icb.ufmg.br. Disponível em: <https://www2.icb.ufmg.br/grad/genetica/heredogramas.htm>
8. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Dec 9;7(1):88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8. PMID: 34887451; PMCID: PMC9421940.
9. Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol 27, 16–41 (2016).
10. McConechy MK et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. Clin. Cancer. Res 22, 2865–2873 (2016).
11. Vanderstraeten A, Tuyaerts S & Amant F The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development. J. Reprod. Immunol 109, 7–16 (2015).
12. Senol S et al. Stromal Clues in Endometrial Carcinoma: Loss of Expression of β-Catenin, Epithelial-Mesenchymal Transition Regulators, and Estrogen-Progesterone Receptor. Int. J. Gynecol. Pathol 35, 238–248 (2016).

13. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. Psicologia para América Latina. 2007 Apr 1;(9). Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012
14. JEPPENSEN, Mette Moustgaard; MOGENSEN, Ole; DEHN, Pernille; JENSEN, Pernille Tine. Needs and priorities of women with endometrial and cervical cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36(3):122-32. doi: 10.3109/0167482X.2015.1059417
15. DA CAMARA, Alex Oliveira. Indicadores de saúde em mulheres com câncer do endométrio tipo I. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Pós-graduação. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2019
16. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Feb;21(2):181–209.
17. Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, Kaneko K, Fujimoto E, Okazawa-Sakai M, et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 May 21. Available from: <https://doi.org/10.1186%2Fs12885-018-4489-0>
18. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE HNPCC: CARACTERIZAÇÃO DE FAMÍLIAS “AMSTERDAM” POSITIVAS [Internet]. sbcp.org.br. Available from: https://sbcp.org.br/revista/nbr251/P6_11.htm
19. Revised Bethesda guidelines for testing [Internet]. stanfordhealthcare.org. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/lynch-syndrome/hnpcc-diagnosis/testing-guidelines.html>
20. Endometrial Cancer Prevention (PDQ®)–Patient Version - National Cancer Institute [Internet]. www.cancer.gov. 2020. Available from: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-prevention-pdq>

CAPÍTULO 6

PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER GÁSTRICO RELACIONADA À MUTAÇÃO DO GENE *CDH1*: ABORDAGEM DE UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/02/2024

Rafael Hortencio Zago Gomes

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

Giovanna Dal Secco Silveira Amorim

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

Matheus Rodrigues Viana

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

Marco Antônio Urbano Nogarol

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

Vinicio Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Júri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** O câncer gástrico difuso hereditário é causado por mutações no gene supressor de tumor *CDH1* e segue um padrão de herança autossômica dominante. **RELATO DE CASO:** Homem, 45 anos. Doença do refluxo gastroesofágico há 3 anos, dispepsia, disfagia, lesão infiltrativa

CDH1, perda ponderal, náuseas e histórico familiar de doenças crônicas. **RESULTADOS:** Pessoas com mutação em *CDH1* têm maior probabilidade de desenvolver câncer gástrico difuso. Esse risco aumenta com a idade, destacando a importância do teste genético e de medidas preventivas. **DISCUSSÃO:** Mutação em *CDH1* aumenta o risco de câncer gástrico difuso, de forma que são necessárias análises de estadiamento, acompanhamento com especialistas e tratamento. **CONCLUSÃO:** Detectar cedo a mutação do gene *CDH1* é crucial devido à sua alta penetrância. A gastrectomia profilática é aconselhada para prolongar a vida, enquanto uma equipe multidisciplinar garante cuidados completos.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer Gástrico Difuso Hereditário 2. *CDH1* 3. Subtipos moleculares 4. Tratamento 5.

HEREDITARY PREDISPOSITION TO GASTRIC CANCER RELATED TO CDH1 GENE MUTATION: APPROACH TO A CLINICAL CASE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary diffuse gastric cancer is caused by mutations in the tumor suppressor gene *CDH1* and follows an autosomal dominant inheritance pattern.

CASE REPORT: A male, 45 years old,. Gastroesophageal reflux disease for 3 years, dyspepsia, dysphagia, *CDH1* infiltrative lesion, weight loss, nausea, family history of chronic diseases. **RESULTS:** Individuals with a *CDH1* mutation are at a higher risk of developing diffuse gastric cancer. This risk increases with age, underscoring the importance of genetic testing and preventive measures. **DISCUSSION:** Mutation in *CDH1* increases the risk of diffuse gastric cancer, necessitating staging analyses, specialized monitoring, and treatment.

CONCLUSION: Detecting the *CDH1* gene mutation early is crucial due to its high penetrance. Prophylactic gastrectomy is advised to prolong life, with a multidisciplinary team ensuring comprehensive care.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Hereditary Diffuse Gastric Cancer 2.*CDH1* 3. Molecular Subtypes 4. Treatment 5.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, a cada ano se diagnosticam cerca de 1 milhão de novos casos de câncer gástrico, e mais de 700 mil pessoas morrem deste tipo de câncer. Globalmente, a taxa de sobrevida é baixa, aproximadamente de apenas 30% nos Estados Unidos. Ele ocupa a quinta posição em termos de incidência de câncer no Brasil e é responsável pela quarta maior taxa de mortalidade por câncer no país.^{1,2}

Historicamente, a classificação histológica do câncer gástrico baseia-se na descrição de Laurén, a qual distingue os diferentes tipos da doença, desde 1965.³ Seguindo essa classificação, basicamente há dois tipos de câncer, o tipo intestinal e o difuso. No tipo intestinal, há a formação de uma massa na parte distal do estômago, relacionada com a infecção por *Helicobacter pylori* e atrofia gástrica. Esse tipo está associado a uma idade avançada e demonstra uma queda de incidência. Além disso, há o tipo difuso, o qual pode afetar todo o estômago e apresenta uma característica histológica marcante: as células em anel de sinete. O câncer gástrico difuso é frequentemente encontrado na porção proximal do estômago, ademais, acomete pacientes mais jovens e tem uma agressividade maior do que o do tipo intestinal, havendo um aumento da incidência.³

Atualmente, tem-se empregado a subdivisão molecular do câncer gástrico,

classificação desenvolvida pelo consórcio do TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), em 2014. Nesse sentido, ela ilustra o perfil molecular destes tumores e revela 4 subtipos distintos de tumor: geneticamente estável (GS), instabilidade cromossômica (CIN), instabilidade de microssatélites (MSI) e induzido por *Epstein-Barr Virus* (EBV) (Figura 1).⁴

Enquanto o subtipo molecular mais comum é o de instabilidade cromossômica (50% dos casos), o tipo mais grave é o que apresenta instabilidade genômica. Esse tipo está presente em 20% dos casos, e relaciona-se frequentemente à interrupção nas vias de adesão das células, especificamente na que envolve o gene *CDH1* (~40% dos casos), que está atrelado à histologia do tipo de difuso.⁴

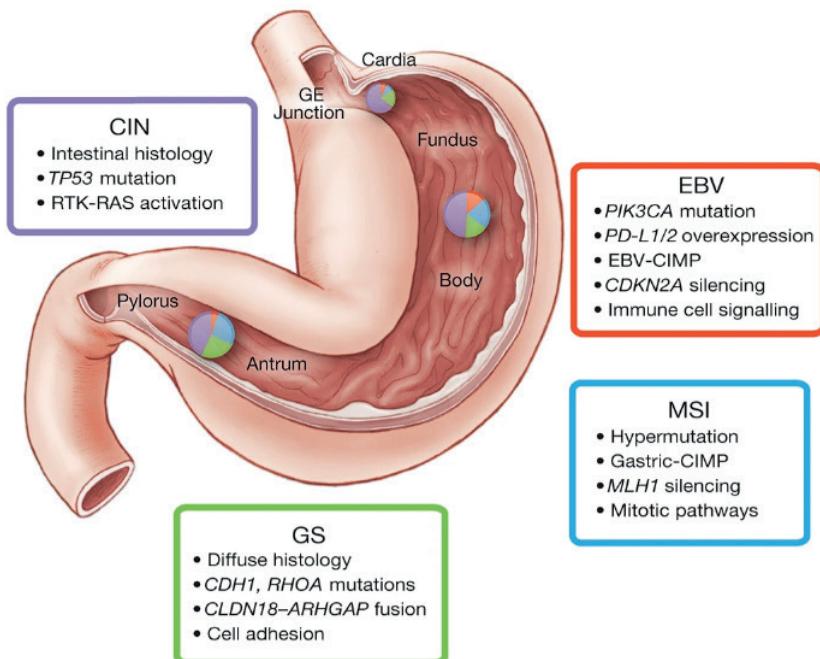


Figura 1. Esta representação esquemática lista algumas das características relevantes associadas a cada um dos quatro subtipos moleculares do câncer gástrico. A distribuição dos subtipos moleculares em tumores obtidos de regiões distintas do estômago é representada por gráficos inseridos. *Epstein-Barr virus* (EBV) (vermelho), instabilidade de microssatélites (MSI, azul), geneticamente estável (GS, verde) e instabilidade cromossômica (CIN, roxo claro).

Fonte: Nature, 2014⁴

O Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH) é uma síndrome que segue um padrão hereditário autossômico dominante, descrito pela primeira vez em 1998. Nos casos familiares, evidencia-se câncer difuso de instalação precoce, apresentando morfologia histológica de células em anel de sinete (Figura 2). Além disso, comumente há instalação prematura de câncer de mama lobular, e há uma clara associação com lábio leporino e fenda palatina.⁵

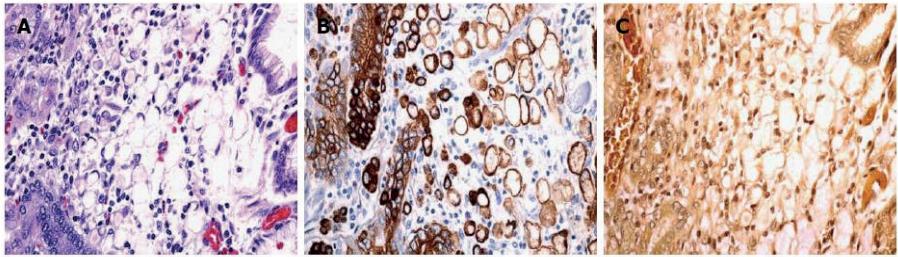


Figura 2. A histologia da lâmina própria gástrica mostra células em anel de sinete. A: Coloração HE ($\times 200$); B: Coloração com anticorpo de citoqueratina AE1.3 mostrando a presença de queratina ($\times 200$); C: Coloração de mucicarmina mostrando a presença de mucina ($\times 200$).

Fonte: Zylberberg et al, 2018.⁵

Nas famílias acometidas, com frequência evidenciam-se mutações de linhas germinativas inativas do gene supressor de tumores *CDH1*. Trata-se de mutações de perda de função. As taxas de mutação nesses indivíduos tendem a ser de 20-40% dos casos. Existem mais de 150 variantes de *CDH1* patogênicas reportadas até o momento. Outrossim, cânceres gástricos em estados avançados estão comumente associados à carcinomatose peritoneal nos pacientes.⁶

O gene *CDH1* é um clássico gene para a supressão de tumores. Codifica a proteína E-caderina, a qual se localiza nas uniões aderentes epiteliais, desempenhando um papel fundamental na adesão e na comunicação de célula com célula (Figura 3).⁷

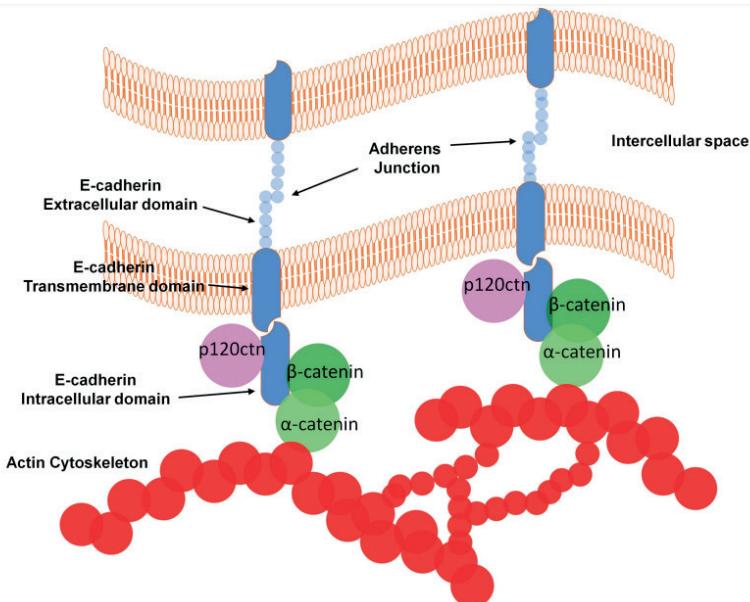


Figura 3. A interface da E-caderina que medeia a adesão celular. O domínio extracelular se liga ao domínio extracelular da E-caderina em células adjacentes por meio de dimerização ativada pelo cálcio. O domínio intracelular se liga ao p120ctn e à β-catenina. O complexo formado com a β-catenina permite a α-catenina conectar esse complexo ao citoesqueleto de actina celular.

Fonte: Gall et al, 2013⁷

Assim, quando há a perda da função da E-caderina, ocorre uma interrupção importante na arquitetura epitelial, com perda da polaridade celular e adesão anormal entre as células. Dessa forma, disfunções desta proteína propiciam a ocorrência de tumores.⁷

RELATO DE CASO

F.C., homem, 45 anos, branco, medindo 1,74m e pesando 93 kg. Relata múltiplas internações prévias por anemia e plaquetose no último ano, com necessidade de hemotransfusão há 1 mês. Afirma que possui diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico há 3 anos, com dispesia e disfagia, sem tratamento farmacológico. Nos últimos 2 meses, informa ter notado perda ponderal não intencional e náuseas, principalmente após as refeições. Em endoscopia recente, foi biopsiada lesão infiltrativa com imuno-histoquímica positiva para *CDH1*, com comprometimento de margem. Informa ser diabético e hipertenso, em uso irregular das medicações prescritas. Nega etilismo e tabagismo. Declara que seu pai apresentou sintomas semelhantes antes de falecer por câncer metastático de origem desconhecida aos 64 anos. Sua mãe, 68 anos, é diabética e hipertensa, assim como seu irmão, 42 anos. Reside com esposa, 46 anos, e filha, 20 anos, ambas hígidas.

RESULTADOS

Com base no relato de caso, a construção do heredograma (Figura 4) permite a representação gráfica das principais características da história familiar da doença CGDH. Isso inclui a identificação do componente genético (portadores de mutação no gene *CDH1*, como o probando) e dos parentes afetados pela diabetes (como o irmão do probando). Além disso, destaca-se a morte do pai sem causa conhecida. O heredograma auxilia na observação do grau de parentesco em relação aos afetados, sendo crucial para a identificação dos indivíduos que devem passar por testes genéticos.⁸

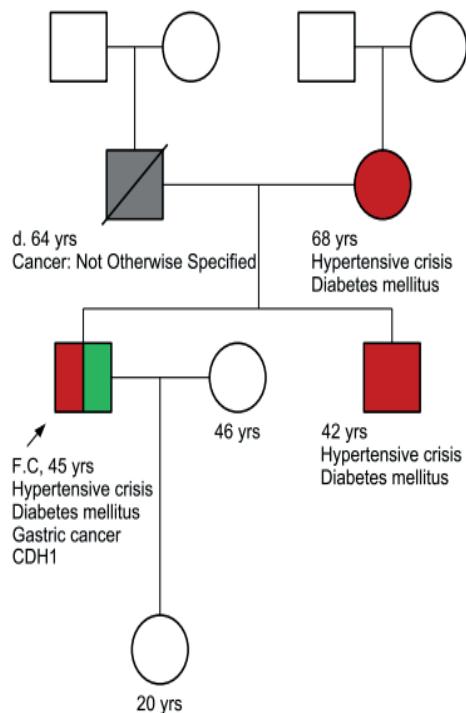


Figura 4. Heredograma do paciente, elaborado com base no relato de caso. A manifestação de câncer no pai do probando colabora com a hipótese de transmissão de uma variante patológica relacionada a uma síndrome genética. d., deceased (falecido); gastric cancer (câncer gástrico) (Verde); Hypertensive crisis e Diabetes mellitus (vermelho).

Fonte: *Invitae Family History Tool*.⁸

A partir dos dados do caso, em especial a idade, o peso, o histórico de anemia e os quadros de perda ponderal, dispepsia, disfagia, foi possível utilizar a QCancer, evidenciando-se que o paciente possui um risco de 49,68% de possuir um câncer não diagnosticado e uma chance de 50,32% de chance de não possuir câncer (Quadro 1).⁹

Cancer	Type	Risk
No cancer		50.32%
Any cancer		49.68%
	gastro-oesophageal	42.3%
	other	3.15%
	blood	2.1%
	pancreatic	1.03%
	colorectal	0.89%
	lung	0.15%
	prostate	0.03%
	renal tract	0.03%
	testicular	0.01%

Quadro 1. Quadro elaborado na ferramenta *QCancer*, aponta uma chance de 49,68% do paciente desenvolver algum tipo de câncer. Comparativamente a uma pessoa do mesmo sexo e idade, a qual possui um risco de 0,27%, a ferramenta aponta que o paciente tem um risco relativo de 184. (risco do paciente (49,68%) dividido pelo risco de uma pessoa com risco típico (0,27%).

Fonte: *QCancer*.⁹

Além disso, seguindo as diretrizes do *Risk Assessment Tools*, ferramenta projetada para populações sintomáticas que buscam a atenção primária, os sintomas apresentados pelo paciente, em especial o refluxo, a perda ponderal, a dispepsia, a disfagia, a náusea e os históricos de anemia e de plaquetose, classificam-no com uma porcentagem maior que 3% (Tabela 1). Nesse sentido, como ele apresenta um quadro clínico de importante risco para câncer gastroesofágico, o paciente deve ser encaminhado a um especialista.¹⁰

Low haemoglobin	Raised platelets	Constipation	Chest pain	Abdominal pain	Nausea or vomiting	Dyspepsia	Epigastric pain	Reflux	Loss of weight	Dysphagia	
0.2 (0.2– 1.0)	0.5 (0.4– 0.5)	0.2 (0.2– 0.2)	0.2 (0.2– 0.2)	0.3 (0.2– 0.3)	0.6 (0.5– 0.7)	0.7 (0.6– 0.7)	0.9 (0.8– 1.0)	0.6 (0.6– 0.7)	0.9 (0.7– 1.0)	4.8 (4.3– 5.9)	PPV as a single symptom
	0.6 (0.6– 0.7)	0.4 (0.4– 0.5)	0.3 (0.3– 0.4)	0.5 (0.4– 0.6)	0.9 (0.7– 1.1)	1.0 (0.8– 1.3)	1.6 (1.1– 2.2)	0.9 (0.7– 1.2)	1.0 (0.8– 1.3)	4.6 (3.4– 6.6)	Low haemoglobin
	0.9 (0.6– 1.4)	0.8 (0.6– 1.2)	0.8 (0.6– 1.1)	1.4 (1.0– 2.1)	1.4 (1.0– 2.2)	1.9 (1.0– 3.8)	1.6 (0.9– 3.8)	1.6 (0.9– 2.9)	1.8 (1.1– 3.0)	6.1 (3.2– 13.2)	Raised platelets
	0.4 (0.3– 0.5)	0.4 (0.3– 0.5)	0.6 (0.4– 0.7)	0.8 (0.6– 1.1)	1.4 (0.8– 2.3)	1.4 (0.8– 1.1)	0.7 (0.5– 1.1)	0.7 (0.5– 1.7)	1.1 (0.8– 1.7)	4.2 (2.7– 7.2)	Constipation
	0.3 (0.3– 0.4)	0.6 (0.4– 0.8)	0.7 (0.5– 0.9)	0.9 (0.6– 1.4)	0.9 (0.6– 1.4)	0.6 (0.5– 0.9)	1.1 (0.7– 1.8)	1.1 (0.7– 1.8)	5.8 (3.5– 10.8)		Chest pain
	0.7 (0.5– 0.9)	1.0 (0.9– 1.2)	1.0 (0.7– 1.3)	0.9 (0.7– 1.2)	0.9 (0.7– 1.2)	0.6 (0.5– 0.9)	1.4 (0.9– 2.2)	1.4 (0.9– 2.2)	6.5 (3.5– 13.5)		Abdominal pain
	1.0 (0.8– 1.2)	1.3 (0.9– 1.8)	1.3 (0.9– 2.0)	2.3 (1.5– 3.5)	2.3 (1.5– 3.5)	2.3 (1.5– 3.5)	2.8 (1.7– 4.8)	2.8 (1.7– 4.8)	7.3 (4.4– 13.9)		Nausea or vomiting
		1.2 (1.0– 1.5)	1.4 (1.0– 2.0)		0.9 (0.7– 1.2)	0.9 (0.7– 1.2)	2.1 (1.3– 3.5)	2.1 (1.3– 3.5)	9.8 (5.7– 20.2)		Dyspepsia
						1.5 (1.0– 2.4)	4.2 (1.8– 11.0)	4.2 (1.8– 11.0)	9.3 –		Epigastric pain
							3.1 (1.5– 6.7)	3.1 (1.5– 6.7)	5.0 (3.3– 8.4)		Reflux
								9.2 (4.4– 22.7)	9.2 (4.4– 22.7)		Loss of weight
								5.5 (4.2– 7.9)	5.5 (4.2– 7.9)		Dysphagia

Tabela 1. Tabela associativa sobre os sintomas e a indicação de encaminhamento para câncer gastroesofágico. A tabela permite visualizar manifestações clínicas que representam o risco de um paciente apresentar um câncer não diagnosticado, mas outros métodos diagnósticos se fazem necessários para confirmar a suspeita. Os sintomas apresentados pelo paciente que permitem classificá-lo são os históricos de anemia e de plaquetose, a perda ponderal, a dispepsia, a disfagia, o refluxo e a náusea.

Fonte: *Risk Assessment Tools*.¹⁰

Usando as características do probando na ferramenta de cálculo de riscos ASK2ME (*All Syndromes Known to Man Evaluator*) e considerando que ele é portador de uma mutação em *CDH1*, as estimativas de risco são exibidas da idade atual do paciente (45 anos) até os 85 anos. Essas estimativas são apresentadas em um gráfico (Figura 5). O cálculo foi realizado considerando intervalos de confiança de 95% para as estimativas de risco do portador dentro de um subconjunto de artigos. É importante ressaltar que as estimativas fornecidas por essa ferramenta são baseadas em uma extensa revisão da literatura, que identifica estudos confiáveis sobre as implicações do risco de câncer para cada gene.¹¹

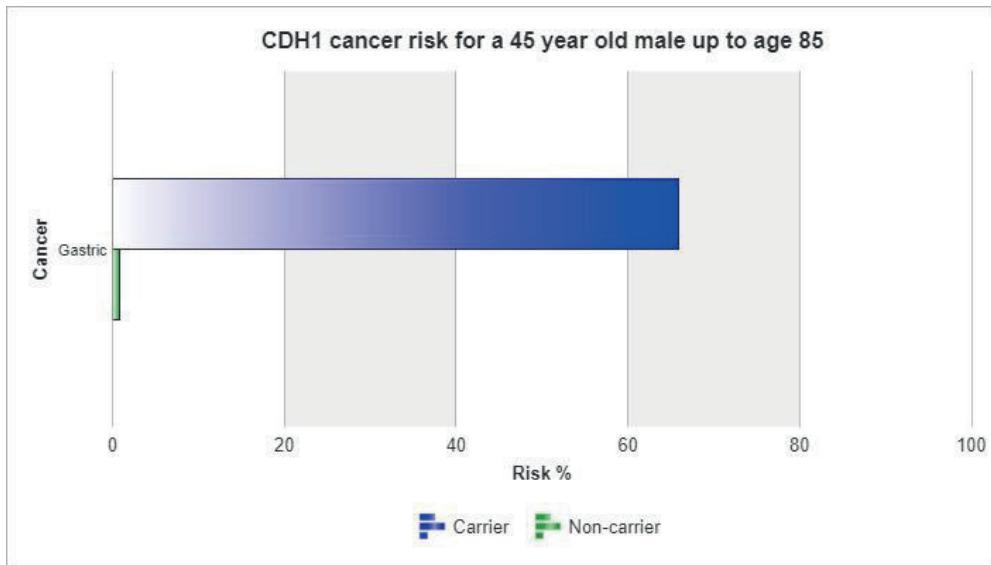


Figura 5. Risco de desenvolver câncer gástrico. Nota-se a influência do gene mutado na ocorrência do câncer em comparação com não-portadores da mutação. No entanto, a presença do gene mutado representa um risco aumentado, não uma certeza da ocorrência de uma neoplasia. *Cancer gastric*, câncer gástrico; *Carrier*, portador; *CDH1 cancer risk for a 45 year old male up to age 85* (Risco de câncer de *CDH1* para um homem de 45 anos até 85 anos); *non-carrier*, não portador; *risk*, risco.

Fonte: ASK2ME.¹¹

DISCUSSÃO

O câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é uma síndrome com herança autossômica dominante, caracterizada por tumores gástricos difusos, com predominância na faixa etária jovem, em que o diagnóstico é realizado aproximadamente aos 37 anos. Em cerca de 30% a 50% dos casos, essa doença apresenta mutações truncantes no gene *CDH1*, que codifica a proteína de adesão entre células, conhecida como E-caderina, como foi o caso do paciente citado no relato de caso.¹²

Alterações genéticas e epigenéticas podem ocasionar a produção de proteínas mais curtas no tipo de mutação truncada, em que ocorre um *stop codon* prematuro na sequência de aminoácidos, produzindo uma proteína defeituosa, que no caso em questão é a E-caderina.¹³

O gene *CDH1* está localizado no cromossomo 16q22.1 e é supressor de tumor. Já a E-caderina é uma glicoproteína transmembrana, da família das caderinas, que é dependente de cálcio para a adesão celular, de forma que possui a função de organização das estruturas das células. Ainda, é válido destacar que esse componente possui complexa relação com diversas vias de sinalização, que resulta na transdução de sinais ao núcleo e ao citoplasma. Assim, a mutação no gene *CDH1* e na E-caderina resultam no processo de transição epitelial-mesenquimal, de forma que haverá a perda de aderência célula-célula,

alteração da polaridade apical, modificações na migração e sinalização intracelular. Esses acontecimentos resultam no aumento da motilidade, crescimento incontrolável e aumento da metástase tumoral, confirmando a tumorigênese.¹³

Durante a carcinogênese, ocorre uma alta produção de fatores de crescimento, além de haver instabilidade genômica e alterações na resposta do DNA a danos.¹³

De acordo com os dados apresentados pelo *QCancer*, o paciente com o gene *CDH1* mutado tem um risco de 49,68% de possuir um câncer não diagnosticado e uma chance de 50,32% de chance de não possuir câncer. Além disso, a ferramenta de cálculo de riscos *ASK2ME* apresentou cerca de 66% de risco para o sujeito portador da mutação desse gene desenvolver o tumor até os 85 anos. Dessa forma, o indivíduo do presente relato apresenta probabilidade muito maior de desenvolver o câncer gástrico, quando comparado à população em geral.^{9,11}

Um dos principais genes associados ao câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é, como especificado anteriormente, o gene *CDH1*. Visando a identificação dessa mutação, importante para adoção de estratégias para prevenção e tratamento, são realizados testes genéticos em laboratórios certificados, utilizando técnicas como sequenciamento de Sanger e amplificação de sondas dependentes de ligação *multiplex* (MLPA). Ademais, alguns critérios foram padronizados em busca de uma breve abordagem ao paciente que pode possuir elevada suscetibilidade ao desenvolvimento tumoral. Esses critérios abordam um meio de referenciação a um profissional de genética do câncer, sendo recomendados quando um indivíduo apresenta um ou mais dos seguintes critérios:^{14,15}

- Câncer gástrico antes dos 40 anos;
- Câncer gástrico antes dos 50 anos com um parente de primeiro ou segundo grau afetado;
- Câncer gástrico em qualquer idade com 2 ou mais parentes de primeiro ou segundo grau afetados;
- Câncer gástrico e câncer de mama com um diagnóstico antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico em qualquer idade e histórico familiar de câncer de mama em parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico em qualquer idade e histórico familiar de pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal;
- Câncer gástrico em qualquer idade e histórico familiar de cânceres associados à Síndrome de Lynch (câncer colorretal, endometrial, intestino delgado ou câncer do trato urinário). Ou histórico familiar de:
 - Mutação conhecida em gene de susceptibilidade ao câncer gástrico em um parente próximo;
 - Câncer gástrico em parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado antes dos 40 anos;

- Câncer gástrico em 2 parentes de primeiro ou segundo grau com diagnóstico antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico em 3 parentes de primeiro ou segundo grau independentemente da idade;
- Câncer gástrico e câncer de mama em um paciente com um diagnóstico antes dos 50 anos, pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal em um parente próximo.

Além disso, existem critérios para uma avaliação adicional de risco de síndromes de alto risco relacionadas ao câncer gástrico, detalhados e abrangentes, guiando o encaminhamento para um especialista em genética do câncer. Esses critérios englobam diferentes situações que incluem:¹⁵

- Indivíduos afetados por câncer gástrico antes dos 40 anos;
- Pessoas com histórico familiar de câncer gástrico, incluindo parentes de primeiro ou segundo grau, especialmente quando o câncer foi diagnosticado antes dos 50 anos;
- Casos de câncer gástrico combinados com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos ou histórico familiar de câncer de mama nessa faixa etária;
- Associação de câncer gástrico com condições como pólipos juvenis, polipose gastrointestinal ou cânceres relacionados à síndrome de Lynch, como colorretal, de endométrio, intestino delgado ou trato urinário;
- Histórico familiar de mutações conhecidas em genes de suscetibilidade ao câncer gástrico;
- Casos de câncer gástrico em múltiplos parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade de diagnóstico;
- Combinação de câncer gástrico com câncer de mama em paciente com diagnóstico antes dos 50 anos ou com pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal em parentes próximos.

Estes critérios servem como guia crucial para a identificação de situações de alto risco que exigem uma avaliação mais aprofundada e encaminhamento para um especialista em genética do câncer, visando uma abordagem de cuidado mais específica e direcionada. O caso abordado neste capítulo evidencia o fato de que o seu pai faleceu por câncer metastático (Figura 4), o que induz a necessidade do aconselhamento genético, para posterior encaminhamento aos testes genéticos. Dentre os critérios abordados acima, baseados na *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), e conhecendo-se mais sobre os componentes familiares do paciente, torna-se proeminente o critério que aborda o câncer gástrico antes dos 50 anos e parente de primeiro ou segundo grau acometido afetado. A interpretação desses dados conflui para uma busca mais minuciosa acerca dos aspectos genéticos envolvidos na família do paciente.¹⁵

Por meio do histórico clínico do paciente, compreende-se que foi realizada uma técnica de imuno-histoquímica para identificação de mutação em *CDH1*, gene referido para câncer gástrico. Com base nessa informação, torna-se coerente entender também os critérios abordados pela NCCN para a realização de tais testes nos pacientes, respeitando critérios minuciosos para realização de medidas lesivas, como a biópsia infiltrativa feita no mesmo. Portanto, alguns critérios são seguidos para a realização de tais testes em *CDH1*, sendo eles:¹⁵

- Dois casos de câncer gástrico na família, um câncer gástrico difuso confirmado independentemente da idade ou;
- Câncer gástrico difuso antes dos 50 anos de idade, sem histórico familiar ou;
- Caso pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, sendo um diagnosticado antes dos 70 anos ou;
- Dois casos de câncer de mama lobular em membros da família antes dos 50 anos ou;
- Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos da etnia Māori, ou com histórico pessoal ou familiar de fissura labial/fenda palatina ou;
- Câncer de mama lobular bilateral antes dos 70 anos.

Por meio desses critérios, concluíram que, ao serem respeitadas tais indicações, levou-se em consideração o critério de câncer gástrico difuso antes dos 50 anos de idade, sem histórico familiar, já que não há especificação do câncer referido ao pai. Encaixando, dessa forma, o paciente às medidas supracitadas (biópsia infiltrativa), para identificação de possível mutação em *CDH1*.¹⁵

Além disso, a identificação de mais genes associados à susceptibilidade ao câncer gástrico pode aprimorar os testes genéticos, bem como a prevenção e o manejo clínico de indivíduos com alto risco para essa doença. O desenvolvimento contínuo nessa área poderá melhorar significativamente as opções terapêuticas e estratégias preventivas, proporcionando um melhor prognóstico para aqueles predispostos a essa condição, como é o caso em estudo.¹⁵

Portanto, além das mutações no gene *CDH1*, existem outras síndromes genéticas, como a síndrome de Lynch em (mutação *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), síndrome de polipose juvenil (*SMAD4*, *BMPR1A*), síndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*) e a polipose adenomatose familiar (*APC*), dentre outras, que aumentam o risco de câncer gástrico. Compreender a interconexão entre essas síndromes e a oncogênese do câncer gástrico é crucial para uma abordagem mais abrangente e eficaz no diagnóstico e tratamento dessa doença.¹⁵

Acerca de fatores diferenciais entre sexos, em mulheres com mutações no *CDH1*, há um risco aumentado de câncer de mama associado ao câncer gástrico difuso hereditário.

O aconselhamento genético torna-se importante nesse quesito por abranger questões como vigilância mamária e a possibilidade de mastectomia profilática como opções de gerenciamento de risco. Além disso, são discutidas opções reprodutivas, como diagnóstico pré-natal (DPP) e diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) durante o aconselhamento.¹⁵

Torna-se evidente que, como dito anteriormente, tais testes necessitam do acompanhamento de um histórico familiar detalhado do paciente, além dos aspectos terapêuticos já vivenciados pelo mesmo. Ademais, há a validação de acompanhamento psicológico, suporte educacional sobre a doença e a informação de concessão do paciente. Todos esses fatores necessitam de simultaneidade durante o processo.¹⁵

Neste contexto, as diretrizes clínicas, como as da *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) e *National Society of Genetic Counselors* (NSGC), são cruciais. Elas oferecem critérios detalhados para identificar pacientes em risco de síndromes de predisposição ao câncer hereditário, ressaltando a importância do aconselhamento genético e do encaminhamento para garantir um gerenciamento adequado do risco de câncer. Essas diretrizes não só destacam a relevância dos testes genéticos na identificação de mutações associadas a síndromes de predisposição ao câncer, mas também ressaltam a importância do acompanhamento médico especializado para um gerenciamento eficaz dessas condições.¹⁶

O aconselhamento genético, nesse momento, é importante para a determinação dos riscos familiares de desenvolvimento do câncer gástrico e para a compreensão do indivíduo sobre a sua possível mutação genética. Entretanto, é necessário considerar variáveis do paciente analisado, como aspectos de sua personalidade e do contexto socioeconômico, de forma que a consulta seja eficiente e que agregue à sua saúde. Caso não haja o zelo quanto à individualidade do sujeito, podem ocorrer sensações de culpa, depressão ou ansiedade, de acordo com o diagnóstico descoberto.¹⁷

Acerca do estadiamento, a oitava edição do manual de estadiamento do câncer da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), publicada em 2016, traz mudanças significativas, incluindo a inclusão de biomarcadores moleculares no estadiamento. Isso melhora a precisão do prognóstico e a seleção de tratamentos personalizados. Além disso, técnicas inovadoras, como biópsia líquida, permitem monitorar a progressão da doença, auxiliando pacientes com câncer gástrico avançado. Essas descobertas contribuem significativamente para estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer gástrico, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.¹⁸

Além disso, o AJCC utiliza um sistema para câncer baseado em tumor (T), nódulo (N) e metástase (M), influenciando o prognóstico e as decisões de tratamento. Dentre as recomendações, estão avaliações clínicas e diagnósticas, como ultrassom endoscópico, que é utilizado para avaliar a profundidade de invasão do tumor e envolvimento nodal. Porém, a análise dos linfonodos à distância por esse método apresenta limitações significativas devido à profundidade limitada e à visualização restrita do transdutor e, embora esse

instrumento seja útil para distinguir entre tumores T3, que estão comumente confinados a um órgão mas com uma extensão considerável, e tumores T4, que se estendem de maneira avançada, muitas vezes invadindo estruturas adjacentes, é aconselhável utilizá-lo em conjunto com outras técnicas de estadiamento.¹⁸

Em relação aos aspectos cirúrgicos, a busca por inovação no tratamento do câncer gástrico tem sido amplamente explorada em estudos recentes. Avanços importantes foram discutidos em uma pesquisa abrangente, onde foram explorados desde cirurgia laparoscópica até biomarcadores e algoritmos de aprendizado de máquina para prever metástases, contudo, metástases hepáticas e linfonodos perigástricos podem não ser detectados, sendo sugerido o teste citológico do líquido peritoneal para melhores resultados. Esses avanços têm o potencial de transformar o diagnóstico e o prognóstico do câncer gástrico avançado. No caso em questão, foi biopsiada lesão infiltrativa apenas pelo exame de endoscopia.¹⁹

Quanto ao manejo, primeiramente, o paciente deveria ser submetido ao exame endoscópico, como ocorreu com o indivíduo citado no relato. Para pacientes com mutação do gene *CDH1*, seria indicado como profilaxia a gastrectomia total profilática, entre os 18 e os 40 anos, ou a realização de endoscopias digestivas altas, a cada 6 a 12 meses, àqueles que optam por não realizarem o procedimento de retirada. Entretanto, como já citado, esse exame pode não detectar certas lesões gástricas difusas.¹⁵

Diante dos sintomas observados no relato de caso, como a disfagia, dispesia, perda ponderal não intencional e náuseas, poderia ser considerada uma obstrução maligna gástrica do paciente. O manejo dessa malignidade deve ser individualizado e o tratamento utilizado deve ser escolhido por meio da observação do quadro do indivíduo. Dentre as opções possíveis, poderiam ser utilizadas para contornar tais problemas: gastrectomia ou gastrojejunostomia, quimioterapia, radioterapia ou colocação de stent enteral por meio de endoscopia para alívio da obstrução.²⁰

De acordo com as diretrizes do *Risk Assessment Tools*, devido ao fato de o paciente apresentar simultaneamente dispesia e disfagia, ele deve se encaminhar com urgência a um especialista para a realização de teste genético. Isso se deve ao valor de 9,8%, o que excede os 3% que determinaria a não necessidade da testagem e caracteriza uma área vermelha, de grande risco, para o desenvolvimento do câncer gastroesofágico.¹⁰

É importante salientar que escolha, dosagem e administração de medicamentos anticancerígenos, bem como o gerenciamento das toxicidades, são processos complexos, que devem constantemente serem adaptados às diferenças individuais dos pacientes, incluindo histórico de tratamento, estado nutricional e condições de saúde subjacentes. Portanto, a administração eficaz desses medicamentos requer uma abordagem colaborativa de uma equipe de saúde especializada para o tratamento do indivíduo. Alguns medicamentos relacionados ao câncer gástrico estão relacionados à anemia e à plaquetopenia.¹⁵

Após medidas de tratamento, devem ser considerados alguns pontos de cuidado com o paciente. O indivíduo deve adotar a prática frequente de exercícios físicos, manter uma alimentação saudável e imunizações atualizadas, visando bem-estar e prevenção de doenças. Por fim, é recomendado limitar o consumo de álcool e tabaco ao longo da vida - substâncias que não são ingeridas pelo paciente do caso.¹⁵

Assim, percebe-se que os estudos aqui discutidos refletem a busca contínua por inovação no tratamento do câncer gástrico, abrangendo desde abordagens cirúrgicas a avanços moleculares, com o objetivo de oferecer tratamentos mais eficazes e personalizados aos pacientes.¹⁵⁻¹⁹

CONCLUSÃO

Em síntese, o câncer gástrico, em particular o tipo difuso associado ao gene *CDH1*, representa um desafio clínico significativo devido à sua predisposição genética e à agressividade tumoral. Avanços recentes na compreensão molecular desta doença permitiram a identificação de subtipos distintos e a associação direta com alterações genéticas específicas, como as mutações no gene *CDH1*. A implementação de testes genéticos e diretrizes clínicas atualizadas desempenha um papel crucial na identificação precoce, no manejo e na prevenção dessa condição. Através desses instrumentos de pesquisa, os pacientes podem ser diagnosticados precocemente, de forma que sejam possíveis abordagens terapêuticas mais efetivas no início do quadro clínico - evitando que o câncer gástrico permaneça tão mortal.

Por meio das ferramentas digitais e das diretrizes clínicas, foi possível identificar a probabilidade do paciente do caso desenvolver câncer gástrico, a qual apresenta-se alta, e apresentar a necessidade de realização de testes genéticos para a doença, visto que sua idade e seu histórico familiar são características que devem ser analisadas por um especialista em oncogenética. Dessa forma, torna-se essencial o aconselhamento genético, que o encaminhará para tais exames.

Além disso, foram apresentadas estratégias terapêuticas personalizadas e a utilização de biomarcadores moleculares no estadiamento, o que demonstra um progresso promissor no tratamento do câncer gástrico. No entanto, a complexidade dessa doença exige uma abordagem multidisciplinar e personalizada, que considere também os aspectos psicológicos do indivíduo em questão. Ainda, é importante avaliar a farmacogenética, de forma que os tratamentos utilizados sejam compatíveis com a individualidade do paciente.

Portanto, o tratamento multiprofissional e as diferentes abordagens terapêuticas apresentadas nas diretrizes clínicas apresentam-se essenciais para melhorar significativamente as opções de diagnóstico, estadiamento e tratamento de portadores de doenças genéticas. Assim, os acessos à informação e à saúde evidenciam-se como peças fundamentais para uma melhor qualidade de vida.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Surveillance research program [Internet]. Cancer.gov. [cited 2023 Dec 13]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov>.
2. Number of new cases 592 212 [Internet]. Iarc.fr. [cited 2023 Dec 13]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.
3. LAURÉN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965 Sep;64(1):31–49.
4. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Jul 23;513(7517):202–9.
5. Zylberberg HM, Sultan K, Rubin S. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. *World Journal of Clinical Cases*. 2018 Jan 16;6(1):1–5.
6. Bacani JT, Soares M, Zwingerman R, di Nicola N, Senz J, Riddell R, et al. CDH1/E-cadherin germline mutations in early-onset gastric cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2006 Nov 1;43(11):867–72.
7. Gall TMH, Frampton AE. Gene of the month: E-cadherin (CDH1). *Journal of Clinical Pathology*. 2013 Aug 12;66(11):928–32.
8. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dec 13]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com>
9. QCancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. Disponível em: <https://www.qcancer.org/male/>
10. Cancer decision support tools overview [Internet]. 10. Cancer Research UK. 2016. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview>
11. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
12. Gayther SA, Gorringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer research* [Internet]. 1998 Sep 15 [cited 2023 Dec 13];58(18):4086–9. Disponível em: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/identification-of-germ-line-e-cadherin-mutations-in-gastric-cancer>
13. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Management and Research*. 2019 Dec;Volume 11:10477–86.

14. 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. Disponível em: <https://jmg.bmjjournals.com/content/52/6/361>
15. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2022 Feb;20(2):167–92. Disponível em: <https://nccn.org/view/journals/jnccn/20/2/article-p167.xml#d18220576e1310>
16. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genetics in Medicine*. 2014 Nov 13;17(1):70–87.
17. Costa Jr. AL. Atuação profissional do psicólogo em aconselhamento genético. *Psicologia: Ciência e Profissão*. 1996;16(3):19–26.
18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenson JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017 Jan 17;67(2):93–9.
19. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* [Internet]. 2017 Jul 1;39(7):1010428317714626. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671042/>
20. Jeurnink SM, Eijck van, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. 2007 Jun 8;7(1).

CAPÍTULO 7

INTEGRANDO A PERCEPÇÃO CLÍNICA E AS FERRAMENTAS DIGITAIS: UM CASO FICTÍCIO QUE ILUSTRA A COMPLEXIDADE DO CARCINOMA FOLICULAR DE TIREOIDE ASSOCIADO À SÍNDROME DE COWDEN

Data de aceite: 01/02/2024

Júlia Toneto Neves

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

Davi Bonella Lopes

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

Caio Effigen Bortolini

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

Juliana Carvalho Passos

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Eelize Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O carcinoma folicular da tireoide é um tipo de câncer que acomete as células foliculares da tireoide, geralmente cursando de forma assintomática. **RELATO DE CASO:** Masculino, 63 anos, ex-tabagista, perda

ponderal importante nos últimos 12 meses, sudorese noturna, diarréia e nódulo tireoidiano há 3 meses. Mutação do gene *PTEN*. Histórico de câncer familiar. **RESULTADOS:** Paciente tem 62,46% de chance de possuir um câncer atual não detectado, sendo 22,39% de chance de ser de pulmão. **DISCUSSÃO:** Portadores da mutação do gene *PTEN*, junto com acometimento da tireoide, como no carcinoma folicular, geralmente se encaixam na Síndrome de Cowden, uma síndrome de herança autossômica dominante rara. **CONCLUSÃO:** A análise destaca a importância da abordagem integrada no estudo do câncer de tireoide, ressaltando a relevância da investigação clínica, heredograma e ferramentas digitais para diagnóstico precoce, planejamento terapêutico e acompanhamento de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma folicular de tireoide 1. Mutação do gene *PTEN* 2. Síndrome de Cowden 3.

INTEGRATING CLINICAL INSIGHT AND DIGITAL TOOLS: A FICTITIOUS CASE ILLUSTRATING THE COMPLEXITY OF FOLLICULAR THYROID CARCINOMA ASSOCIATED WITH COWDEN SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Follicular thyroid carcinoma is a type of cancer that affects the follicular cells of the thyroid and usually develops asymptotically. **CASE REPORT:** Male, 63 years old, former smoker, important weight loss in the last 12 months, night sweats, diarrhea and thyroid nodule for 3 months. *PTEN* gene mutation. Family history of cancer.

RESULTS: The patient has a 62.46% chance of having a current undetected cancer, 22.39% of which is lung cancer. **DISCUSSION:** Carriers of the *PTEN* gene mutation together with thyroid involvement, such as follicular carcinoma, generally fall into Cowden Syndrome, a rare autosomal dominant inheritance syndrome. **CONCLUSION:** The analysis emphasizes the importance of an integrated approach in studying thyroid cancer, highlighting the significance of clinical investigation, pedigree analysis, and digital tools for early diagnosis, therapeutic planning, and patient monitoring.

KEYWORDS: Thyroid Follicular Carcinoma 1. Cowden's Syndrome 2. *PTEN* mutation 3.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é considerado um importante carcinoma da cabeça e pescoço, sendo que a estimativa para o triênio 2023/2025 é de que sejam diagnosticados 16.660 novos casos de câncer no Brasil a cada ano. Essa neoplasia ocupa a sétima posição entre os tipos de câncer mais frequentes no país, acometendo mais a população feminina que a masculina.¹ Vale ressaltar que a maior parte dos nódulos que surgem na glândula não são malignos. O carcinoma folicular da glândula, em muitos casos, permanece assintomático por períodos prolongados, manifestando-se frequentemente como um nódulo solitário na tireoide.² Segundo as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), os principais tipos histológicos das neoplasias de tireoíde são três. O primeiro deles, os tumores diferenciados, incluem os foliculares, os papilíferos e os oncocíticos. O segundo é o carcinoma medular da tireoíde, com origem nas células parafoliculares da glândula. Por fim, existe o carcinoma anaplásico ou o carcinoma indiferenciado, o qual apresenta alta taxa de mortalidade.²

Para o relato de caso fictício trabalhado, atenta-se para o carcinoma folicular de tireóide. Estudos indicam a correlação dessa neoplasia com a mutação do gene *PTEN*. Ele é um supressor tumoral, que em condições saudáveis bloqueia a proliferação e o crescimento celular e, ao mesmo tempo, estimula a apoptose. Quando possui a sua expressão diminuída, ocorre a inibição do controle celular realizado pelo gene.³

Nesse contexto, a presença da mutação do gene *PTEN*, concomitantemente à descoberta de um carcinoma folicular da tireóide, aumenta a suspeição do acometimento do paciente pela Síndrome de Cowden - doença de herança autossômica dominante rara que aumenta o risco de diversos tipos de cânceres, a exemplo do carcinoma tireoideano.⁴

RELATO DE CASO

B.E, homem, 63 anos, pardo, medindo 1,77m e pesando 58kg. Relata perda ponderal importante nos últimos 12 meses, acompanhada de episódios recorrentes de palpitações, sudorese noturna e diarréia. Informa que notou “nódulo” tireoidiano há 3 meses, sendo realizada PAAF e diagnóstico de carcinoma folicular de tireóide, com imuno-histoquímica positiva para mutação em *PTEN*. Ainda, foi submetido à biópsia excisional de lipoma esternal e papiloma de oromucosa no último mês. Afirma que é casado com uma mulher, 55 anos, e possui 2 filhos: sua filha mais velha foi diagnosticada aos 38 anos com câncer de mama bilateral e seu filho mais novo, 29 anos, nasceu com macrocefalia e déficit cognitivo. Refere que sua mãe, 80 anos, e seu pai, 85 anos, são hipertensos e fazem tratamento para dislipidemia. Atualmente, faz acompanhamento no ambulatório de oncologia para investigação oncogenética. É ex-tabagista, 25 maços/ano, desde os 28 anos, realizando tratamento farmacológico para DPOC desde os 55 anos. Nega etilismo ou outras comorbidades.

RESULTADOS

A partir do relato de caso, foram utilizadas ferramentas digitais a fim de analisar mais profundamente determinadas características do paciente, a exemplo do seu histórico familiar e dos riscos que ele possui para o aparecimento de diferentes tipos de câncer.

A primeira ferramenta utilizada foi a *Family History Tool* da *Invitae*, na qual foi construído o heredograma familiar do paciente (Figura 1). Através dela, pode-se esquematizar de forma dinâmica as relações familiares do paciente com as respectivas informações de cada membro, a exemplo da idade, sexo, doenças as quais são portadores, entre outras informações possíveis de serem adicionadas.⁵

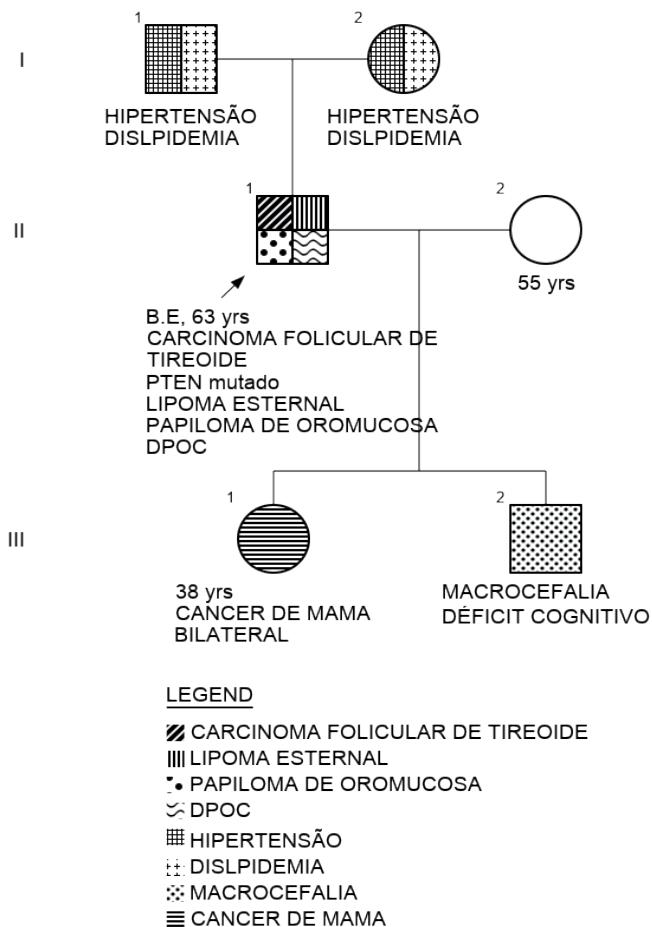


Figura 1. Heredograma do paciente B.E. A partir desse heredograma, que ilustra o histórico patológico pregresso do paciente e dos seus familiares. Percebe-se que os pais de B.E. eram portadores de Hipertensão e Dislipidemia. O paciente, além do Carcinoma folicular de tireoide, acompanhado da mutação do gene *PTEN*, apresenta Lipoma esternal e Papiloma de oromucosa. Por outro lado, o histórico patológico pregresso e hábitos de vida, como o hábito tabagista, chamam atenção já que evoluiu para um quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Ademais, nota-se que a filha apresenta câncer de mama bilateral, sendo o único caso da família. O filho, por sua vez, apresenta macrocefalia e déficit cognitivo, sinais os quais podem indicar que a mutação do gene *PTEN* foi herdado.

Fonte: *Invitae Family History Tool*.⁵

A segunda ferramenta escolhida foi a plataforma *Qcancer*, na qual foi calculado o risco do paciente possuir câncer no momento atual, mas que ainda não tenha sido diagnosticado. Para tal, leva-se em consideração seus fatores de risco e sintomas atuais. Os dados do paciente que foram utilizados pela ferramenta foram: peso e altura, presença de doença pulmonar coronariana obstrutiva, perda ponderal, nódulo na região cervical, sudorese noturna, mudanças no hábito intestinal (Figura 2).⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		37.54%
Any cancer		62.46%
	lung	22.39%
	blood	22.27%
	other	15.57%
	gastro-oesophageal	0.84%
	renal tract	0.43%
	prostate	0.42%
	pancreatic	0.32%
	colorectal	0.22%
	testicular	0%

Figura 2. Riscos que o paciente B. E. apresenta para a presença de diferentes tipos de câncer. Pode-se inferir que o risco calculado para câncer não diagnosticado é de 62,46% e 35,54% de não ter câncer algum. Dentre as possibilidades de diagnósticos, o câncer de pulmão (22.39%) e o sanguíneo (22.27%) apresentam maiores chances. Outros possíveis, mas com baixas possibilidades, são gastro-esofágico, do trato renal, próstata, pâncreas e colorretal.

Fonte: *QCancer*.⁶

Outra ferramenta utilizada foi a *Risk Assessment Tools*, a qual fundamenta-se na aplicação de algoritmos que calculam a probabilidade de um paciente apresentar um câncer não diagnosticado, expresso como um valor preditivo positivo (PPV) com base nos sintomas atuais. A partir dos dados obtidos da plataforma *Qcancer*, os dois tipos de câncer com maior probabilidade de ocorrência para o paciente em questão foram aplicados na nova ferramenta. Para o câncer de pulmão em tabagistas (Figura 3), a associação da dor torácica ou da perda de peso com a trombocitose revelaram os maiores PPVs (>10%), assim como a junção da espirometria abdominal com um dos seguintes sintomas: dor torácica, perda de peso, fadiga ou dispneia. Dentre os sarcomas sanguíneos, é possível a análise específica do mieloma (Figura 4) e do linfoma não Hodgkin (Figura 5), haja vista que foram os únicos disponibilizados pela *Risk Assessment Tools*.⁷ Para o mieloma (figura 4), a combinação entre dorsalgia e epistaxe (PPV de 1.5%). Para o linfoma não Hodgkin (figura 5), linfadenopatia e dor abdominal com o maior valor preditivo positivo (13%).⁷

B Lung Cancer Assessment Tool for Smokers							Male □	Female □
Cough	Fatigue	Dyspnoea	Chest pain	Loss of weight	Loss of appetite	Thrombocytosis	Abnormal spirometry	Haemoptysis
0.9	0.8	1.2	1.3	2.1	1.8	4.2	4.0	4.5
1.3	1.0	1.4	0.9	2.3	2.8	6.5	3.6	3.9
	1.2	1.4	1.3	2.0	2.3	2.4	>10	6.1
	1.5	2.2	3.1	5.5	2.4	>10	6.9	Dyspnoea
	1.4	4.4	7.6	>10	>10	>10	4.1	Chest pain
	1.7	5.0	>10	>10				Loss of weight
	2.7							Loss of appetite
							12	Haemoptysis

Figura 3. Demonstra-se na tabela os valores preditivos positivos para o câncer de pulmão em pacientes tabagistas para os seguintes marcadores de risco: tosse, fadiga, dispneia, dor torácica, perda de peso, perda de apetite, espirometria abdominal e hemoptise. Tais marcadores foram calculados tanto individualmente quanto combinados em pares em relação ao câncer de pulmão. As maiores taxas de PPV são as >10%. Elas surgem na combinação entre trombocitose com dor torácica ou com perda de peso e na junção de espirometria abdominal com qualquer um dos seguintes sintomas: fadiga, dispneia, dor torácica ou perda de peso.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁷

Figure 2. Positive predictive values for non-Hodgkin's lymphoma symptoms in patients sixty years of age and over, for single and paired features.

Infection	Shortness of breath	Indigestion	Constipation	Back Pain – 2 nd occurrence	Fatigue	Vomiting & nausea	Abdominal pain	Malaise	Weight loss	Mass	Head and neck mass	Lymphadenopathy	
0.1 0.08, 0.10, 0.13	0.1 0.10, 0.14	0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.15, 0.20	0.2 0.15, 0.21	0.2 0.18, 0.22	0.2 0.16, 0.24	0.4 0.3, 0.5	0.8 0.7, 1.0	2.3 1.6, 3.2	13 7.1- 22	Risk as a single symptom
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.15, 0.24	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.4 0.3, 0.6	0.7 0.5, 1.2	2.8 >5	>10 11	Infection Shortness of breath
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.4	0.4 0.3, 0.5	0.6 0.5, 0.8	2.8 >5	>10 11	Indigestion
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 0.9	1.1 1.0 1.0	0.9 1.5	>10 6	Constipation
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 0.9	1.0 1.0 1.1	1.5 1.0	>10 >10	Back pain – 2 nd occurrence
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 0.9	1.8 1.3 1.3	4.9 4.0	>10 >10	Fatigue Vomiting & nausea
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.6 0.5, 1.1	1.1 0.6, 1.8	2.6 2.2	13 >10	Abdominal pain Weight loss
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.9 0.8 0.9	1.3 1.3 1.3	4.0 >10	>10 >10	Malaise Mass
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.9 0.8 0.9	1.3 1.3 1.3	4.0 >10	>10 >10	Head and neck mass
0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.5	0.3 0.2, 0.4	0.9 0.8 0.9	1.3 1.3 1.3	4.0 >10	>10 >10	Head and neck mass

Figura 4. Valores preditivos positivos para o linfoma não Hodgkin. Os marcadores de risco em questão são: infecção, dispneia, dispepsia, constipação, dorsalgia, fadiga, vômitos e náusea, dor abdominal, entre outros. A mais elevada taxa de valor preditivo positivo (PPV > 13%) é observada na conjunção dos marcadores de linfadenopatia e dor abdominal, ambos identificados no relato de caso do paciente em questão.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁷

Joint pain	Shortness of breath	Chest infection	Chest pain	Fracture	Nausea	Combined bone pain	Nosebleeds	Back pain	Weight loss	Rib pain	
0.05 0.04 to 0.06	0.06 0.05 to 0.06	0.06 0.05 to 0.06	0.1 0.09 to 0.11	0.1 0.08 to 0.12	0.1 0.08 to 0.12	0.1 0.1 to 0.2	0.1 0.1 to 0.2	0.1 0.1 to 0.2	0.2 0.1 to 0.2	0.2 0.1 to 0.3	Risk as a single symptom
	0.1 0.1 to 0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	n/c	0.1 0.1, 0.2	n/c	0.7	Joint pain
		0.1	0.1 0.05 to 0.10	0.1 0.1 to 0.3	0.1 0.1 to 0.2	0.2 0.1 to 0.3	0.1	0.1 0.1 to 0.2	0.1 0.1 to 0.3	0.2	Shortness of breath
			0.2 0.1 to 0.3	0.2 0.1 to 0.3	0.1 0.1 to 0.2	0.3	0.1	0.2 0.1 to 0.2	0.3	0.2	Chest infection
				0.3 0.2 to 0.6	0.3 0.2 to 0.4	0.2 0.1 to 0.4	0.3	0.3 0.2 to 0.4	0.1	0.9	Chest pain
					0.2 0.1 to 0.4	0.8	n/c	0.5 0.3 to 0.9	0.3	0.7	Fracture
						0.6	n/c	0.4 0.2 to 0.6	0.3	0.3	Nausea
							n/c	0.5 0.3 to 0.8	n/c	0.5	Combined bone pain
								1.5	0.3	n/c	Nosebleeds
									0.5	1.1	Back pain
									n/c		Weight loss

Figura 5. Revela-se os diversos valores de PPV para o mieloma. Os marcadores considerados foram: artralgia, dispneia, infecção e dor na região torácica, fratura, náusea, osteoalgia combinada em diferentes ossos, epistaxe, dorsalgia, perda de peso e dor nas costelas. A mais elevada taxa de valor preditivo positivo (1.5%) é observada na junção entre dorsalgia e epistaxe.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁷

Além disso, foi utilizada a plataforma *ASK2ME*, que permite calcular o risco de desenvolvimento de diversos cânceres a partir da idade do paciente, baseando-se nas mutações genéticas dos indivíduos.⁸ Então, a partir do seu uso, foram estimadas as chances para homens entre 63 e 85 anos, com mutação no gene *PTEN*, encaixando-se com o caso do paciente B.E. (Figura 6). Destaca-se a estimativa para o câncer renal, colorretal e para o melanoma, cujas chances para o aparecimento desses carcinomas são de 29,75%, 4,05% e 3,58%, respectivamente. Ademais, também foi demonstrado que o risco de desenvolvimento de câncer de rim para portadores de mutação no gene *PTEN* cresce de forma significativa ao longo do tempo quando comparado a indivíduos que não possuem mutação (Figura 7), diferentemente do câncer colorretal e melanoma, nos quais a presença da mutação não permite inferir chances significativamente maiores de desenvolvê-los (Figuras 8 e 9)⁸.

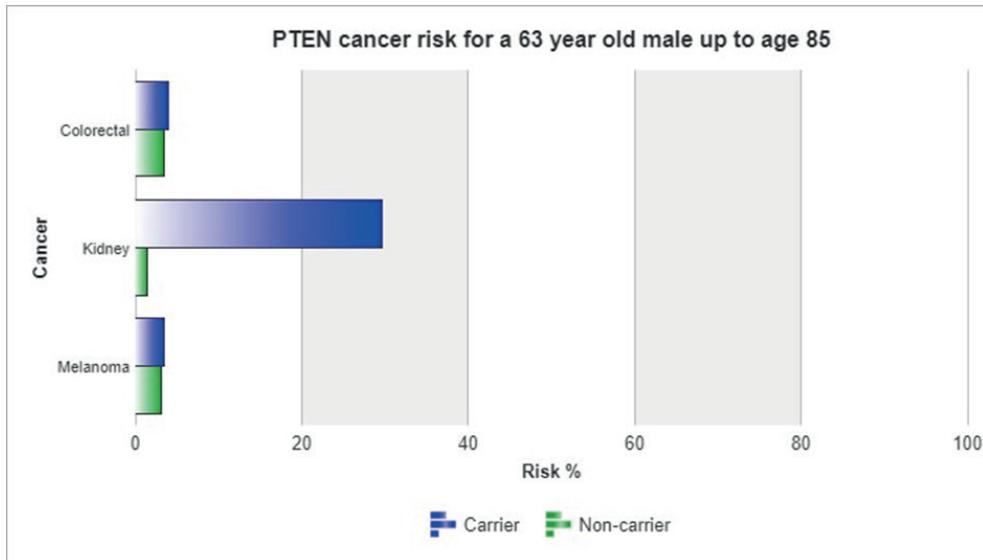


Figura 6. A ferramenta demonstra a chance de 29,75% para o desenvolvimento de câncer renal, seguida de 4,05% para o câncer colorretal e 3,58% para o melanoma, naqueles pacientes os quais se enquadram no grupo do estudo (homens na faixa etária entre 63 e 85 anos, com a mutação do gene *PTEN*).

Fonte: *ASK2ME*.⁸

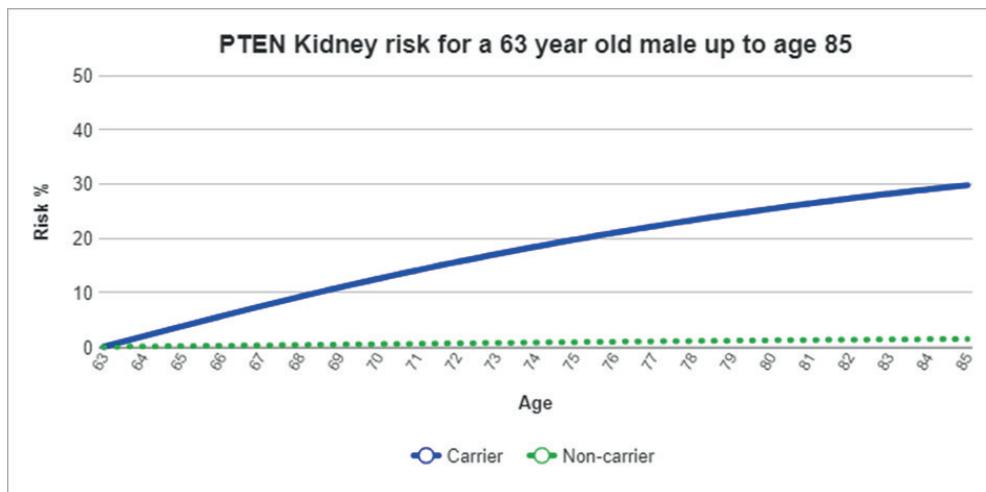


Figura 7. O risco de desenvolver câncer no rim em um intervalo de 20 anos é aproximadamente 30% maior em homens que possuem a variante patogênica *PTEN* quando comparados a não portadores.

Fonte: *ASK2ME*.⁸

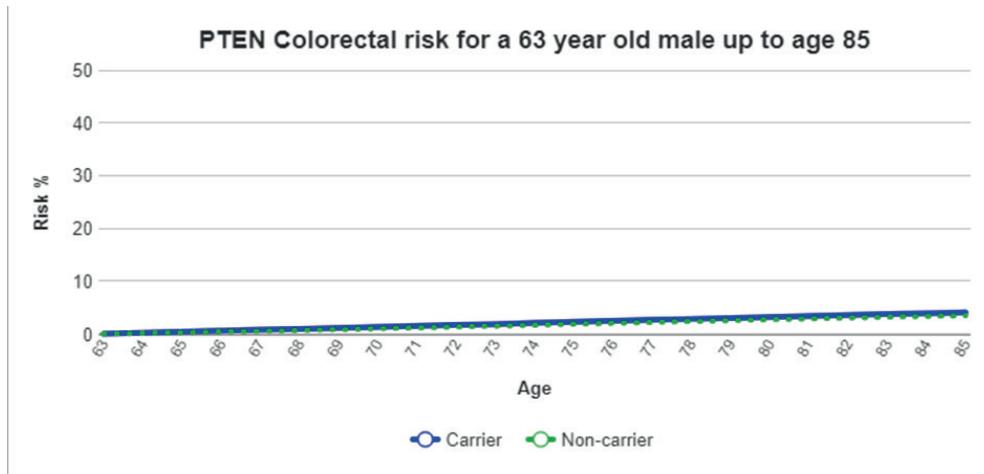


Figura 8. O risco de desenvolver câncer colorretal em um intervalo de 20 anos em homens portadores da variante patogênica *PTEN* não possui diferenças significativas quando comparado ao risco daqueles que não a possuem.

Fonte: ASK2ME.⁸

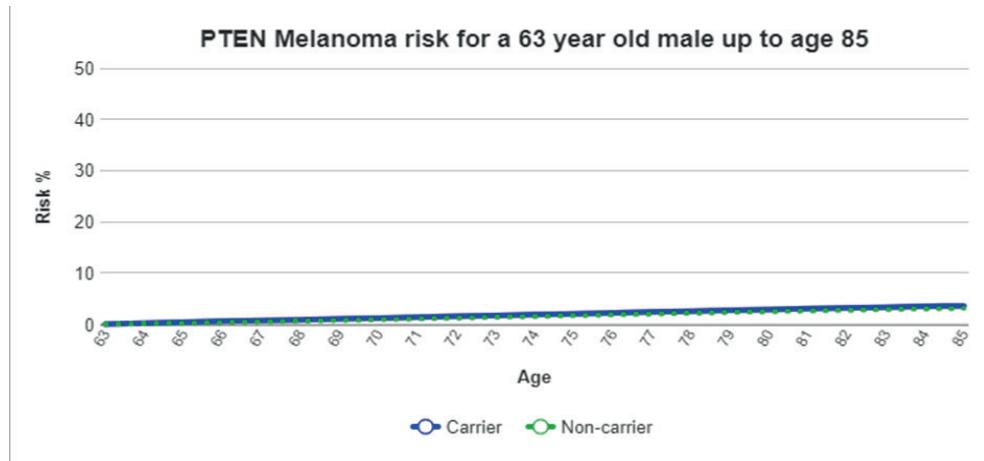


Figura 9. O risco de desenvolver melanoma em um intervalo de 20 anos em homens portadores da variante patogênica *PTEN* não possui diferenças significativas quando comparado ao risco daqueles que não a possuem.

Fonte: ASK2ME.⁸

DISCUSSÃO

O câncer de tireoide é de grande importância no estudo das neoplasias malignas. No caso hipotético trabalhado, o carcinoma tireoidiano é o folicular. Para que ele seja diagnosticado, é preciso que se evidencie invasão vascular, sendo a via hematogênica o principal meio de disseminação, ou que seja constatado a invasão da cápsula da glândula. Ademais, possui uma baixa propagação pelos linfonodos, e sítios comuns de metástase são os pulmões e os ossos.⁹

No entanto, a avaliação da malignidade de todos os nódulos torna-se desafiadora devido à alta prevalência de nódulos benignos e à raridade do carcinoma tireoidiano. Além disso, tanto os tumores benignos quanto os malignos na tireóide geralmente não apresentam sintomas, dificultando o diagnóstico clínico. Aproximadamente metade dos nódulos malignos são descobertos durante exames físicos de rotina, incidentalmente em exames de imagem ou durante cirurgias destinadas a condições benignas. Os restantes 50% são frequentemente percebidos inicialmente pelo próprio paciente, muitas vezes na forma de um nódulo assintomático, como é o caso analisado neste estudo.²

Vale ressaltar que a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), no caso do tipo histológico folicular, não é o padrão ouro para o diagnóstico específico do carcinoma, apesar de ser referência para os outros tipos de câncer da tireoide. Em 80% dos casos, os resultados com suspeita de neoplasia folicular obtidos neste exame revelam-se como adenomas foliculares benignos, e 20% são, de fato, diagnosticados com o carcinoma. A fim de ajudar no diagnóstico, testes moleculares são interessantes para ajudar a determinar se as lesões são malignas com base no perfil genético.² Contudo, no caso do paciente fictício B.E, a PAAF foi utilizada, seguido de imuno-histoquímica, confirmando o gene mutado. Outrossim, o uso da ultrassonografia é um ótimo método para detecção de nódulos, avaliando o tamanho e as características do mesmo, portanto, é referência para diagnóstico e terapêutica. O mapeamento com isótopos é utilizado na detecção de nódulos hiperfuncionantes e é interessante ao diferenciar esses nódulos das neoplasias foliculares. O uso do PET-SCAN também pode ajudar a diferenciar neoplasias benignas e malignas ao qualificar o metabolismo da molécula de glicose.¹⁰

Acerca da progressão à malignidade, embora mais de 50% de todos os nódulos malignos permaneçam assintomáticos, a probabilidade inicial de malignidade em um nódulo aumenta substancialmente na presença de sinais ou sintomas. Por exemplo, a probabilidade de um nódulo ser maligno aumenta aproximadamente sete vezes se apresentar características como firmeza pronunciada, fixação a estruturas adjacentes, crescimento rápido, associação com expansão regional de linfonodos, indução de paralisia das cordas vocais ou manifestação de sintomas relacionados à invasão de estruturas do pescoço. A existência de antecedentes familiares de câncer de tireoide também é indicativa de malignidade. Quando duas ou mais dessas características estão presentes,

a probabilidade de câncer de tireoide é praticamente assegurada; no entanto, tal cenário é infrequente. A idade e o sexo do paciente também influenciam a probabilidade de malignidade. Outros fatores que suscitam suspeitas de malignidade incluem: 1) histórico de irradiação na região da cabeça e pescoço; 2) histórico de condições associadas ao carcinoma de tireoide, como adenomatoso familiar, polipose (anteriormente conhecida como síndrome de Gardner), complexo de Carney, síndrome de Cowden, síndrome de neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 2A ou 2B; 3) entre outros.²

Em relação à prevenção e aos fatores de risco, o excesso de gordura corporal, a modificação do metabolismo de hormônios sexuais, inflamações crônicas, estresse oxidativo, alterações na função imune, resistência à insulina e alteração na produção de adipocinas constituem fatores de risco para o desenvolvimento do câncer da tireoide. No caso em questão, o paciente foi tabagista com uma alta carga tabágica (25 maços/ano), fator que o predispõe à doença apresentada. Especificamente em relação ao carcinoma folicular, o baixo consumo de iodo constitui um fator de risco. Por isso no Brasil ele é raro, haja vista o consumo de sal iodado.¹¹

Como já foi abordado, algumas doenças hereditárias aumentam o risco do câncer de tireoide. Uma vez que o paciente do caso clínico possui mutações no gene *PTEN* confirmadas por imuno-histoquímica, há um forte indício para o diagnóstico da Síndrome de Cowden (SC).¹² Essa síndrome rara é considerada um fator que aumenta a probabilidade de malignidade de tumores difusos de tireoide, a exemplo do carcinoma folicular, como o presente no caso.¹³ O seu padrão de herança é autossômico dominante, e o principal gene relacionado é o *PTEN*, apesar de ter sido relatada uma heterogeneidade genética, com mutações encontradas em *SDHB*, *SDHD*, *AKT*, *PIK3CA*, *CHEK2*, *SEC23B*.¹²

O gene *PTEN* é um supressor tumoral, logo, a sua mutação leva a uma proliferação celular descontrolada, ocasionando diversas manifestações multissistêmicas. O aumento do risco de câncer não só é para o de tireoide (em especial o folicular), mas também para os de mama, cólon, rim e endométrio. Alguns achados cutâneos e de exames de imagem são sinais importantes indicativos da SC. Entre as manifestações mais relevantes da síndrome estão: fibromas escleróticos, triquilemomas faciais múltiplos, papilomas orais, papilomas mamários, poliposes gastrointestinais, lipomas, malformações vasculares, miomas uterinos, papilomas mamários, macrocefalia e retardo mental em crianças, entre outros.¹⁴

A síndrome de Cowden é uma herança autossômica dominante rara. Como já foi dito, o principal gene relacionado é o *PTEN*. Ele é um supressor tumoral, então, a sua mutação leva a uma proliferação celular descontrolada, ocasionando diversas manifestações multissistêmicas. O aumento do risco de câncer não só é para o de tireoide, mas também para os de mama, cólon, rim e endométrio. Alguns achados cutâneos e de exames de imagem são sinais importantes indicativos dessa síndrome genética. Entre as manifestações mais relevantes da síndrome estão: fibromas escleróticos, triquilemomas

faciais múltiplos, papilomas orais, papilomas mamários, poliposes gastrointestinais, lipomas, malformações vasculares, miomas uterinos, papilomas mamários, macrocefalia e retardamento mental em crianças, entre outros.¹⁴

Constatou-se no relato de caso fictício que B. E. era acometido por carcinoma folicular de tireoide com imuno-histoquímica confirmado a mutação do gene *PTEN*. Além disso, foi submetido à biópsia excisional de lipoma esternal e papiloma de oromucosa. Sendo assim, o quadro do paciente encaixa-se com os sinais típicos da Síndrome de Cowden. Ademais, o heredograma do paciente (Figura 1) revela que os seus filhos apresentam possíveis características dessa condição genética, indicando que a mutação do gene pode ter sido transmitida à prole: a filha diagnosticada com câncer de mama bilateral e o filho com macrocefalia e déficit cognitivo.¹⁴ Apesar dos indícios de que B. E. é acometido pela SC, ele não se encaixa nos critérios diagnósticos definidos pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).¹⁵

A ANS estabelece oito critérios para a Síndrome de Cowden. O primeiro deles envolve indivíduos com macrocefalia, não se encaixando com o paciente estudado. Apesar do filho dele ser acometido pela macrocefalia, ele deveria apresentar pelo menos um câncer do espectro da Síndrome de Cowden ou uma lesão benigna típica ou ser diagnosticado com transtorno do espectro autista para se encaixar no critério, fato que não é condizente com o relato. O segundo inclui pacientes de ambos os sexos, sem macrocefalia, com pelo menos três lesões citadas a seguir, sejam elas malignas (Câncer de mama; Ca de endométrio; Ca de tireoide folicular) ou benignas (múltiplos hamartomas gastrointestinais; ganglioneuromas; pigmentação macular da glande do pênis; triquileoma comprovado por biópsia; múltiplas queratoses palmo-plantares; papilomatose multifocal ou extensa de mucosa oral; inúmeras pápulas faciais). Nesse segundo critério, o paciente B.E. apresenta apenas duas lesões, o câncer folicular de tireóide e o papiloma de oromucosa. O terceiro inclui pessoas com diagnóstico de pelo menos quatro critérios menores da Síndrome, entre elas, pode-se citar o carcinoma de células renais, de tireoide papilífero ou de cólon, nódulos de tireoide, adenoma de tireoide, anomalias vasculares, déficit cognitivo com QI ≤75, lipomas e lipomatose testicular. Contudo, o paciente B.E. apresenta apenas dois dos critérios, que é o nódulo tireoidiano e o lipoma. O quarto critério envolve pessoas com um câncer típico de Cowden e mais três lesões menores, enquanto o paciente estudado apresenta um câncer e apenas uma dessas lesões. O quinto, por sua vez, inclui aqueles com uma lesão benigna e três menores, e B.E. apresenta uma lesão benigna, mas apenas uma menor. O sexto envolve paciente com diagnóstico de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou de Lhermitte-Duclos no adulto, o que não é o caso. O sétimo critério envolve paciente sem macrocefalia com pelo menos dois triquileomas comprovados por biópsia, o qual o paciente em estudo não se encaixa. Por fim, o oitavo envolve indivíduos maiores de 18 anos quando possuem mutações deletérias em *PTEN* em familiares de 1º, 2º ou 3º graus. Apesar de comprovada a mutação do B.E., não foi relatada se a mutação que ele possui é de fato deletéria, então, não é possível encaixar seus filhos nesse critério.¹⁵

Contudo, seguindo os critérios diagnósticos revisados do artigo “*Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria*”, publicado pelo Jornal do Instituto Nacional do Câncer, é possível incluir o paciente fictício B. E. nos critérios diagnósticos para a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*. Esse termo refere-se ao espectro de distúrbios associadas a mutações germinativas em tal gene, incluindo a Síndrome de Cowden, a Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) e a Doença de Lhermitte-Duclos do adulto (LDD).¹²

Para a análise dos pacientes de acordo com a literatura citada, existem dois critérios a serem considerados. O primeiro deles constitui os “Critérios maiores”, os quais incluem câncer de mama, câncer de endométrio, câncer de tireoide (do tipo histológico folicular), hamartomas gastrointestinais, macrocefalia, papilomas orais múltiplos, entre outros. O segundo deles, por sua vez, são os “Critérios menores”, compostos por desordem do espectro autista, câncer de cólon, lipomas (≥ 3), carcinomas de células renais, retardo mental, câncer de tireoide (do tipo histológico papilar), entre outros.¹²

Enfim, para realizar o diagnóstico operacional da Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN* em uma família na qual um indivíduo possui mutação no gene *PTEN* (como no caso estudado), são necessários: Dois critérios maiores quaisquer, com ou sem critério menor; Um maior e dois menores; ou Três critérios menores. Analisando B.E., constata-se que ele apresenta dois critérios maiores -carcinoma folicular de tireoide e papiloma de oromucosa- e um menor -lipoma. Ou seja, é possível a confirmação do diagnóstico clínico desse indivíduo fictício para a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, abrindo então, possibilidades para a investigação da Síndrome de Cowden.¹²

O artigo utilizado como referência enfatiza as limitações dos dados disponíveis na literatura a respeito da SC. Apesar disso, os autores destacam a importância do desenvolvimento de critérios diagnósticos mais fundamentados para a aplicação da prática clínica, então, as suas revisões excluíram características inconclusivas e adicionaram outras baseadas em critérios mais rigorosos. Dessa forma, a proposta deles é que seus critérios orientem os diagnósticos clínicos das doenças relacionadas ao *PTEN*, englobando a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, por isso a importância da utilização desse trabalho acadêmico para o estudo do caso relatado.¹²

Ademais, é recomendado pelo artigo, sempre que possível, a adoção dos testes moleculares para confirmar o diagnóstico clínico e para facilitar os testes em familiares em situação de risco. A prole de B.E. encontra-se nessa circunstância, seja pela macrocefalia e pelo déficit cognitivo do filho, seja pelo câncer de mama da filha. Logo, é interessante o acompanhamento dos dois a fim de que, caso apresentem outros sinais os quais se encaixem no diagnóstico tanto para a Síndrome de Cowden quanto para a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, planos terapêuticos sejam traçados a fim de evitar novas malignidades e garantir a sobrevida deles.¹²

Dessa forma, a realização de testes genéticos é importante não só para desenvolver uma estratégia terapêutica exclusiva para o paciente, mas também é importante o rastreio da família, pois os descendentes podem igualmente realizá-lo e ter um acompanhamento médico precoce. Os testes genéticos constituem uma prática que tem se expandido, oferecendo informações importantes a respeito da predisposição genética a diversas condições de saúde. Contudo, vale ressaltar a importância do suporte psicológico adequado durante todo o processo da realização desses testes, já que estudos têm indicado que o conhecimento de informações genéticas é capaz de ocasionar alterações emocionais, a exemplo de ansiedade e depressão. Além das implicações psicológicas, a realização de testes genéticos pode estar sujeita a discriminações socioeconômicas. A disponibilidade e acessibilidade desses exames podem variar significativamente entre diferentes grupos sociais e econômicos, perpetuando desigualdades no acesso à informação genética.¹⁶

Em relação ao tratamento do câncer folicular de tireoide, ele é essencialmente cirúrgico e depende em qual estágio a doença se encontra. Ao trabalhar o estadiamento e a avaliação de risco pré-cirurgia, é interessante considerar a idade, o sexo, o tamanho do tumor e as metástases. Pacientes com maior tendência a evoluírem mal encaixam-se nas características de: pertencente a população masculina e com mais de 45 anos de idade, perfil do paciente do caso.⁹ Para os carcinomas foliculares minimamente invasivos e neoplasias foliculares da tireoide não invasivas com aspectos nucleares de carcinoma papilar (NIFTP), é recomendada a lobectomia, seguida de vigilância. Como tratamento inicial do carcinoma folicular de tireoide, a lobectomia associada a istmectomia é utilizada. A tireoidectomia é recomendada no caso de evidências no exame de imagem, no intraoperatório ou na revisão patológica de invasão extratireoidiana da neoplasia. A retirada total da glândula também pode ser escolhida por pacientes que querem evitar outras cirurgias, em casos de recidivas ou da não retirada completa das células cancerosas.²

O pós-operatório pode ser seguido da terapia de radioiodo. Existem diretrizes que auxiliam na decisão a respeito dessa abordagem. Ela normalmente não é indicada para pacientes com baixo risco de recidiva e de mortalidade, sendo frequentemente indicada para casos de metástases conhecidas ou até mesmo suspeitas.²

Pacientes cujos níveis de TSH estejam elevados ou normais, e que apresentem citologia suspeita de neoplasia folicular ou oncocítica, devem ser submetidos a uma lobectomia ou tireoidectomia total, dependendo da preferência do paciente, a menos que o teste de diagnóstico molecular indique um baixo risco de malignidade. No caso de pacientes com neoplasia folicular ou oncocítica identificadas na PAAF que sejam encaminhados para cirurgia tireoidiana para obtenção de um diagnóstico definitivo, a tireoidectomia total é recomendada em casos de doença bilateral, doença unilateral com tamanho superior a 4 cm (especialmente em indivíduos que se declaram homens ao nascer), câncer invasivo, câncer metastático ou se o paciente expressar preferência por essa abordagem.²

Quando a terapia sistêmica é indicada, as opções preferenciais são aquelas direcionadas. Dabrafenibe em combinação com trametinibe é uma alternativa para tumores com mutação *BRAF V600E* positiva; larotrectinibe ou entrectinibe são opções para tumores com fusão do gene *NTRK*; selpercatinibe ou pralsetinibe são escolhas para casos relacionados ao gene *RET*; e pembrolizumabe é uma alternativa para doenças com alta carga mutacional (TMB-H, ≥ 10 mut/Mb). Outros regimes recomendados incluem paclitaxel e monoterapias com doxorrubicina. A combinação de doxorrubicina com cisplatina é uma opção com base em resultados de um pequeno ensaio clínico randomizado. Paclitaxel em combinação com carboplatina e docetaxel em combinação com doxorrubicina também são opções de terapia sistêmica para pacientes com carcinoma anaplásico da tireoide metastático, embora essas recomendações sejam categorizadas como 2B devido à qualidade limitada das evidências.²

CONCLUSÃO

O câncer de tireoide é uma das neoplasias malignas mais comuns entre os brasileiros, apesar da maioria dos nódulos tireoidianos serem benignos. Dessa maneira, o seu estudo é de suma importância para a melhoria da saúde da população como um todo. Dentre os tipos histológicos possíveis, o paciente B.E. do relato fictício em questão apresentava o carcinoma folicular.

Algumas doenças hereditárias aumentam o risco do câncer de tireóide. Haja vista que a imuno-histoquímica do paciente indicou a mutação do gene *PTEN*, um supressor tumoral, aumentam-se as chances do indivíduo ser portador da Síndrome de Cowden. Isso porque a mutação de tal gene é a principal relacionada com a síndrome. Ademais, os seus portadores possuem maiores riscos para o câncer de tireoide, além de comumente apresentarem lipomas e papilomas de oromucosa, todos sinais clínicos que o paciente B.E. apresenta no relato de caso.

Apesar do quadro clínico sugerir a Síndrome de Cowden, o paciente não atende aos critérios diagnósticos da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Ao adotar os critérios revisados da Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, proposto pelo artigo publicado no Jornal do Instituto Nacional do Câncer, B. E. se encaixa nos padrões, indicando a necessidade de investigação mais ampla.

Os critérios operacionais para diagnosticar a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN* em casos com mutação no gene *PTEN*, como o de B. E., incluem a presença de dois critérios maiores, um maior e dois menores, ou três critérios menores. No caso, o indivíduo fictício cumpre dois critérios maiores (carcinoma folicular de tireoide e papiloma de oromucosa) e um menor (lipoma), confirmando o diagnóstico clínico da síndrome. Logo, a análise da Síndrome de Cowden nesse paciente torna-se relevante. O estudo enfatiza as limitações da literatura sobre a SC, mas destaca a importância de critérios mais robustos

para orientar práticas clínicas. Recomendam-se testes moleculares para confirmar o diagnóstico e facilitar testes em familiares em risco, como os filhos de B. E., possibilitando a implementação de planos terapêuticos preventivos.

Além disso, o uso das outras ferramentas digitais, como o *QCancer* e *Risk Assessment Tool*, auxiliaram na previsão de possíveis tipos de câncer que o paciente pode apresentar e que não tenham sido diagnosticados. Por exemplo, para o paciente B.E., as informações dessas plataformas alertaram para a possibilidade do câncer de pulmão: além de ser tabagista, os pulmões são sítios comuns de metástases do carcinoma folicular de tireóide (Figuras 2 e 3). Logo, o uso desses recursos é interessante pois, caso fosse um caso real, os dados alertariam aos profissionais quais os possíveis sítios a serem investigados, aumentando as chances de diagnóstico precoce e a sobrevida do paciente. Pensando em um acompanhamento a longo prazo dos pacientes, outra ferramenta interessante aplicada no caso é a *ASK2ME*, pois de acordo com a mutação e a idade do indivíduo, pode-se calcular o risco para o desenvolvimento futuro de carcinomas. Para o relato fictício, relatou-se grandes chances para o câncer renal (Figuras 6 e 7). Novamente, a sua aplicação para casos reais é de suma importância para traçar um plano terapêutico específico para cada caso, antecipando condutas a fim de postergar ou até mesmo impedir o aparecimento de novas neoplasias.

Assim, torna-se evidente a importância de adotar uma abordagem integrada em situações semelhantes ao do caso do paciente estudado. Isso envolve a combinação de métodos de investigação clínica com o emprego de plataformas digitais, que servem como orientação para decisões terapêuticas.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Síntese de Resultados e Comentários [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado em 16 de Jan de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios#:~:text=O%20>
2. Nccn.org. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
3. Costa J. Análise da proteína PTEN em carcinoma papilar de tireóide [Dissertação de mestrado na Internet]. Belo Horizonte (Brasil): Universidade Federal de Minas Gerais; 2012 [citado em 16 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-AQ3PQK/1/mestrado_final_2017.pdf

4. Balthazar P, Klontzas ME, Heng LXX, Kearns C. Cowden Syndrome. RadioGraphics. 2022 Mar;42(2):E44–5.
5. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>
6. QCancer [Internet]. www.qcancer.org. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.qcancer.org>
7. Cancer decision support tools overview [Internet]. Cancer Research UK. 2016. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis-suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0
8. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
9. What Is Thyroid Cancer? [Internet]. www.cancer.org. [citado em 12 de dezembro de 2023] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/about/what-is-thyroid-cancer.html>
10. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2007 Jul;51(5):867–93.
11. Centro de Referência em Tumores de Cabeça e Pescoço Câncer de Tireoide [Internet]. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://accamargo.org.br/sites/default/files/2021/03/cartilha_tireoide.pdf
12. Lachlan KL. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: How to Define Rare Genetic Syndromes. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2013 Oct 17;105(21):1595–7.
13. Redirect Notice [Internet]. www.google.com. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.google.com/url?q=https://academic.oup.com/jnci/article/105/21/1595/2517796?login%3Dfalse&sa=D&source=docs&ust=1702414638612710&usg=AQvVaw3BHh0dw3Kc5BWvpLcvsqjM>
14. Balthazar P, Klontzas ME, Heng LXX, Kearns C. Cowden Syndrome. RadioGraphics. 2022 Mar;42(2):E44–5.
15. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. Psicologia para América Latina [Internet]. 2007 Apr 1;(9). Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012

CAPÍTULO 8

CÂNCER DE MAMA: O USO DE FERRAMENTAS DIGITAIS PARA MANEJO DE PACIENTE PORTADORA DA MUTAÇÃO BRCA1

Data de aceite: 01/02/2024

Brunella Curto Cristianes Lacerda

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

João Victor Caetano da Silva

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

Pedro Lucas Alves Pereira

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama, uma das neoplasias mais prevalentes em mulheres, destaca-se pela importância do diagnóstico precoce. **RELATO DE CASO:** G.L., 25 anos, apresenta sinais de câncer de mama, com história familiar de câncer de mama e falecimento por câncer de pâncreas. Mutação em *BRCA1*.

RESULTADOS: Utilizando ferramentas

como *QCancer*, *Risk Assessment Tools*, *ASK2ME*, *IBIS*, *INVITAE* e *iPrevent*, foram calculados riscos maiores no contexto da paciente para câncer de mama, ovário e pâncreas, baseados em fatores genéticos. **DISCUSSÃO:** O câncer de mama, influenciado por fatores genéticos, demanda estratégias de tratamento personalizado. Pacientes com mutação *BRCA1* podem considerar opções como mastectomia bilateral e remoção ovariana para prevenção.

CONCLUSÃO: A abordagem integrativa é essencial na Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditária. Testes genéticos e aconselhamento direcionam estratégias preventivas e de tratamento, enquanto o suporte psicológico é fundamental para enfrentar o impacto psicossocial da condição.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. *BRCA1* 2. Câncer de mama 3. Mutação Genética 4.

BREAST CANCER: THE USE OF DIGITAL TOOLS TO MANAGE PATIENTS CARRYING THE *BRCA1* MUTATION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer, one of the most prevalent neoplasms in women, stands out for the importance of early diagnosis. **CASE REPORT:** G.L, 25 years old, shows signs of breast cancer, with a family history of breast cancer and death from pancreatic cancer. Mutation in *BRCA1*. **RESULTS:** Using tools such as *QCancer*, *Risk Assessment Tools*, *ASK2ME*, *IBIS*, *INVITAE* and *iPrevent*, higher risks were calculated in the patient context for breast, ovarian and pancreatic cancer, based on genetic factors. **DISCUSSION:** Breast cancer, influenced by genetic factors, requires personalized treatment strategies. Patients with *BRCA1* mutation may consider options such as bilateral mastectomy and ovarian removal for prevention. **CONCLUSION:** An integrative approach is essential in Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Genetic testing and counseling guide preventive and treatment strategies, while psychological support is crucial for addressing the psychosocial impact of the condition.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. *BRCA1* 2. Breast cancer 3. Genetic mutation 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma neoplasia maligna que se origina nas células do tecido mamário, considerado uma das neoplasias mais comuns entre mulheres, sendo que para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 73.610 casos novos. Dados de 2021 indicam 18.361 óbitos entre homens e mulheres, ressaltando a relevância do diagnóstico precoce.¹ A descoberta da associação entre mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* com o câncer de mama possibilitou uma revolução no diagnóstico e tratamento dessa condição.

A avaliação da história familiar e do contexto clínico é fundamental para o planejamento oncogenético, definindo planos para rastreamento e intervenção, além de alertar os pacientes para possíveis manifestações de neoplasias malignas em familiares.

Dante desse contexto, este trabalho aborda a importância das ferramentas digitais com o uso de dados estatísticos para destacar o Aconselhamento Genético (AG) como ferramenta crucial para diagnóstico precoce e decisões terapêuticas em casos similares. A integração da Oncogenética torna-se fundamental para uma abordagem personalizada, visando melhorar o prognóstico e qualidade de vida da paciente.

RELATO DE CASO

G.L, mulher, 25 anos, branca, medindo 1,70m e pesando 60kg. Relata menarca aos 12 anos, primeira paridade aos 21 anos e histerectomia, após complicações do parto. Relata surgimento de nódulo palpável, retração mamilar e aumento da consistência na mama esquerda há 3 semanas. Nega achados na mama direita. Realizou mamografia e biópsia do nódulo, sendo identificada mutação em *BRCA1*. Afirma que sua mãe, 60 anos, foi diagnosticada com câncer de mama aos 56 anos, tendo realizado mastectomia bilateral. Sua tia materna, de 58 anos, foi diagnosticada com nódulos BIRADS 2 em ambas as mamas recentemente. Seu pai, 56 anos, é hipertenso (HAS) e diabético (DM2). Seu irmão faleceu aos 36 anos devido a um câncer de pâncreas, diagnosticado aos 35 anos. Possui outros dois irmãos, 34 e 30 anos, hígidos. Nega DM2, HAS, tabagismo ou etilismo. Afirma realizar atividade física diariamente.

RESULTADOS

Com o intuito de aprofundar a análise do caso clínico em questão, foram utilizadas ferramentas digitais, que serão citadas a seguir, para calcular parâmetros de risco para o desenvolvimento de câncer, incluindo o risco potencial de desenvolvimento de câncer de ovário.

1. Ferramenta QCancer da empresa *ClinRisk*

O *QCancer* realiza uma avaliação do risco de um paciente apresentar, neste momento, um câncer que ainda não tenha sido diagnosticado, levando em conta diversos elementos, como seus fatores de risco específicos e seus sintomas atualmente manifestados.² A ferramenta considerou os seguintes dados do paciente: histórico de câncer de mama, diabetes tipo 2, pancreatite crônica, presença de nódulos na mama e observações sobre o aspecto da pele, como semelhança com casca de laranja, além da presença de secreção mamilar.

Com base nessas informações, a ferramenta *QCancer* foi utilizada para calcular o risco para o desenvolvimento de câncer, apresentando os tipos de neoplasias malignas associadas (Figura 1). Desse modo, o cálculo do risco para a paciente desenvolver qualquer tipo de câncer não especificado é de 73,69%, o que significa que em um grupo de 100 pessoas com os mesmos fatores de risco que a paciente, 74 são prováveis de ter câncer e 26 não. A pontuação para uma pessoa sem sintomas ou histórico familiar com a mesma idade e sexo é de 1,25%. O risco relativo calculado foi de 59. Além disso, foram determinados os riscos específicos para câncer de mama e ovário, sendo 73,28% e 0,02%, respectivamente. Adicionalmente, foram realizados cálculos para avaliar os riscos associados a outros tipos de neoplasias malignas, conforme detalhado abaixo.²

Cancer	Type	Risk
No cancer		26.31%
Any cancer		73.69%
	breast	73.28%
	other	0.18%
	pancreatic	0.09%
	colorectal	0.04%
	blood	0.03%
	lung	0.02%
	ovarian	0.02%
	gastro-oesophageal	0.01%
	renal tract	0.01%
	uterine	0.01%
	cervical	0%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 73,69% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 0,18% para outros, 0,09% para câncer pancreático e 0,02% para câncer de ovário.

Fonte: *QCancer*.²

2. Ferramenta “Risk Assessment Tools”

A *Risk Assessment Tools* é uma ferramenta de análise que se utiliza de algoritmos, os quais estimam o risco de câncer não diagnosticado. Esse dado é expresso como um valor preditivo positivo (PPV), uma medida estatística que indica a proporção de casos positivos identificados por um teste ou modelo preditivo que são verdadeiramente positivos. Em outras palavras, o PPV fornece a probabilidade de que um resultado positivo seja correto.³

Entre os fatores de risco associados ao câncer de mama, destacam-se a idade avançada e algumas combinações de sintomas, influenciando os PPV (Figura 2). Esses fatores incluem dor na mama, secreção mamilar, retração do mamilo, nódulo na mama e caroço/dor na mama. O maior valor é a combinação entre idade maior ou igual a 70 anos e caroço de mama (PPV = 48) e o menor é a junção de idade entre 40-59 anos e dor na mama (PPV = 0,17). No caso relatado, a paciente possui 25 anos, portanto, não é possível fazer a relação específica, apesar de os sintomas apresentados por ela incluírem nódulo palpável e retração mamilar.³

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

Figura 2. Valor preditivo positivo (VPP) para câncer de mama para mulheres que relatam características do câncer à atenção primária (idade ≥ 40 anos). 1) O valor superior em cada célula é o PPV quando o recurso está presente. 2) O sombreado amarelo é para sintomas com VPP > 1,0%; o sombreado laranja é quando o VPP é > 2,0%; e o sombreado vermelho é para PPVs > 5,0%. 3) A coluna nódulo/dor na mama é o VPP quando uma mulher relatou nódulo na mama e dor na mama pelo menos uma vez durante o ano anterior à data do índice.

Fonte: Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case-control study using electronic records.¹¹

A ferramenta também ilustra os PPV de Câncer de Ovário relacionados a fatores de risco individuais ou a combinação entre eles. Esses fatores incluem inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. A paciente não apresentou nenhum dos sintomas supracitados, portanto, não é relevante a análise.³

3. Ferramenta “ASK2ME”

A aplicação ASK2ME realiza o cálculo do risco de ocorrência de câncer em um indivíduo levando em conta sua idade atual e as mutações genéticas presentes. Posteriormente, efetua uma análise dos potenciais riscos de desenvolvimento de câncer de mama, ovário e pancreático na paciente, considerando especificamente sua mutação em *BRCA1*.⁴

Considerando que a paciente possui 25 anos e a mutação no *BRCA1*, o cálculo de risco demonstrado abaixo (Figura 3) mostra uma chance de 68.57% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 67.67% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 4.82% de desenvolvimento de câncer pancreático até os 85 anos. É possível notar a discrepância entre o crescimento do risco de desenvolver o câncer de mama entre quem possui a mutação e quem não possui (Figura 4).⁴

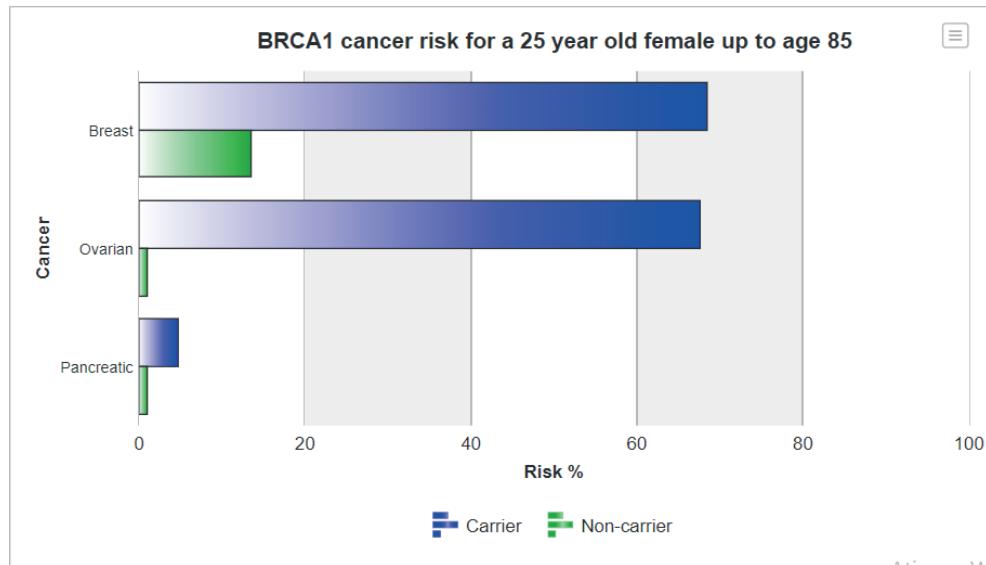


Figura 3. O gráfico em barra ilustra o maior risco de desenvolvimento de câncer de mama, ovário e pâncreas até os 85 anos entre mulheres de 25 anos portadoras de mutação no gene *BRCA1*, representadas pelas barras em azul, quando comparadas com mulheres de 25 anos que não apresentam a mutação, representadas pelas barras em verde.

Fonte: ASK2ME.⁴

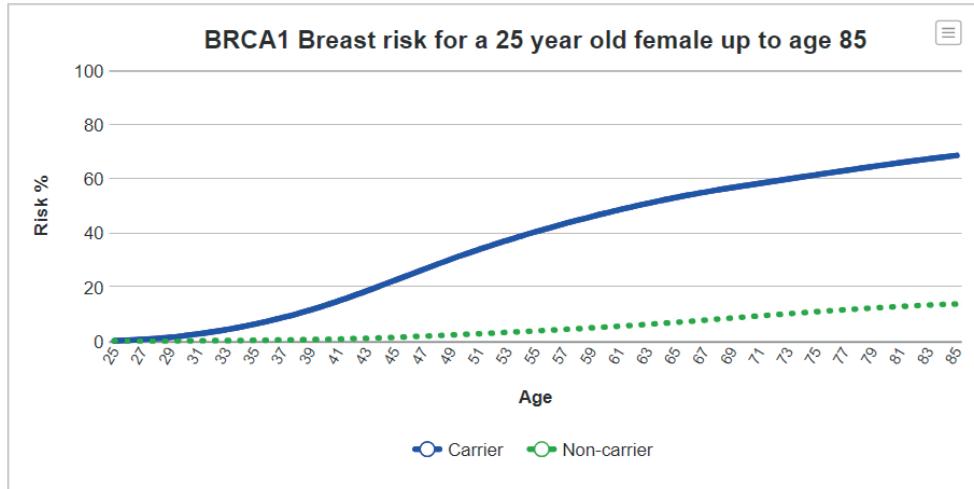


Figura 4. O gráfico destaca o maior risco de desenvolvimento de câncer de mama dos 25 aos 85 anos entre mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA1*, representadas pela linha azul contínua, quando comparadas com mulheres que não apresentam mutação no gene *BRCA1*, representadas pela linha verde descontínua.

Fonte: ASK2ME.⁴

4. Ferramenta “IBIS”

A plataforma IBIS constrói o heredograma da paciente (Figura 5) e calcula o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Para isso, são considerados as idades atuais (25 anos), da menarca (12 anos), do primeiro nascimento (21 anos) e o histórico familiar de câncer de mama e nódulos BIRADS 2, ambos por parte materna.⁵

Os riscos obtidos foram de 0,9% após 10 anos, enquanto o risco populacional é 0,2%. O risco ao longo da vida é de 43,7%, sendo o risco populacional ao longo da vida de 13,4%. (Figura 6).⁵

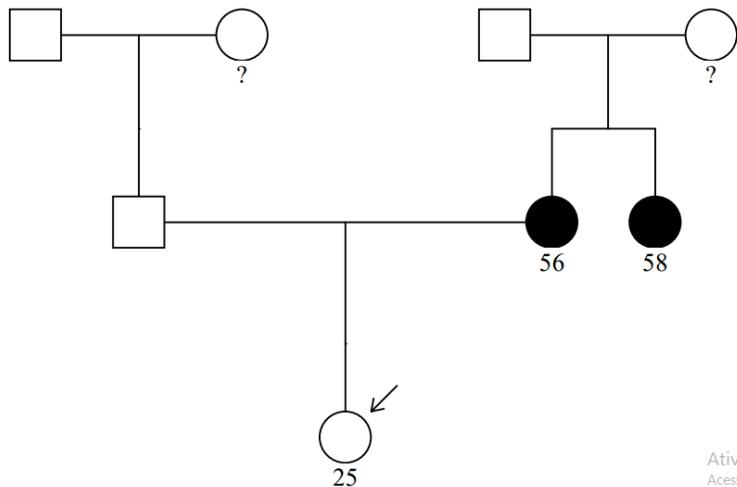


Figura 5: Heredograma da paciente. As informações presentes no caso relatam que a mãe possui diagnóstico de câncer de mama aos 60 anos e tia materna possui nódulos BIRADS 2 diagnosticados aos 58 anos.

Fonte: IBIS.⁵

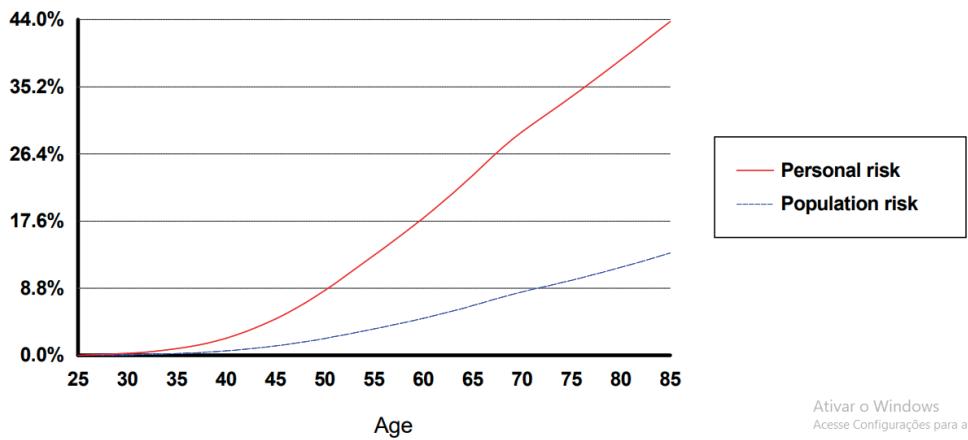


Figura 6: O gráfico apresenta os valores probabilísticos para o desenvolvimento de câncer de mama na paciente dos 25 aos 85 anos, destacando o maior risco (43.7%) quando comparado ao risco médio na população geral para a mesma faixa etária. (13,4%).

Fonte: IBIS.⁵

5. Ferramenta “INVITAE”

A ferramenta *Invitae Family History* é utilizada para construir, modificar, compartilhar e registrar *heredogramas* de pacientes. Com essa ferramenta, é possível criar heredogramas familiares complexos por meio de uma interface intuitiva e personalizável (Figura 7). Isso possibilita uma visualização clara das relações familiares e da história

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativa

de saúde, facilitando a identificação de padrões genéticos e fatores de risco hereditários. Essa abordagem ajuda os profissionais de saúde a tomar decisões mais informadas e oferecer aconselhamento genético personalizado aos pacientes.⁶ Nesse caso clínico, foram adicionadas as informações sobre a paciente, seus progenitores, seus irmãos e uma tia (Figura 7). A paciente (G.L) tem 25 anos e é portadora de mutação *BRCA1*, o pai é portador de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2, a mãe foi diagnosticada com câncer de mama aos 60 anos, um de seus irmãos faleceu aos 36 devido a câncer de pâncreas, diagnosticado aos 35 anos e, além disso, a tia materna foi diagnosticada com nódulos BIRADS 2.

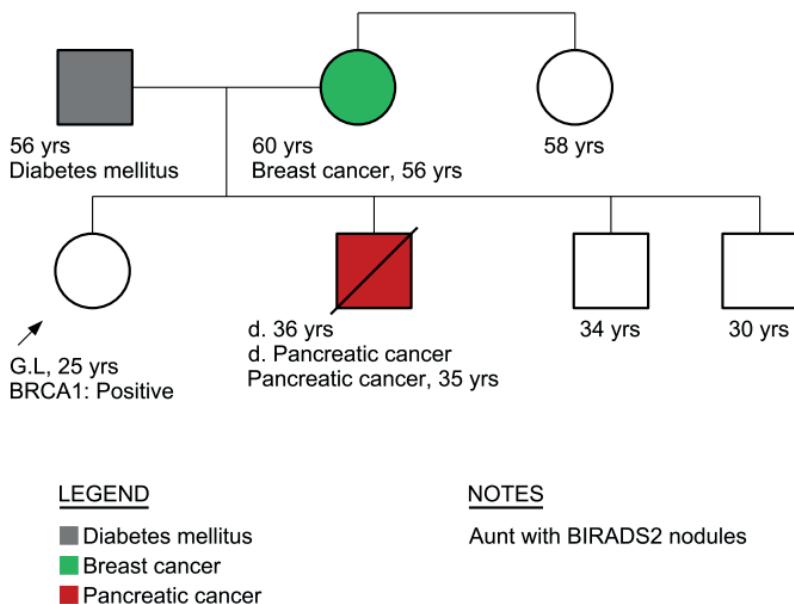


Figura 7. Heredograma. Pai portador de HAS e Diabetes mellitus tipo 2, a mãe foi diagnosticada com câncer de mama aos 60 anos. O irmão faleceu aos 36 anos devido a câncer de pâncreas. A tia materna foi diagnosticada com nódulos BIRADS 2.

Fonte: *INVITAE*.⁶

6. Ferramenta “*iPrevent*”

A ferramenta *iPrevent* foi projetada para avaliação de risco de câncer de mama e apoio à tomada de decisão no gerenciamento de riscos. A ferramenta é concebida para simplificar as discussões sobre prevenção e rastreamento entre mulheres e seus médicos. Ao fornecer uma avaliação personalizada do risco de câncer de mama, o *iPrevent* facilita a transmissão da informação entre profissionais de saúde e pacientes, ajudando a orientar estratégias de prevenção e decisões relacionadas ao gerenciamento de riscos específicos a cada caso. Para a análise, a ferramenta considera o próprio histórico médico da paciente,

incluindo altura e peso, e o resultado de qualquer biópsia de mama que ela tenha feito. Além disso, leva em consideração detalhes sobre o histórico familiar de câncer, incluindo pais, avós, filhos, irmãos, irmãs, tias, tios, sobrinhas e sobrinhos. Isso inclui as idades aproximadas no momento do diagnóstico e o ano de nascimento de cada um dos parentes que teve câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata.⁷

Nesse sentido, o pictograma abaixo (Figura 8) compara o risco de desenvolvimento de câncer de mama nos próximos 10 anos entre as chances da paciente e de uma mulher da mesma idade (25 anos). Os valores encontrados foram 10,4% para a paciente e 0,2% para uma mulher de mesma idade, destacando um risco acima da média para a paciente estudada. Além disso, a plataforma analisou o quanto a mastectomia reduziria o risco de câncer pelo resto da vida. Segundo essa lógica, 80 mulheres teriam câncer mesmo com a cirurgia, 721 não teriam graças à cirurgia, e 199 não terão câncer de qualquer maneira (Figura 9).⁷

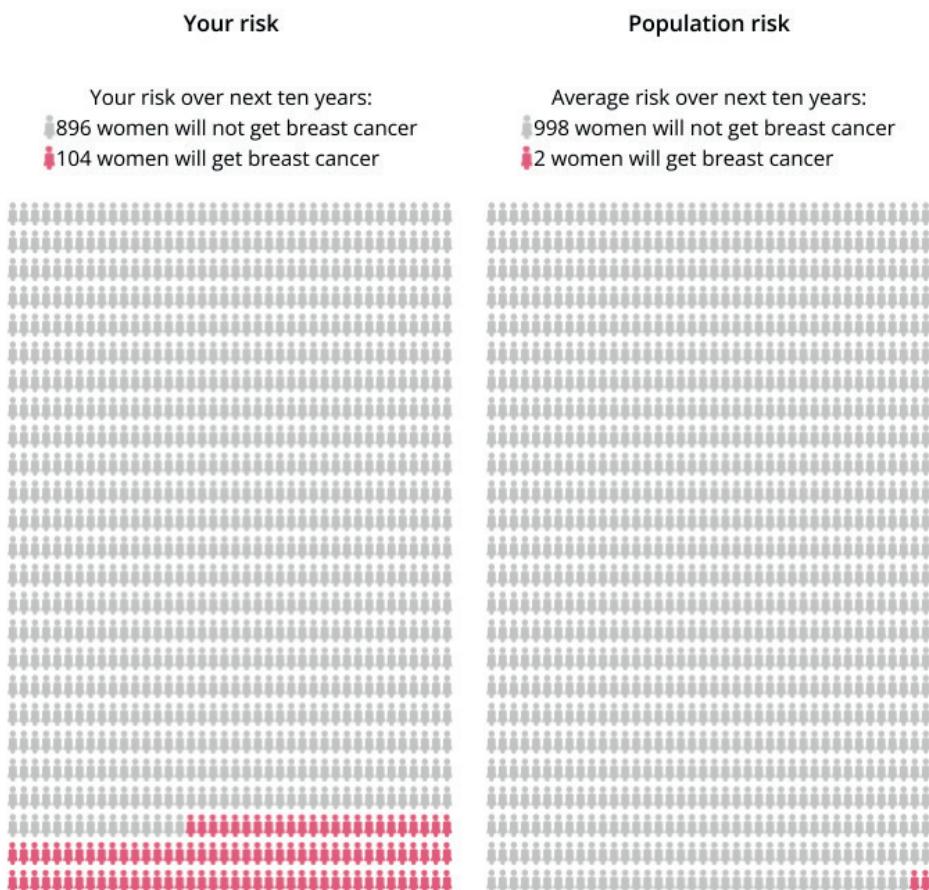


Figura 8. Pictograma. Comparação entre o risco da paciente nos próximos 10 anos (10,4%) com o de uma mulher média na mesma idade (0,2%), destacando o maior risco da paciente desenvolver câncer de mama.

Fonte: *iPrevent*.⁷



Figura 9. Pictograma que ilustra o quanto uma mastectomia com redução de risco mitigaria o risco de câncer de mama da paciente pelo resto da vida. Nesse sentido, em 19,9% dos casos a cirurgia não influenciará na ausência do desenvolvimento de câncer de mama, em 72,1% dos casos a cirurgia irá evitar o câncer de mama e em 8% dos casos o câncer de mama ocorrerá mesmo após a cirurgia.

Fonte: *iPrevent*.⁷

DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma neoplasia que se origina nas células mamárias, podendo ocorrer em diferentes partes da mama, sendo unilateral ou bilateral. O câncer de mama é o tipo mais comum entre mulheres, correspondendo a cerca de 29% dos casos de câncer feminino.⁸ Acomete principalmente mulheres após os 50 anos, mas também pode ocorrer em idades mais jovens. Homens representam menos de 1% dos diagnósticos.¹ A origem dessa condição decorre de mutações genéticas nas células mamárias, em que as células multiplicam-se de forma descontrolada.⁹

De acordo com informações extraídas do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, as células cancerosas se acumulam e formam uma massa ou tumor. O câncer de mama pode permanecer localizado no local de origem ou invadir tecidos vizinhos. Dessa forma, o estadiamento pode definir a extensão do câncer e seu prognóstico, sendo fundamental para o estudo desse caso com o intuito de definir a progressão do nódulo identificado. As opções de tratamento para o câncer de mama dependem do estágio da doença, das características do tumor e da saúde geral do paciente.¹⁰

O câncer de mama pode ser influenciado por diversos fatores de risco. Fatores genéticos desempenham um papel significativo, especialmente em casos de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Além disso, histórico familiar de câncer de mama, idade avançada, exposição prolongada a hormônios femininos, menarca precoce, menopausa tardia, terapia de reposição hormonal e densidade mamária elevada estão associados ao aumento do risco. Outros fatores incluem estilo de vida, como consumo de álcool, tabagismo, obesidade e falta de atividade física. A compreensão desses fatores permite uma abordagem mais abrangente na identificação e gerenciamento do risco de câncer de mama em pacientes.¹⁰

Na análise do relato de caso, a paciente apresenta nódulo palpável, retração mamilar e aumento da consistência na mama esquerda como sinais para um possível carcinoma, além disso, apresenta mutação no gene *BRCA1*.

Em geral, o tratamento pode ser cirúrgico (remoção do tumor e parte do tecido circundante ou remoção total da mama), radioterápico (utiliza radiações para destruir células cancerígenas ou impedir seu crescimento), quimioterápico (envolve medicamentos para destruir ou controlar as células cancerígenas), por terapia hormonal (adequado para tipos de câncer de mama que são sensíveis a hormônios, como estrogênio e progesterona), por terapias-alvo (direcionadas a proteínas específicas envolvidas no crescimento do câncer) ou por imunoterapia (estimula o sistema imunológico a combater as células cancerígenas).¹⁰

No que tange ao tratamento da paciente analisada, a presença da mutação *BRCA1* não altera a abordagem em relação ao tumor já descoberto. No entanto, indivíduos com essa mutação devem ficar atentos com a maior chance de desenvolver novamente o câncer de mama e, por isso, devem explorar opções para reduzir esse risco.¹⁰

Dentre essas alternativas de prevenção, destaca-se a mastectomia bilateral como a alternativa mais assertiva na redução de riscos para o desenvolvimento de uma neoplasia maligna. Algumas mulheres optam por um acompanhamento de exame físico e de imagem mais frequente, em vez da mastectomia, visando à detecção precoce, contudo o rastreamento não impede o desenvolvimento do câncer, não sendo, portanto, o protocolo padrão. Mulheres com mutações *BRCA1* também enfrentam um risco aumentado de câncer de ovário, sendo recomendada a remoção dos ovários e trompas de falópio após a conclusão da maternidade ou entre 35 e 40 anos.^{9, 10}

As implicações das mutações hereditárias do *BRCA1* se estendem à decisão de ter filhos após o tratamento do câncer de mama. Existe uma probabilidade de 50% de transmitir

a mutação a cada criança, independentemente do sexo. Dessa forma, no caso em questão, a paciente deve ponderar questões pessoais a respeito das decisões a serem tomadas em diante, visto que seu heredograma indica o caráter hereditário do câncer (Figura 7) e foi confirmada mutação em *BRCA1*, ela se enquadra em um caso de mutação hereditária desse gene. Assim, algumas mulheres portadoras da mutação optam pela fertilização *in vitro*, seguida de um procedimento no qual os embriões são testados quanto às mutações no *BRCA*. Os embriões sem mutações são selecionados para implantação, evitando assim a transmissão da mutação *BRCA*.^{9, 10}

A divulgação dos resultados dos testes aos familiares também é uma preocupação para portadores da mutação *BRCA* e deve ser explorada no aconselhamento genético, uma vez que a presença da mutação em um único familiar é um critério para indicação de teste genético, dentre outros critérios como: Câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos, múltiplos focos primários de câncer, câncer de mama triplo negativo, câncer de pâncreas associado a câncer de mama no mesmo indivíduo ou em familiar, 2 ou mais parentes com câncer de mama, sendo um deles diagnosticado antes dos 50 anos, e 3 ou mais parentes com câncer de mama. Dentro do cenário familiar, a presença da mutação em *BRCA1* aumenta as probabilidades de desenvolvimento de câncer de mama, pâncreas e outros tipos, como evidenciado na figura 1, retirada da plataforma *QCancer*². Diante disso, as neoplasias malignas diagnosticadas previamente na mãe e no irmão da paciente podem apresentar correlação com a presença dessa mutação hereditária. No contexto do caso analisado, os critérios para a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários devem ser observados, sendo eles: dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer relacionado à síndrome, parentes afetados em gerações sucessivas, parente de primeiro grau com diagnóstico antes dos 50 anos, um ou mais parentes com mutação em *BRCA1* ou *BRCA2*, descendência de judeus Ashkenazi com história de câncer de mama ou ovário, câncer bilateral de mama, tumores de mama triplo-negativos e câncer de mama em idade precoce. Diante do que foi supracitado, de acordo com o heredograma da paciente (Figura 7), percebe-se dois casos de neoplasias malignas (mama e pâncreas) em gerações diferentes, além do fato de a paciente apresentar a mutação em *BRCA1*, portanto, pode-se afirmar que a paciente preenche os critérios para a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Dito isso, os parentes podem estar em risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou outros tipos de câncer devido à mesma mutação. Tanto os homens quanto as mulheres que herdam uma mutação *BRCA1*, podem transmitir a mutação para seus descendentes independentemente de terem manifestado os tumores ou não.¹⁰ A exemplo do caso, têm-se que as orientações adequadas devem ser passadas seu filho e a seus irmãos que ainda estão vivos, pois, como foi explicitado acima, a mutação hereditária de *BRCA1* não apresenta risco de tumores apenas para o sexo feminino, ela aumenta o risco de outros tumores associados nos homens da família, como pode ser observado no falecido irmão da paciente, que desenvolveu um câncer de pâncreas aos 32 anos, algo muito incomum para essa faixa etária.¹

Evidencia-se, também, que pacientes cujo status *BRCA* pode influenciar o tratamento são aqueles com câncer de mama metastático ou estágio 4. Esses indivíduos podem ser candidatos a tratamentos com inibidores da PARP, como o olaparibe, e estudos estão em andamento para avaliar outros medicamentos que possam ser eficazes especialmente em cânceres de mama com mutações *BRCA*.¹⁰

Existem outros genes associados à mutação *BRCA1*, dentre eles: *ATM*, *BARD1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MUTYH*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51*, *STK11* e *TP53*. Assim, em um acompanhamento de aconselhamento genético, sugere-se rastrear todas essas mutações.^{9, 10}

Vale ressaltar a importância do acompanhamento psicológico para pacientes com câncer de mama e diagnóstico de mutação *BRCA*. Receber informações sobre uma mutação genética pode ter impactos emocionais significativos. Buscar apoio psicológico, seja por meio de aconselhamento individual ou grupos de apoio, pode ajudar a lidar com o estresse emocional associado a essa descoberta.

CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma condição de alta prevalência entre as mulheres, mas que pode afetar homens em uma menor proporção. Por conta desse cenário, as ferramentas digitais para auxiliar no entendimento do contexto genético de cada paciente agregam valor ao tratamento de pacientes oncológicos. Com o uso das ferramentas citadas ao longo dos resultados foi possível estimar as probabilidades de desenvolvimento de alguns tipos de câncer (Figura 1), o VPP para câncer de mama (Figura 2) e o risco de ocorrência de câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher entre 25 a 85 anos com mutação em *BRCA1* (Figura 3). Além disso, foi possível construir heredogramas (Figuras 5 e 7) e comparar a possibilidade de desenvolvimento de câncer de mama na paciente frente à população geral (Figura 8), assim como ilustrar o impacto de uma mastectomia dentro do cenário da paciente (Figura 9).

De posse das informações relacionadas às circunstâncias da paciente, foi possível citar os possíveis tratamentos e a forma mais recomendada para o melhor prognóstico deste caso específico. Ainda, observou-se que a relação de casos de neoplasias malignas em outros familiares estava associada à condição apresentada pela paciente, assim como a mutação em *BRCA1* descoberta gera um fator de alerta para outros parentes, uma vez que a paciente preenche os requisitos para a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários.

A Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditária demanda uma abordagem integrativa, considerando aspectos médicos e emocionais. A análise detalhada do histórico familiar, das características clínicas e de fatores genéticos é crucial para o diagnóstico precoce. Testes genéticos, como para *BRCA1* e *BRCA2*, são fundamentais na detecção e

estratificação de riscos, norteando ações preventivas e terapêuticas. O acompanhamento médico, incluindo exames de rastreamento, é essencial para decisões informadas. O suporte psicológico, informações precisas e colaboração entre profissionais são cruciais para lidar com o impacto psicossocial e enfrentar o câncer de ovário.

Dentro do contexto da paciente, as ferramentas digitais evidenciaram um maior risco da paciente frente à população que não apresenta mutação em *BRCA1* para o desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas. No que tange ao monitoramento, mulheres com mutação em *BRCA1* devem ser submetidas a exames clínicos a partir dos 25 anos periodicamente em períodos entre 6 meses e 1 ano, realizando mamografias anualmente. Diante desse cenário, a mastectomia bilateral e a remoção dos ovários e trompas de falópio, este para mulheres que não querem mais filhos ou na faixa etária entre 35 e 40 anos, são as medidas mais seguras para a paciente, embora o acompanhamento com exames físicos e de imagem seja menos invasivo.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.qcancer.org/>
3. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). [cited 2023 Dec 12] Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
4. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™.[cited 2023 Dec 12] Available from: <https://ask2me.org/>
5. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
6. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. Invitae.com. 2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
7. iPrevent [Internet]. Iprevent.net.au. 2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://iprevent.net.au/?0>

8. Ministério da Saúde do Brasil. Outubro Rosa: mês de conscientização sobre o câncer de mama [Internet]. Brasília, DF; ano. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/outubro-ros-a-mes-de-conscientizacao-sobre-o-cancer-de-mama/#:~:text=%C3%89%20o%20tipo%20mais%20comum,desordenada%20das%20c%C3%A9lulas%20da%20mama>. Acesso em: 12 de Dezembro, 2023.
9. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. Rev. Med. Res., Curitiba. 2013 Jul/Sep; v.15, n.3, p. 193-197. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <http://crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/415/405>
10. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 3.2023 — February 13, 2023). [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
11. Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case-control study using electronic records. Br J Gen Pract. 2014 Dec;64(629):e788-93. doi: 10.3399/bjgp14X682873. PMID: 25452544; PMCID: PMC4240152. Available from: <https://bjgp.org/content/64/629/e788/tab-figures-data>

CAPÍTULO 9

COMPLEXIDADE CLÍNICA EM PACIENTE COM MUTAÇÃO BRCA2: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DOS FATORES GENÉTICOS, ONCOLÓGICOS E DE ESTILO DE VIDA

Data de aceite: 01/02/2024

Gabriel Santos Monteiro

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

Gustavo Luiz Valvassori Maioli

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

Leilton Xavier Freire

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

Fabio Barreto

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

Vinicio Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti¹

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Júri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é globalmente prevalente, especialmente entre mulheres, sendo o mais diagnosticado mundialmente.

RELATO DE CASO: Mulher, 39 anos, com histórico familiar de câncer de mama e mutação no gene *BRCA2*. **RESULTADOS:**

Risco de 58,37% para qualquer câncer e cinco vezes mais chance de câncer de mama em comparação com a população geral. **DISCUSSÃO:** Neste estudo, é discutida a complexidade do câncer de mama, com destaque para os fatores de risco, a importância da genética e as abordagens multidisciplinares no diagnóstico e tratamento. É enfatizada a necessidade de intervenções precoces e de suporte emocional para otimizar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. **CONCLUSÃO:** O câncer de mama gera sequelas físicas e emocionais. A associação de exames clínicos, laboratoriais e genéticos para *BRCA2* é crucial para rastreamento, tratamento e vigilância eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. *BRCA2* 2. Câncer de mama 3. Genética 4.

CLINICAL COMPLEXITY IN A *BRCA2* MUTATION CARRIER: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF GENETIC, ONCOLOGICAL, AND LIFESTYLE FACTORS

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is globally prevalent, especially among women, being the most diagnosed worldwide. **CASE REPORT:** Woman, 39 years old, with a family history of breast cancer and a mutation in the *BRCA2* gene. **RESULTS:** Risk of 58.37% for any cancer and five times more likely to develop breast cancer compared to the general population.

DISCUSSION: In this study, the complexity of breast cancer is discussed, highlighting risk factors, the importance of genetics, and multidisciplinary approaches in diagnosis and treatment. The need for early interventions and emotional support is emphasized to optimize clinical outcomes and patients' quality of life. **CONCLUSION:** Breast cancer entails physical and emotional sequelae. The integration of clinical, laboratory, and genetic tests for *BRCA2* is crucial for effective screening, treatment, and surveillance.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. *BRCA2* 2. Breast cancer 3. Genetics 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das principais preocupações em saúde global, sendo a neoplasia mais comum entre as mulheres e representando um desafio significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo.¹

Cerca de 2,3 milhões de casos novos foram estimados para o ano de 2020 em todo o mundo, o que representa cerca de 24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas nas mulheres.² No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres de todas as regiões. Para o ano de 2023 foram estimados 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 66,54 casos por 100.000 mulheres.³

Estudos recentes têm revelado a complexidade genética por trás da doença, com a identificação de diversos genes associados ao aumento do risco, tais como *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *CHEK2*.⁴

A detecção precoce do câncer de mama contempla duas estratégias: o diagnóstico precoce, direcionado a mulheres com sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama, e o rastreamento, voltado às mulheres assintomáticas elegíveis.⁵

Dessa forma, esse é um dos tipos de câncer mais temidos pelas mulheres, devido à sua alta prevalência e aos efeitos psicológicos associados, tais como: alterações da sexualidade e da imagem corporal, medo de recidivas, ansiedade, dor e baixa autoestima.⁶

Nesse cenário, a oncogenética surge como uma ferramenta valiosa. Ela avalia o sequenciamento genético de pacientes e suas famílias, permitindo uma compreensão mais profunda das bases genéticas da doença. Isso facilita a identificação de mutações causadoras e a implementação de estratégias de manejo personalizadas.⁷

RELATO DE CASO

B.H, mulher, 39 anos, branca, medindo 1,57m e pesando 78kg. Refere menarca aos 10 anos e uso de anticoncepcionais orais desde os 17 anos, com interrupção aos 20 e 25 anos, quando teve seus dois filhos. Apresenta nódulos irregulares em ambas as mamas e dor à palpação, sendo realizada biópsia e confirmada mutação em *BRCA2* em ambos, sem retorno à consulta médica. Há 3 semanas, reparou nódulo cervical em região supraclavicular esquerda, acompanhado de sudorese noturna e anemia. Menciona relação conflituosa com as 2 irmãs mais novas, 28 e 35 anos, hígidas, após morte da mãe aos 59 anos por câncer de ovário. Sua tia materna, 55 anos, foi diagnosticada aos 53 anos com câncer de mama *BRCA2* e realizou mastectomia unilateral. Seu pai faleceu aos 49 anos por câncer de pâncreas metastático. Relata que é tabagista desde os 18 anos, carga tabágica de 20 maços-ano, e etilista, com consumo de 2 doses de cachaça-dia, desde os 29 anos. Refere que o esposo, 38 anos, também é tabagista. Nega atividade física e dieta equilibrada. Nega outras comorbidades.

RESULTADOS

Com o objetivo de analisar o caso clínico em questão, foram empregadas ferramentas digitais para calcular parâmetros, incluindo o risco de desenvolvimento de câncer de mama:

1 - Ferramenta *Invitae Family History*

Com base nas informações apresentadas no relato do caso, o heredograma familiar da paciente B.H. foi elaborado. Ele revela o padrão hereditário de cânceres associados ao gene *BRCA2*, pois tanto seus pais quanto sua tia materna foram diagnosticados com neoplasias relacionadas a esse gene. É relevante ressaltar que tanto a paciente quanto sua tia materna testaram positivo para anormalidades no *BRCA2* (Figura 1).⁸

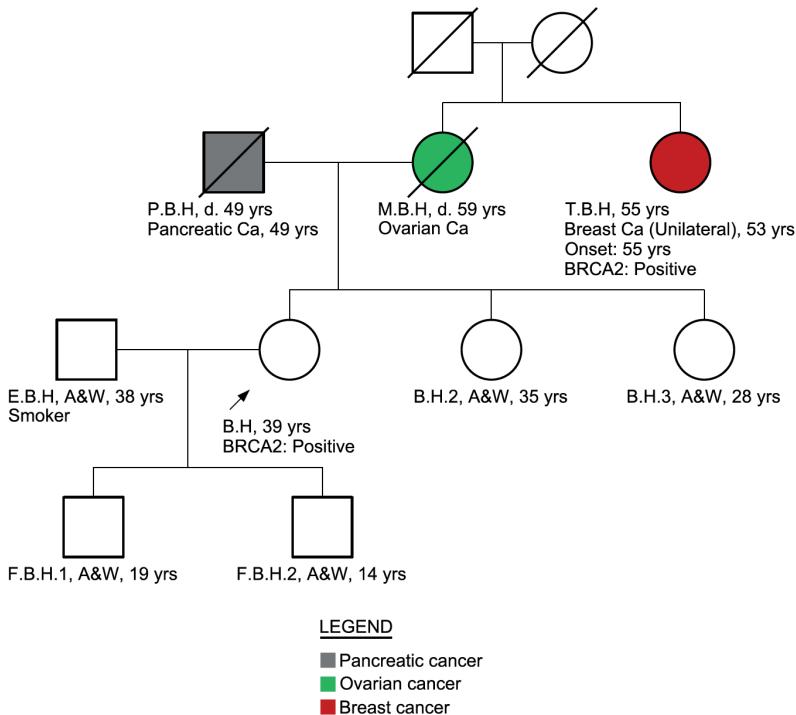


Figura 1: Heredograma do probando (seta preta) conforme o caso relatado. d., deceased (falecido); *smoker* (tabagista); *Pancreatic Ca* (câncer pancreático); *Ovarian Ca* (câncer ovariano); *Breast Ca* (câncer de mama); *LEGEND* (legenda); *yrs* (idade). O padrão hereditário de cânceres associados ao gene *BRCA2* é revelado, com diagnósticos de neoplasias relacionadas a esse gene tanto nos pais quanto na tia materna da paciente. Importante notar que tanto a paciente quanto sua tia materna testaram positivo para anormalidades no *BRCA2*.

Fonte: *Invitae Family History*.⁸

2 - Ferramenta QCancer, da empresa ClinRisk

A ferramenta permite calcular o risco de um paciente ter câncer sem diagnóstico prévio, considerando seus sintomas e fatores de risco associados. Os dados da paciente considerados foram: etilismo, tabagismo, história familiar com câncer gastrointestinal, com câncer de mama e com câncer de ovário, nódulos dolorosos nas mamas, nódulos no pescoço, sudorese noturna e anemia. Considerando os fatores citados, o risco para desenvolvimento de câncer de qualquer tipo é de 58,37%, enquanto o risco somente para câncer de mama foi calculado em 15,88% (Figura 2). Além disso, o *QCancer* indica qual a probabilidade da paciente relatada desenvolver algum tipo de neoplasia em relação à população em geral com a mesma idade, mas sem os fatores de risco (Figura 3).⁹

Cancer	Type	Risk
No cancer		41.63%
Any cancer		58.37%
	blood	25.1%
	breast	15.88%
	other	13.06%
	lung	2.33%
	ovarian	1.1%
	colorectal	0.46%
	gastro-oesophageal	0.19%
	renal tract	0.15%
	cervical	0.05%
	pancreatic	0.03%
	uterine	0.03%

Figura 2. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 58,37% de desenvolver qualquer tipo de neoplasia maligna. Os outros tipos estão especificados, apresentando 25,1% de risco para leucemia e 15,88% para câncer de mama, enquanto os outros listados, como câncer de pulmão, de ovário, colorretal, gastroesofágico, de trato renal, cervical, pancreático e uterino, possuem riscos consideravelmente menores.

Fonte: QCancer.⁹

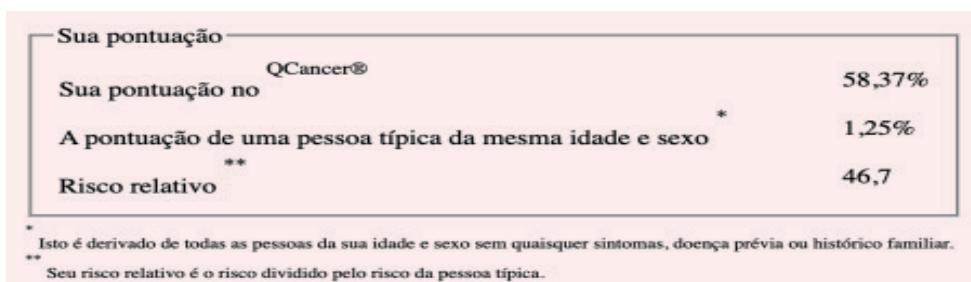


Figura 3. A pontuação no QCancer é descrita como o risco de desenvolvimento de qualquer câncer por um paciente com sintomas e fatores de risco associados. No caso descrito, o risco é de 58,37%, enquanto o risco de uma pessoa típica da mesma idade e sexo que a apresentada (mulher, 39 anos) é de 1,25%, gerando um risco relativo de 46,7. O risco relativo refere-se a quantas vezes uma pessoa tem risco em relação ao grupo a ser definido ao qual ela pertence.

Fonte: QCancer.⁹

3 - Ferramenta “Risk Assessment Tools”

A ferramenta é utilizada para estimar o risco de um paciente ter ou não um câncer não diagnosticado, representado como um valor preditivo positivo (PPV) a partir dos sintomas apresentados. Para o caso em questão, foram considerados os PPV de câncer de mama para marcadores de risco individuais, sendo eles: dor nas mamas, secreção mamilar, retração mamilar, nódulos nas mamas e dor desses nódulos. Também são consideradas as faixas etárias na avaliação do risco. Essas relações são apresentadas na (Figura 4). No caso apresentado, a paciente não se enquadra nessa análise, por ainda ter a idade de 39 anos.¹⁰

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 ^a –

Figura 4. Apresenta-se na tabela os PPV para cada marcador de risco, como dor nas mamas, secreção mamilar, retração mamilar, nódulos nas mamas e dor desses nódulos, e para marcadores de risco combinados com as faixas de idade descritas (40-49, 50-59, 60-69 e = ou maior que 70). As cores representam classificações de risco separadas em: menor que 1%, menor que 2%, menor que 5% e maior que 5%.

Fonte: Cancer Risk Assessment Tools.¹⁰

4. Ferramenta “ASK2ME”

Essa ferramenta calcula o risco para o desenvolvimento de câncer em um indivíduo, considerando suas mutações genéticas. Para o caso em questão, analisa-se o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas em indivíduo mulher, com 39 anos e com mutação no gene *BRCA2*, bem como uma previsão e contrair câncer de mama ao decorrer do tempo até a idade de 85 anos (Figura 5).¹¹

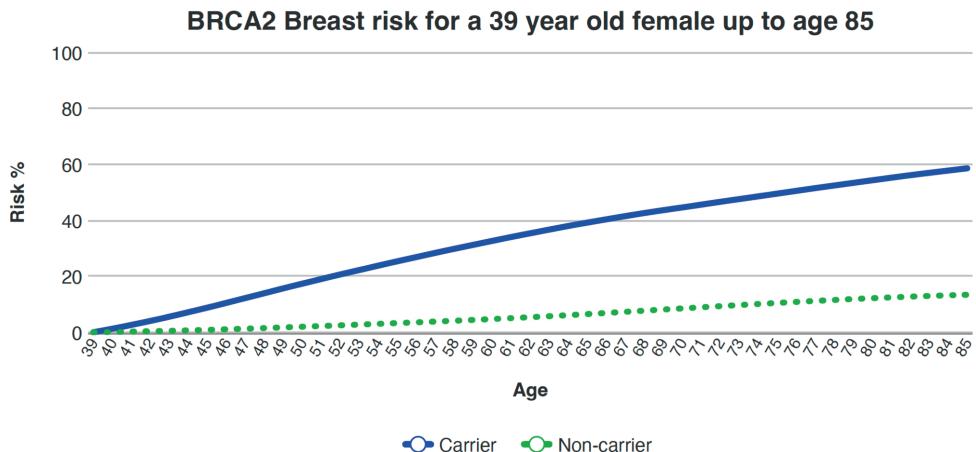


Figura 5. O gráfico demonstra o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida em portadoras de mutação em *BRCA2* (linha azul) e não portadoras (linha pontilhada verde). Logo, nota-se que o probando apresenta risco elevado para o desenvolvimento de câncer em relação à mesma população de mesma idade sem alteração do *BRCA2*, o que demanda maior atenção para o caso.

Fonte: ASK2ME.¹¹

4. Ferramenta “IBIS”

Essa ferramenta calcula o risco de desenvolvimento de câncer de mama considerando os fatores de risco do usuário e o histórico familiar dele. Para o caso em questão, foi considerado o indivíduo mulher de 39 anos, que teve sua menarca aos 10 anos, deu à luz ao primeiro filho aos 19 anos, em fase de pré-menopausa, que mede 1,57 metros e que pesa 78 quilogramas. Assim como a ferramenta anterior, foi calculado para B.H um risco elevado de desenvolver câncer de mama após 10 anos sendo de 11,6%, enquanto para a população geral de 1,5%. Quanto ao risco de câncer de mama ao longo da vida do probando, é de 67,5%, enquanto para a população em geral é de 13% (Figura 6). Já a probabilidade da paciente ter a mutação do gene *BRCA2* é de 45,71%.¹²

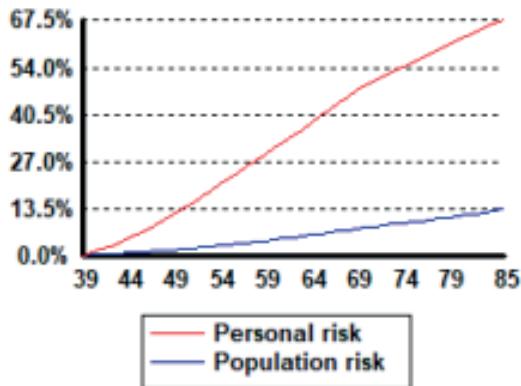


Figura 6. O gráfico acima apresenta a relação entre o risco da paciente em questão (linha vermelha) e da população geral (linha azul) para o câncer de mama ao longo da idade.

Fonte: IBIS.¹²

5 - Ferramenta “IPrevent”

Essa ferramenta também busca determinar o risco da paciente quanto ao desenvolvimento do câncer de mama ao longo da idade (Figura 7). Observa-se que o gráfico da calculadora *lprevent* apresenta um comportamento semelhante aos anteriores.¹³

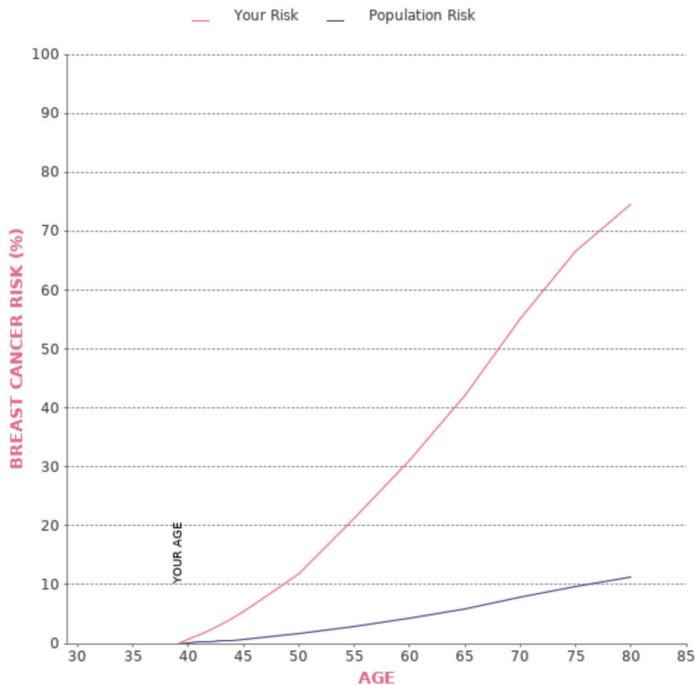


Figura 7. O gráfico mostra o aumento do risco ao longo dos anos, a partir da idade da paciente (39 anos). A paciente (linha rosa) apresenta risco maior que 70% aos 80 anos, enquanto a população geral (linha azul) apresenta pouco mais de 10%.¹³

DISCUSSÃO

O câncer de mama é predominantemente classificado como carcinoma. Carcinomas são uma categoria de cânceres que têm início nas células que revestem as superfícies internas ou externas do corpo. Os tipos são o carcinoma lobular e o carcinoma ductal (mais comum). É importante destacar que o câncer de mama não é exclusivo do sexo biológico feminino; indivíduos do sexo biológico masculino também podem ser afetados. Embora haja algumas diferenças biológicas entre os sexos, o tratamento é notavelmente semelhante, independentemente do gênero.¹⁴

A causa exata do câncer de mama permanece desconhecida, mas diversos fatores aumentam o risco dessa doença, sendo o envelhecimento um dos principais contribuintes. Entre os fatores de risco estão aspectos ambientais e comportamentais, como obesidade e excesso de peso após a menopausa. O estilo de vida também desempenha um papel significativo, com o sedentarismo, inatividade física, consumo de bebida alcoólica, tabagismo e exposição frequente a radiações ionizantes (como Raios X) sendo associados ao aumento do risco, embora o último raramente cause câncer, mas ainda apresenta um pequeno aumento de risco. Fatores da história reprodutiva e hormonal também estão relacionados ao risco de câncer de mama, incluindo tempo de amamentação curto, primeira menstruação antes dos 12 anos, ausência de filhos, primeira gravidez após os 30 anos, menopausa após os 55 anos e o uso de hormônios contraceptivos, como estrogênio e progesterona, incluindo a reposição hormonal pós-menopausa por mais de cinco anos.¹⁵

Além desses fatores, existem componentes genéticos e hereditários, como histórico familiar de câncer de ovário, casos de câncer de mama na família (especialmente antes dos 50 anos) e histórico familiar em homens. Alterações genéticas, especialmente nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, também são indicadores de risco.^{15,16}

O estadiamento do câncer de mama, utilizando o sistema TNM (Tumor, Nódulo e Metástase), avalia tamanho tumoral, linfonodos e metástases. Essa classificação, indo de TX a T4, NX a N3 e MX a M1, guia estratégias de tratamento. Essencial para definir prognóstico, influencia a escolha entre cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapias-alvo. A compreensão abrangente desses elementos é crucial para abordagens integradas e conscientização sobre fatores de risco, incluindo envelhecimento, condições endócrinas, comportamentos e predisposição genética.¹⁷

A análise do histórico familiar e testes genéticos também possuem um papel importante na identificação da predisposição genética ao câncer de mama, ovário ou pâncreas. Essa compreensão aprofundada pode orientar medidas preventivas e intervenções precoces. A detecção de genes específicos, como *BRCA1* e *BRCA2*, fornece informações valiosas para a tomada de decisões sobre a gestão do risco e o planejamento de estratégias preventivas.¹⁷

No caso relatado, a paciente apresenta anormalidades das mamas verificadas durante o exame físico. Além disso, foi identificado, por rastreamento genético, alterações no gene *BRCA2* que desempenha um papel crucial na supressão de tumores e na reparação do DNA. Localizado no cromossomo 13q13.1, o *BRCA2* codifica uma proteína responsável por facilitar a correção de danos no DNA, especialmente no contexto de quebras de fita dupla. Mutações hereditárias no *BRCA2* estão fortemente associadas a um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de mama, ovário, pâncreas e outros. A proteína *BRCA2* interage com outras proteínas envolvidas na reparação do DNA, desempenhando um papel crucial na manutenção da integridade genômica.¹⁵

Ademais, a prevalência calculada para pacientes com mutações em *BRCA1* e 2 são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população geral e entre 12,8% e 16% em famílias de alto risco (três ou mais casos de câncer de mama ou de ovário).¹⁸

Outro aspecto importante, nesse tipo de câncer de mama, é que ele tende a acometer pacientes jovens e a história familiar revela, frequentemente, a existência de outros casos da doença.¹⁸ Logo, são indicados para o teste indivíduos com história pessoal ou familiar de parentes de primeira, segunda e/ou terceira gerações com quaisquer dos seguintes critérios:

1. Câncer de mama diagnosticado em indivíduos ≤ 50 anos;
2. Múltiplos focos primários de câncer de mama ipsilateral ou contralateral;
3. Câncer de mama triplo negativo;
4. Câncer de ovário;
5. Câncer de mama em homem;
6. Ancestralidade judaica *Ashkenazi* (neste caso, o primeiro teste indicado é o painel das três mutações específicas dos judeus *Ashkenazim*);
7. Câncer de pâncreas associado a câncer de mama no mesmo indivíduo ou em familiar;
8. 2 ou mais parentes com câncer de mama, sendo 1 <50 anos;
9. 3 ou mais parentes com câncer de mama em qualquer idade;
10. Mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* previamente identificada na família (neste caso, o teste indicado é a pesquisa de mutação específica no gene *BRCA1* ou *BRCA2*, que avalia em um familiar de risco a presença da mesma mutação previamente identificada em outro familiar afetado).
11. O primeiro familiar a ser testado deve ser preferencialmente aquele com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos ou com câncer de ovário.¹⁴

Analizando o relato de caso, pode-se perceber que a paciente apresenta mais de uma característica das apresentadas acima.

Primeiramente, como pode-se ver do heredograma (Figura 1), seus genitores foram acometidos por cânceres, o pai por câncer de pâncreas e a mãe por câncer de ovário, ambos relacionados com o câncer de mama e com alterações do *BRCA2*.¹⁸

Ainda, o relato de caso informa o diagnóstico de câncer de mama unilateral para sua tia materna, acometida com modificações do *BRCA2*. Nessa conjuntura, a paciente apresentar um carcinoma em idade inferior, se comparada com sua tia, é um fator importante a ser considerado.¹⁴ Esse panorama (Figura 1) corrobora com o que foi calculado pelas ferramentas Ask2Me (Figura 4), indicando um risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente em cerca de 60% em comparação com a população geral.¹¹

Vistas as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e dentro dos critérios apresentados anteriormente, a paciente do caso deve ser orientada a realizar o aconselhamento genético (AG).¹⁴ Nesse aspecto, por normativa da Agência Nacional de Saúde (ANS), desde 2012 os planos de saúde são obrigados a arcar com os gastos dos exames genéticos. Porém, para a efetiva liberação e cobertura o exame só pode ser solicitado pelo geneticista.¹⁸

De acordo com as Diretrizes de Utilização dos Procedimentos de Análise Molecular de DNA e Pesquisa de Microdeleções e Microduplicações por FISH - *Fluorescence in Situ Hybridization* da ANS, a paciente se enquadra no grupo 5, que garante a cobertura obrigatória para pacientes independente do sexo, sem diagnóstico de câncer de ovário e/ou mama quando tiver sido identificada a mutação causadora da doença no caso índice (parentes de 1º, 2º e 3º graus).¹⁹

Uma das definições amplamente aceitas de AG é a adotada pela *American Society of Human Genetics*.¹⁹ De acordo com esta definição, o Aconselhamento Genético refere-se ao processo de comunicação que aborda questões humanas associadas à ocorrência ou ao risco de uma doença genética em uma família. Esse processo envolve a participação de uma ou mais pessoas treinadas para auxiliar o indivíduo ou sua família a:

1. Compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e as opções de tratamento disponíveis;
2. Apreciar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos;
3. Entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência;
4. Escolher o curso de ação que pareça apropriado com base no risco, nos objetivos familiares, nos padrões éticos e religiosos, agindo de acordo com essa decisão;
5. Ajustar-se da melhor maneira possível à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, assim como à perspectiva de recorrência do mesmo.²⁰

Dessa maneira, o processo de aconselhamento genético é recomendado para o probando e sua família, porém, o AG para câncer de mama envolve uma série de fatores que podem influenciar a decisão e a experiência dos indivíduos em relação à realização de testes genéticos. Diversos aspectos psicológicos, sociais e econômicos podem desempenhar um papel significativo, moldando as escolhas e o impacto emocional associado a esses exames.²⁰

Nesse contexto, a ansiedade e depressão são variáveis previamente identificadas como aspectos do impacto psicológico ligados ao risco e suscetibilidade para tumores genéticos. Logo, é imprescindível que todo o processo de aconselhamento seja feito em paralelo com acompanhamento psicológico familiar.²⁰

Portanto, deve-se considerar não apenas variáveis médicas, mas também aspectos cognitivos e emocionais no âmbito individual e familiar durante o processo de aconselhamento genético oncológico, a fim de assegurar um cuidado apropriado ao paciente. Dentro do contexto do aconselhamento genético oncológico, as percepções de risco genético e risco de câncer emergem como variáveis cruciais que podem impactar o surgimento de sintomas ansiosos e depressivos. As interpretações individuais dos eventos e a significância atribuída a eles exercem influência sobre o estado emocional e os comportamentos relacionados à saúde. Apesar de os testes genéticos e o aconselhamento genético terem o potencial de moldar significativamente comportamentos preventivos e o bem-estar de indivíduos e famílias em maior risco, é essencial reconhecer que também podem acarretar efeitos adversos no bem-estar emocional.²⁰

Ademais, como no caso já existe a confirmação da mutação em *BRCA2*, é importante conhecer que outros tipos de cânceres essa mutação pode favorecer, no intuito de tornar o cuidado do paciente mais amplo. Assim, os outros tipos de câncer que podem ter relação com mutações em *BRCA2* são:

1. Câncer das trompas de Falópio;
2. Câncer peritoneal primário;
3. Câncer da mama em homens (em menor grau também associado a variantes *BRCA1*);
4. Câncer da próstata em homens (em menor grau também associado a variantes *BRCA1*);
5. Câncer do pâncreas (risco aumentado);
6. Subtipos de anemia de Fanconi, que estão associados a tumores sólidos na infância e ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda.²⁰

O diagnóstico do câncer de mama destaca a eficácia da mamografia, com respaldo científico na detecção de lesões pequenas e impalpáveis, enfatizando a importância da detecção precoce. A mamografia anual, a partir dos 40 anos, é crucial no rastreio.¹⁷

O tratamento do câncer de mama é individualizado, considerando o estadiamento da doença (varia de I a IV), suas características biológicas e as condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências). O prognóstico é influenciado pela extensão da doença (estadiamento) e características tumorais. O tratamento precoce maximiza o potencial curativo, enquanto em casos de metástases, o foco é prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.¹⁹ Nos estádios I e II do câncer de mama, a escolha entre cirurgia conservadora ou mastectomia, associada à reconstrução mamária, é

guiada pela avaliação prognóstica dos linfonodos axilares. A terapia sistêmica pós-cirúrgica considera o risco de recorrência, orientando-se pelos receptores hormonais e *HER-2*. No estádio III, tumores localizados demandam tratamento sistêmico inicial, seguido por procedimentos locais como cirurgia e radioterapia. Já no estádio IV, a decisão terapêutica visa equilibrar resposta tumoral e prolongamento da sobrevida, priorizando abordagens sistêmicas. O tratamento local é restrito, ponderando os efeitos colaterais. A terapêutica do câncer de mama, adaptada a cada estádio, busca eficácia curativa, preservação da qualidade de vida e personalização conforme características individuais.¹⁹

Dado o cenário clínico apresentado, a paciente B.H. expõe uma situação complexa que requer uma abordagem multidisciplinar. Nesse contexto, a falta de retorno da paciente às consultas médicas revela-se um importante agravante a sua saúde, prejudicando a monitorização adequada da doença resultando na perda de sinais precoces de progressão ou complicações do cenário clínico. Por conseguinte, a ausência às consultas impacta negativamente a continuidade do suporte médico necessário para ajustar terapias conforme a evolução do quadro, prejudicando o prognóstico e a eficácia do tratamento.^{6,15,20} A confirmação da mutação *BRCA2*, associada aos nódulos nas mamas e ao nódulo cervical supraclavicular, sugere uma possível disseminação do câncer. Ainda, a história familiar, incluindo o câncer de ovário materno, câncer de mama na tia e câncer de pâncreas paterno, aumenta a preocupação com predisposição genética. Considerando o histórico tabagista, etilista e a ausência de atividade física, fatores de risco adicionais são identificados. A estratégia de tratamento deve incluir a avaliação do estádio da doença, mas provavelmente envolverá cirurgia, radioterapia, quimioterapia e possível terapia hormonal, ajustadas às características individuais. Portanto, o aconselhamento genético apresenta-se essencial para incentivar medidas preventivas, como mastectomia profilática, e monitoramento próximo para detecção precoce de outras neoplasias associadas a mutações *BRCA2* - além de promover suportes psicológico e nutricional, que desempenham importante papel no tratamento.¹⁵

Por fim, a abordagem multiprofissional é vital, considerando não apenas a dimensão clínica, mas também os impactos na feminilidade da paciente. A desmistificação do câncer de mama, impulsionada por ações sociais e avanços científicos, contribui para diagnósticos mais precoces e prognósticos otimistas, promovendo a eficácia do tratamento. Dessa forma, a atuação conjunta da rede de apoio da paciente revela-se crucial na promoção de saúde e de bem-estar, contribuindo para melhor qualidade de vida.¹⁵

CONCLUSÃO

Neste relato de caso, B.H., uma mulher de 39 anos, apresenta uma complexa combinação de fatores de risco e histórico familiar que indicam uma predisposição genética para o câncer de mama. Os achados clínicos, incluindo nódulos mamários e cervical,

juntamente com a confirmação da mutação no gene *BRCA2*, apontam para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e personalizada. O contexto familiar, marcado por casos de câncer de mama, ovário e pâncreas, reforça a importância do aconselhamento genético e da vigilância atenta. As ferramentas de avaliação de risco utilizadas destacam a necessidade de medidas preventivas e de intervenções terapêuticas específicas, adaptadas às características individuais da paciente. A estratégia de tratamento deve considerar não apenas a progressão da doença, mas também os fatores psicossociais e comportamentais que podem influenciar o prognóstico e a qualidade de vida. A colaboração entre diferentes especialidades médicas e o apoio emocional são fundamentais para oferecer à paciente um cuidado abrangente e eficaz, visando não apenas a cura, mas também o bem-estar físico e emocional a longo prazo.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Outubro Rosa 2022 [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <<https://www.gov.br/inca>>. Acesso em: 12 dez 2023
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 11. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
4. Ferla R, Calò V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, et al. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. Annals of Oncology. 2007;18(Supplement_6):vi93-vi98.
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Parâmetros técnicos para detecção precoce do câncer de mama. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
6. Camila Fortaleza Jurca, Augusto C, Lais, Verônica Oliveira Rodrigues, Silva. A subprodução de exames diagnósticos de Câncer de mama na região de saúde Pirineus com proposta intervencionista. Brazilian Journal of Health Review. 2022 Nov 8;5(6):22312–21.
7. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. New England Journal of Medicine. 2015;372(23):2243-2257.

8. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dec 6]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/EEF80470-9442-11EE-B3FF-DE184DE9317B>
9. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb 11. <Available from: <https://www.qcancer.org/>>. Acesso em: 12 dez 2023.
10. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Cited 2023 Feb 11. Available from: <<https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>>. Acesso em: 12 dez 2023.
11. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <<https://ask2me.org/>>. Acesso em: 12 dez 2023.
12. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. Cited 2023 Feb 11. Available from: <<https://ems-trials.org/riskevaluator/>>. Acesso em: 12 dez 2023.
13. iPrevent [Internet]. Peter MacCallum Cancer Centre. 2017. Available from: <https://www.petermac.org/iprevent> Cancer Research UK [Internet].
14. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Screening and Diagnosis (Version 3.2023 2022). Cited 2023 Dec 11. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breastcancerscreening-patient.pdf>.
15. Bravo BS, Lopes ABB, Tijolin MB, Nunes PLP, Lenhani T, Junior SFD, Ceranto D de CFB. Câncer de mama: uma revisão de literatura/ Breast cancer: a literature review. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021 Jun. 29 [cited 2023 Dec. 12];4(3):14254-6. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/32101>.
16. Batista GV, Moreira JA, Leite AL, Moreira CIH. Breast cancer: risk factors and prevention methods. *RSD* [Internet]. 2020Dec.16 [cited 2023Dec.11];9(12):e15191211077. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11077>.
17. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro : Inca, 2011.
18. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. *Rev. Med. Res.*, Curitiba, v.15, n.3, p. 193-197, jul./set. 2013.
19. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Tratamento do câncer de mama [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 13. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/tratamento>.
20. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - National Cancer Institute [Internet]. www.cancer.gov. 2020. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#who-should-consider-genetic-counseling-and-testing-for-brca1-and-brca2-variants>.

CAPÍTULO 10

ALÉM DOS NÚMEROS: ESTADIAMENTO E FATORES DE RISCO NO CÂNCER DE MAMA - UM ESTUDO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2024

Caroline Franco Inocêncio

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

Ana Paula Brandão Bellucio

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

Pedro Carrilho Molisani Bringel Rego

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil com risco estimado de desenvolvimento da doença de 66,54 casos /100.000 mulheres.

RELATO DE CASO: Mulher, 57 anos, 2 nódulos mamários BIRADS 4 e 5, nódulos endometriais e cervical. História familiar de câncer de próstata e mastectomia.

RESULTADOS: Paciente apresenta mais de 40% de chance de desenvolver câncer de mama se confirmada mutação de *BRCA1* ou *BRCA2* (ASK2ME). **DISCUSSÃO:** O estadiamento do câncer considera tamanho tumoral, linfonodos e metástases. Fatores de risco incluem gênero, idade e histórico reprodutivo. A hereditariedade desempenha papel crucial, com testes genéticos sendo recomendados. Ademais, deve-se prosseguir com biópsia para identificar a qualidade dos nódulos. **CONCLUSÃO:** A identificação de mutações nos genes *BRCA 1* e *2* é necessária para tratamentos e medidas preventivas adequadas. Assim, o caso deve prosseguir com aconselhamento genético e continuação do rastreamento.

PALAVRAS-CHAVE: Genética Médica 1. Neoplasia de mama 2. Aplicações da Informática Médica 3.

BEYOND THE NUMBERS: STAGING AND RISK FACTORS IN BREAST CANCER - A CASE STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the leading cause of cancer death in women in Brazil with an estimated risk of developing the disease of 66.54 cases/100,000 women.

CASE REPORT: Woman, 57 years old, 2 BIRADS 4 and 5 breast nodules, endometrial and cervical nodules. Family history of prostate cancer and mastectomy. **RESULTS:** The patient has a more than 40% chance of developing breast cancer if a *BRCA1* or *BRCA2* mutation is confirmed. (ASK2ME). **DISCUSSION:** Cancer staging considers tumor size, lymph nodes and metastases. Risk factors include gender, age and reproductive history. Heredity plays a crucial role, with genetic testing being recommended. Furthermore, a biopsy must be carried out to identify the quality of the nodules. **CONCLUSION:** The identification of mutations in the *BRCA 1* and *2* genes is necessary for adequate treatments and preventive measures. Therefore, the case should proceed with genetic counseling and continued screening.

KEYWORDS: Genetics, Medical 1. Breast Neoplasm 2. Medical Informatics Applications3.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma realidade impactante no Brasil, sendo o tipo mais comum entre as mulheres, excluindo os tumores de pele não melanoma.¹ No Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer nesse grupo, tendo uma taxa de mortalidade, ajustada por idade pela população mundial, de 11,71 óbitos/100.000 mulheres, em 2021.² Dados epidemiológicos recentes apontam para uma incidência significativa no Brasil, sendo estimados 73.610 casos novos de câncer de mama em 2023, com um risco aproximado de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres.³

Além dos fatores de risco convencionais, como idade, histórico familiar e hormônios, a genética desempenha um papel crucial no desenvolvimento do câncer de mama. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são particularmente relevantes nesse contexto. Mutações nestes genes estão associadas a um maior risco de desenvolver câncer de mama e ovário. Indivíduos portadores dessas mutações têm uma probabilidade aumentada de desenvolver esses tipos de câncer ao longo da vida.³

A oncogenética, ramo da genética que estuda as predisposições genéticas para o

câncer, desempenha um importante papel na identificação de mutações genéticas, como no caso da paciente mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.⁴ O aconselhamento genético (AG) ajuda na identificação dessas mutações em pacientes e em suas famílias, permitindo uma abordagem preventiva e personalizada no tratamento.⁵

O diagnóstico precoce continua sendo a principal estratégia na luta contra o câncer de mama. Exames regulares, como a mamografia, são essenciais, especialmente para mulheres com histórico familiar de câncer de mama. Ainda, é importante o conhecimento dos principais sinais e sintomas associados a essa doença, que incluem: nódulos, geralmente endurecidos, fixos e indolores; pele da mama avermelhada ou parecida com casca de laranja, alterações no mamilo e saída espontânea de líquido de um dos mamilos. Por fim, há casos em que pequenos nódulos no pescoço ou nas axilas surgem concomitantemente.⁶

A conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce contribui para a construção de estratégias mais eficazes no combate ao câncer de mama, levando a um maior índice de cura. Neste trabalho, expõe-se um caso clínico em que a predisposição genética para o Câncer de Mama pode ser explorada, observando-se a aplicabilidade do AG para casos semelhantes.⁷

RELATO DE CASO

N.V, mulher, 57 anos, parda, medindo 1,69m e pesando 55kg. Refere menarca aos 15 anos, 2 filhas (27 e 35 anos), menopausa aos 51 anos, em terapia de reposição hormonal desde os 47 anos. Em mamografia realizada há 1 mês, foram encontrados 2 nódulos, um BIRADS 4 e outro BIRADS 5. Em exame físico, foi notado um nódulo cervical, indolor e aderido a planos profundos, além de mucosas hipocoradas. Em hemograma, foi confirmada anemia (Hemoglobina < 11g/dL). Em ultrassom de 2022, foram notados pequenos nódulos endometriais. Refere que sua mãe, de 80 anos, realizou mastectomia unilateral aos 65 anos, após notar “carocinhos” na mama. Pai faleceu aos 67 anos, após complicações em cirurgia de retirada de tumor de próstata. Possui uma irmã, 37 anos, hígida. Nega etilismo. Refere ter bronquite crônica (DPOC) desde os 45 anos, após uso crônico de tabaco (15maços/dia), desde os 22 anos. Nega outras comorbidades.

RESULTADOS

No intuito de investigar o caso clínico em questão, foram utilizadas ferramentas digitais para calcular parâmetros relacionados ao risco de desenvolvimento de diversos cânceres, como o câncer de mama.

1. Ferramenta QCancer da empresa *ClinRisk*

O QCancer calcula o risco de um paciente ter um câncer atualmente, mas ainda não diagnosticado, levando em consideração fatores de risco e sintomas atuais. Os dados da paciente considerados pela ferramenta foram: fumante moderada; doença obstrutiva crônica das vias aéreas; caroço na mama; caroço no pescoço; anemia. A partir disso, o risco calculado para a paciente ter qualquer câncer não especificado é de 35.87%. Os riscos para a paciente ter câncer de mama foi de 9.38%. Foram calculados os riscos para outros tipos de neoplasias malignas, especificadas na (Tabela 1).⁸

Câncer	Tipo	Risco
Ausência de câncer		64.13%
Algum câncer		35.87%
	Outro	15.6%
	Mama	9.38%
	Sangue	5.13%
	Pulmão	4,91%
	Colorretal	0.26%
	Gastroesofágico	0.18%
	Ovário	0.16%
	Retal	0.1%
	Cervical	0.06%
	Pancreático	0.03%
	Uterino	0.02%

Tabela 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 35.87% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 9.38% para câncer de mama, e outras chances consideravelmente menores para câncer colorretal, câncer cervical, câncer pancreático, leucemia, câncer uterino, câncer gastro-esofágico, câncer de trato renal e câncer de pulmão. Há uma chance de 64.13% de não haver câncer.

Fonte: QCancer⁸

2. Ferramenta "*Risk Assessment Tools*"

A ferramenta em questão se baseia em algoritmos que calculam o risco estimado de uma paciente apresentar um câncer não diagnosticado, que é apresentado como um valor preditivo positivo (PPV), relacionado aos seus sintomas. Abaixo (Figura 1), estão apresentados os PPV de Câncer de Mama para sintomas combinados à faixa etária atual do paciente. Os sintomas apresentados são dor na mama, secreção do mamilo, retração do mamilo, nódulo mamário e nódulo mamário associado à dor. As faixas etárias apresentadas são de 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 anos ou mais. A paciente do caso apresenta nódulos mamários aos 57 anos, o que evidencia PPV de 6.7 a 11. Em seguida (Figura 2), estão demonstrados os PPV de Câncer de Útero para marcadores de risco individuais ou para pares de marcadores de risco combinados, sendo eles: plaquetose, glicose alta, hemoglobina baixa, hematúria, dor abdominal, secreção vaginal, sangramento

pós-menopausa. A paciente do caso apresenta a hemoglobina baixa como único marcador de risco presente, o que corresponde na figura ao PPV no valor de 0,1.⁹

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 ^a –	

Figura 1. Demonram-se na tabela os PPV para cada sintoma (dor na mama, secreção do mamilo, retração do mamilo, nódulo mamário e nódulo mamário associado à dor) e para a faixa etária atual do paciente (40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 anos ou mais). Esses dados indicam que a paciente apresenta PPV de 6,7 a 11, devido à presença de nódulos mamários aos 57 anos.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁹

High platelets (test)	High glucose (test)	Low haemoglobin (test)	Haematuria	Abdominal pain	Vaginal discharge	Post-menopausal bleeding	
0.1	0.1	0.1	0.7	0.1	1.1	4.0	Risk as a single symptom – first presentation to GP
0.1	0.1	0.1	0.5	0.1	0.8	3.2	
0.1	0.2	0.1	1.0	0.1	1.5	5.2	
0.1	0.1		1.9	0.1	1.4	5.6	High platelets (test)
0.1	0.1		–	0.1	–	3.1	
0.2	0.2		–	0.2	–	10.2	
0.2			1.1	0.3	0.6	3.4	High glucose (test)
0.1			–	0.1	–	1.3	
0.2			–	0.5	–	9.5	
		2.7		0.2	0.6	6.4	Low haemoglobin (test)
		–		0.1	–	–	
		–		0.4	–	–	
		0.7		2.2	9.1		Haematuria
		–		–	–		
		–		–	–		
		0.2		0.5	2.9		Abdominal pain
		0.1		0.2	1.6		
		0.1		1.3	5.7		
					8.3		Vaginal discharge
					–		
					–		
					9.6		Post-menopausal bleeding
					6.2		
					17.8		

Figura 2. Demonstram-se na tabela os PPV para os marcadores de risco individuais (plaquetose, glicose alta, hemoglobina baixa, hematúria, dor abdominal, secreção vaginal, sangramento pós-menopausa) ou para pares de marcadores de risco combinados. A paciente do caso apresenta a hemoglobina baixa como único marcador de risco presente, o que corresponde ao PPV no valor de 0,1. Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁹

3. Ferramenta "Breast Cancer Risk Assessment Calculator - NCI"

A ferramenta *Breast Cancer Risk Assessment Calculator* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de mama a partir de um questionário que aborda a histórico pessoal e familiar de câncer, presença ou não de mutação em *BRCA1* e *BRCA2*, idade atual, idade da primeira menstruação, idade do primeiro parto, etnia e nacionalidade. O resultado é fornecido como risco absoluto, em porcentagem, de desenvolvimento de câncer nos próximos 5 anos e até os 90 anos (risco absoluto ao longo da vida). A ferramenta também apresenta o risco absoluto médio de pacientes da mesma etnia e idade para desenvolvimento de câncer de mama para comparação. Abaixo (Figura 3), o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida da paciente é evidenciado no valor de 4,5%, enquanto o valor médio para pacientes de mesma faixa etária e etnia é de 6,2%. Em seguida (Figura 4), o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama nos

próximos 5 anos é evidenciado no valor de 0,7%, enquanto o valor médio para paciente da mesma faixa etária e etnia é de 0,9%.¹⁰

Lifetime Risk of Developing Breast Cancer	
Patient Risk	Average Risk
4.5%	6.2%

Figura 3. A figura mostra o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida para para a paciente, no valor de 4,5%, e o risco absoluto médio de desenvolvimento de câncer ao longo da vida para pacientes de mesma faixa etária e etnia, no valor de 6,2%.

Fonte: National Cancer Institute.¹⁰

5-Year Risk of Developing Breast Cancer	
Patient Risk	Average Risk
0.7%	0.9%

Figura 4. A figura mostra o risco absoluto de desenvolvimento de câncer de mama nos próximos 5 anos para para a paciente, no valor de 0,7%, e o risco absoluto médio de desenvolvimento de câncer de mama nos próximos 5 anos para pacientes de mesma faixa etária e etnia, no valor de 0,9%.

Fonte: National Cancer Institute.¹⁰

Ferramenta “ASK2ME”

A ferramenta ASK2ME calcula o risco de desenvolvimento de câncer do indivíduo a partir da idade atual, considerando suas mutações genéticas. A seguir, analisa-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e pancreático da paciente considerando mutação em *BRCA1* e depois de *BRCA2*. Para a paciente, o cálculo de risco demonstrado (Figura 5) mostra uma chance de 47.75% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 63.65% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 4.63% de desenvolvimento de câncer pancreático até os 85 anos. Já se a mutação fosse do gene *BRCA2* (Figura 6), o cálculo mostra uma chance de 44.33% de desenvolvimento de câncer de mama, 34.06% de desenvolvimento de câncer de ovário e 6,53% de desenvolvimento de câncer pancreático.¹¹

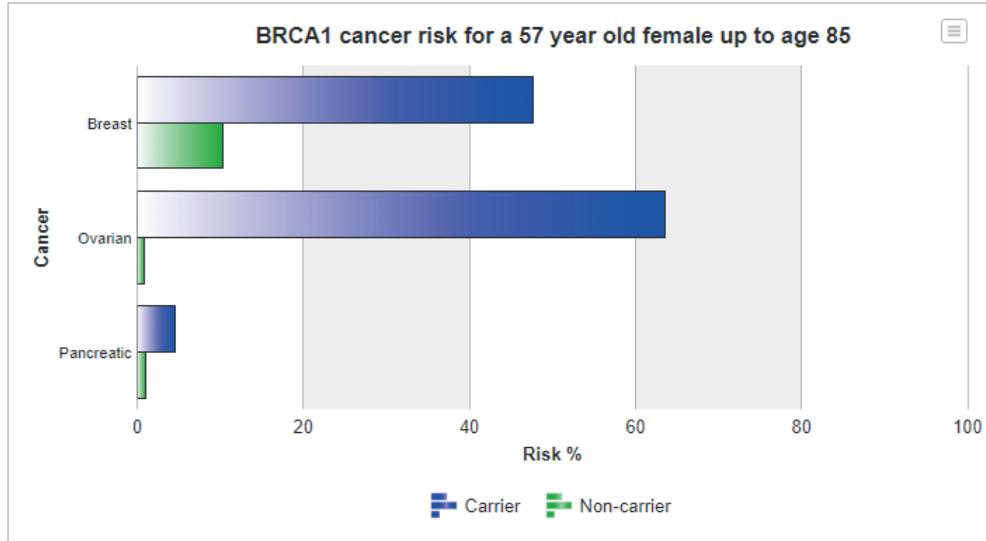


Figura 5. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora. Observa-se, que a paciente portadora da mutação de *BRCA1* apresenta risco aumentado para o desenvolvimento dos cânceres citados, sendo o risco potencializado intensamente para câncer de mama e principalmente de ovário.

Fonte: ASK2ME.¹¹

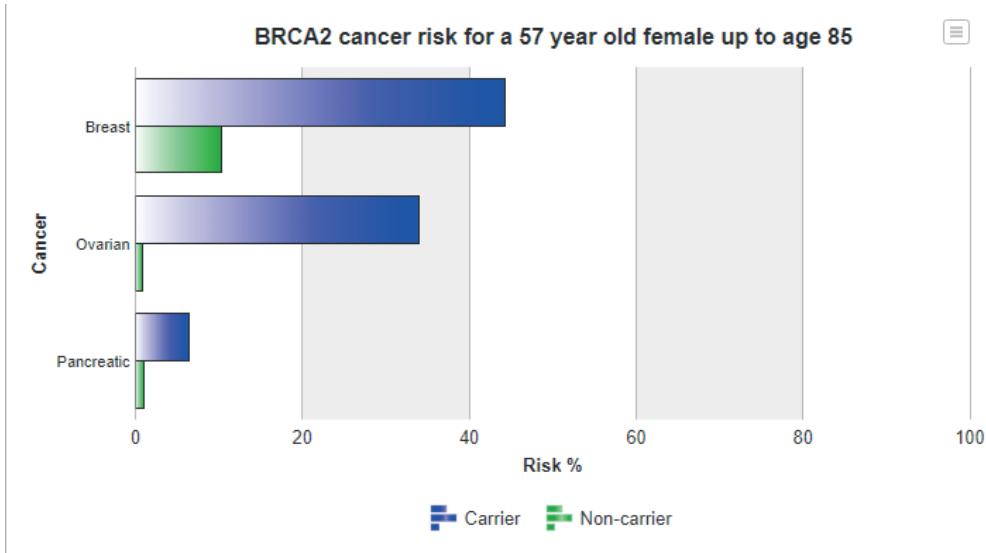


Figura 6. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora. Observa-se, que a paciente portadora da mutação de *BRCA1* apresenta risco aumentado para o desenvolvimento dos cânceres citados.

Fonte: ASK2ME.¹¹

4. Ferramenta “IBIS”

O programa *IBIS* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de mama considerando que a paciente é uma mulher de 57 anos que passou pela menarca aos 15 anos, em climatério, com menopausa aos 51 anos, sem histórico familiar de câncer de ovário, de mama ou de estômago, porém essa ferramenta não leva em consideração alguns aspectos da história clínica da paciente (Figura 7). Os riscos obtidos foram de 2.6% em 10 anos e de 7.3% durante toda a vida, enquanto para a população geral o risco em 10 anos é de 3.4% e de 9.8% durante toda a vida (Figura 8).¹²

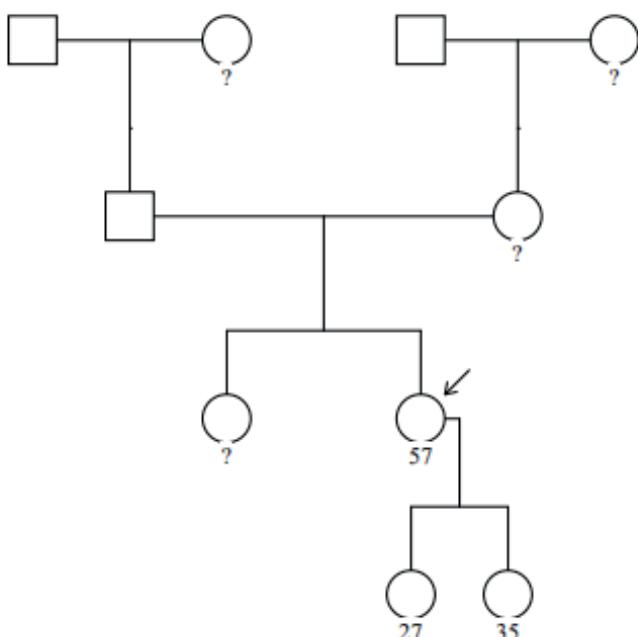


Figura 7. Heredograma de uma mulher sem histórico familiar de câncer de ovário, de mama ou de estômago com 2 filhas hígidas. Esse tipo de informação é relevante para avaliar o risco de uma pessoa desenvolver certos tipos de câncer com base em antecedentes familiares, uma vez que alguns tipos de câncer – como o de câncer de mama cuja presença está sendo avaliada na paciente em questão – têm uma predisposição genética. No entanto, é importante ressaltar que a ausência de histórico familiar não elimina completamente o risco de desenvolver câncer, pois outros fatores, como estilo de vida e história reprodutiva, também desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença.

Fonte: *IBIS*.¹²

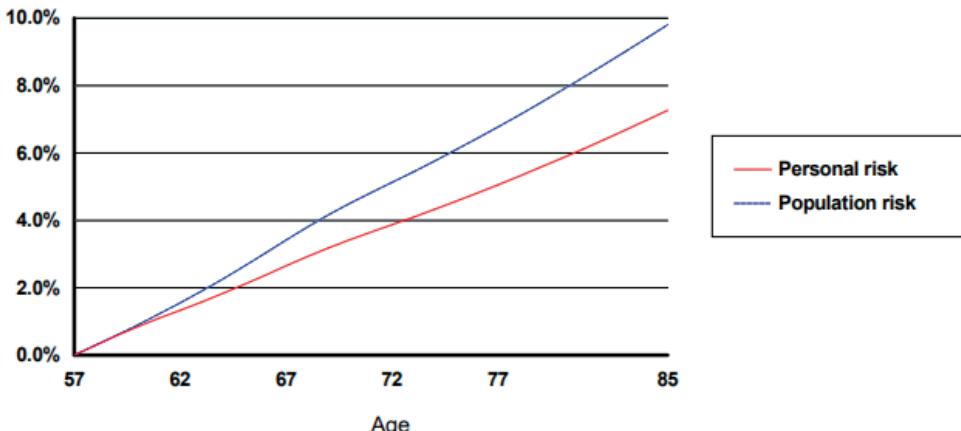


Figura 8. Risco de desenvolvimento de câncer de mama durante a vida da paciente (7.3%) comparado com o risco da população geral (9.8%). Isso sugere que, em termos relativos, a paciente tem uma probabilidade inferior de desenvolver câncer de mama em comparação com a média da população. No entanto, é importante ressaltar que esses números são estatísticas gerais e que o risco individual pode variar dependendo de fatores como histórico familiar, estilo de vida, exposição a fatores de risco conhecidos, entre outros.

Fonte: IBIS.¹²

6. Ferramenta “*Invitae*”

O programa *Invitae* é utilizado na montagem do heredograma da paciente com suspeita de câncer de mama: uma mulher de 57 anos, medindo 169 cm e pesando 55 kg, possui anemia e bronquite crônica (DPOC) desde os 45 anos de idade. Possui 2 filhas e 1 irmã hígidas, porém um pai falecido aos 67 anos após complicações em cirurgia para retirada de um tumor de próstata. (Figura 9).¹³

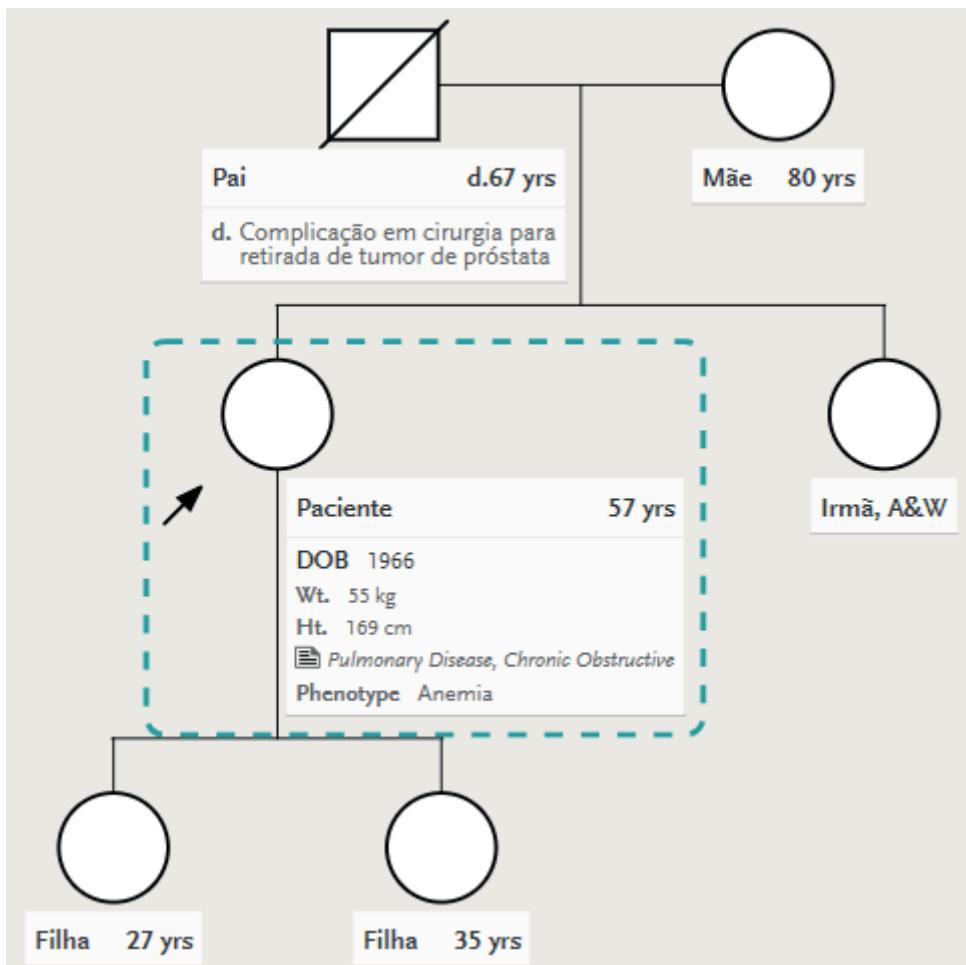


Figura 9. Heredograma de paciente mulher com suspeita de câncer de mama, medindo 169 cm e pesando 55 kg, possui anemia e bronquite crônica (DPOC). Possui 2 filhas, 1 irmã hígida (*Alive and Well - A&W*) e mãe também, mas um pai falecido aos 67 anos após complicações em cirurgia para retirada de um tumor de próstata.

Fonte: *Invitae*.¹³

DISCUSSÃO

Câncer de mama

O câncer de mama tem início nas células da mama. Quase todos os cânceres de mama são de um subtipo chamado carcinomas. Carcinomas são cânceres que se iniciam nas células que revestem as superfícies internas ou externas do corpo. Existem diferentes tipos de carcinoma de mama, a maioria dos quais se origina nas unidades lobulares ductais terminais. Os tipos mais comuns são ductal ou lobular, sendo o ductal o mais comum. O carcinoma lobular é o segundo tipo mais comum de câncer de mama e pode apresentar

padrões de crescimento diferentes dos carcinomas ductais. Qualquer pessoa pode desenvolver câncer de mama, incluindo aquelas designadas como do sexo masculino ao nascimento. Embora existam algumas diferenças entre aqueles designados como do sexo masculino e aqueles designados como do sexo feminino ao nascimento, o tratamento é muito semelhante para todos os gêneros.¹⁴

As células cancerosas não se comportam como as células normais. Elas formam uma massa chamada tumor primário, que pode crescer nos tecidos circundantes. O câncer de mama invasivo é aquele que se espalhou dos ductos de leite ou glândulas de leite (lóbulos) para o tecido mamário circundante ou para gânglios linfáticos próximos. Ademais, ao contrário das células normais, as células cancerosas podem se espalhar e formar tumores em outras partes do corpo, o que é chamado de metástase. Nesse processo, as células cancerosas se desprendem do primeiro tumor (primário) e viajam através dos vasos sanguíneos ou linfáticos para locais distantes. Uma vez em outros locais, as células cancerosas podem formar tumores secundários. O câncer que se espalhou para uma parte próxima do corpo, como os linfonodos axilares, é chamado de metástase local. Pode ser referido como doença local/regional ou localmente avançada. O câncer que se espalhou para uma parte distante do tumor primário é chamado de metástase à distância. O câncer de mama pode metastizar para quase qualquer lugar, mas geralmente se espalha para os ossos (incluindo a coluna), pulmões, fígado, cérebro ou linfonodos distantes. O câncer de mama que se metastiza para outras partes do corpo ainda é chamado de câncer de mama.¹⁴

O estadiamento do câncer é uma maneira de descrever a extensão do câncer no momento do primeiro diagnóstico. Ele determina a quantidade de câncer em seu corpo, onde está localizado e qual subtipo você possui. Isso é chamado de estadiamento. Com base nos exames, seu câncer será atribuído a um estágio. O estadiamento ajuda a prever o prognóstico e é necessário para tomar decisões sobre o tratamento e prognóstico. O prognóstico é o curso que provavelmente seu câncer seguirá. O *American Joint Committee on Cancer* representa um tipo de sistema de estadiamento, abrangendo categorias anatômicas e prognósticas. No primeiro, o estágio é determinado pela extensão do câncer, considerando o tamanho do tumor (T), estado dos linfonodos (N) e presença de metástase à distância (M). No segundo, além dos critérios anatômicos do TNM, são incluídos o grau do tumor e o status dos biomarcadores como HER2, ER e PR. Os estágios prognósticos são divididos em clínicos (c) e patológicos (p), sendo este último aplicável a quem passou por cirurgia como tratamento inicial para o câncer de mama. O estadiamento é realizado antes e depois da cirurgia, fornecendo detalhes mais específicos sobre o tamanho do câncer e o estado dos linfonodos. O estágio clínico (c) é determinado antes de qualquer tratamento, baseando-se em exame físico, biópsia e exames de imagem, enquanto o estágio patológico (p) é obtido examinando o tecido removido durante a cirurgia. A combinação de informações durante exames físicos, exames de imagem, biópsias e cirurgias resulta em um estágio

final numerado, levando em conta o que pode ser sentido, visto e descoberto durante esses procedimentos. Em muitos casos, nem todas as informações estão disponíveis inicialmente, sendo possível reunir mais dados à medida que o tratamento progride. Além disso, é importante notar que os médicos podem apresentar as informações sobre o estágio do câncer de maneiras diversas.¹⁴

Os fatores de risco para o câncer de mama podem variar e são influenciados por diversos elementos. Para indivíduos que não são considerados em risco para o câncer de mama hereditário ou familiar, é recomendada uma avaliação de outros fatores de risco que contribuem para um aumento no risco de câncer de mama. Entre esses fatores, destacam-se elementos demográficos, como gênero feminino, idade e etnia/raça. A história reprodutiva também é um fator a ser considerado, incluindo nuliparidade, intervalo prolongado entre a menarca e a idade do primeiro parto, menarca precoce ou menopausa tardia. A realização regular de atividades físicas apresenta redução nos riscos de desenvolvimento de câncer de mama. O índice de massa corporal (IMC) é um fator de risco independente para o câncer de mama, especialmente em mulheres brancas, com estudos estabelecendo a associação entre alto IMC, ganho de peso na idade adulta e um aumento no risco de câncer de mama em indivíduos pós-menopáusicos, atribuído ao aumento nos níveis circulantes de estrogênio do tecido adiposo. Além disso, a associação entre IMC e risco de câncer de mama pós-menopáusico é mais forte para tumores positivos para os hormônios. Fatores de estilo de vida, como terapia hormonal atual ou anterior, consumo de álcool e, em menor medida, tabagismo, também contribuem para o risco de desenvolver câncer de mama.¹⁴

Mudanças na densidade mamária foram sugeridas como um fator de risco para o câncer de mama. Tecido mamário denso, medido por mamografia, é reconhecido como um importante fator de risco para o câncer de mama. Longitudinalmente, mudanças na densidade mamária têm sido associadas a alterações no risco de câncer de mama.¹⁴

A paciente do relato de caso abordado apresentou 2 nódulos em mamografia, um BIRADS 4 e um BIRADS 5, além da presença de nódulo cervical indolor e aderido a planos profundos. Em adição aos sintomas, a paciente apresenta histórico de reposição hormonal e de tabagismo. Ademais, sua mãe foi submetida à mastectomia unilateral aos 65 anos em função da presença de anormalidades na mama. Diante dos achados, suspeita-se que a paciente possa ser portadora de neoplasia na mama. Nesse sentido, é recomendado, para as classificações BI-RADS 4 e 5 (indicativas de suspeita ou fortemente sugestivas de malignidade), realizar um diagnóstico tecidual por meio de biópsia com agulha central orientada por imagem. Ao realizar a biópsia com agulha central, é vital obter concordância entre o relatório patológico e as constatações da imagem. Por exemplo, uma biópsia com resultado benigno associada a uma massa de categoria 5 com espiculação (altamente sugestiva de malignidade) é divergente e evidentemente não constituiria um diagnóstico aceitável. Quando ocorre divergência entre patologia e imagem, a excisão cirúrgica é aconselhada. Aqueles com um resultado benigno que apresenta concordância entre

patologia e imagem podem retomar a triagem de rotina ou serem acompanhados por exame físico e/ou imagem a cada 6 a 12 meses por até 1 ano para verificar alterações. Se os resultados do exame ou da imagem permanecerem inalterados, a triagem de rotina pode ser reiniciada. Caso a lesão aumente de tamanho ou modifique suas características benignas, a excisão cirúrgica é recomendada.¹⁵

Relações de hereditariedade e Aspectos Genéticos

A hereditariedade desempenha um papel significativo no desenvolvimento do câncer de mama, e aproximadamente 1 em cada 10 casos de câncer de mama são considerados hereditários. Dependendo da história familiar ou de outras características do câncer, o profissional de saúde pode encaminhar o paciente para testes genéticos hereditários, visando compreender melhor a natureza do câncer. Um aconselhador genético ou profissional treinado fornecerá informações detalhadas sobre os resultados desses testes, que podem orientar o planejamento do tratamento.¹⁶

Os genes *BRCA* são particularmente relevantes nesse contexto. Todos possuem os genes *BRCA*, que desempenham um papel crucial na prevenção do crescimento tumoral, auxiliando na reparação de células danificadas e no crescimento celular normal. Mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* aumentam o risco não apenas de câncer de mama, mas também de câncer de ovário, próstata, colorretal, pancreático e melanoma de pele. Além disso, essas mutações podem impactar a eficácia de certos tratamentos.¹⁶

A realização de testes genéticos para avaliação de predisposição ao câncer, embora ofereça benefícios substanciais no contexto da prevenção e tratamento personalizado, pode também apresentar desafios significativos. Além das implicações médicas, a obtenção de informações sobre riscos genéticos pode desencadear alterações psicológicas, como ansiedade e depressão, diante da perspectiva de enfrentar possíveis desafios de saúde. Adicionalmente, existe a preocupação legítima quanto à discriminação socioeconômica no mercado de trabalho, uma vez que a divulgação de informações genéticas pode suscitar preconceitos e estigmatização. Essas preocupações, por vezes, podem resultar em relutância por parte dos indivíduos em se submeterem aos testes genéticos, devido às possíveis implicações emocionais e sociais associadas. Portanto, uma abordagem ética e cuidadosa na condução desses testes é crucial, considerando não apenas os aspectos médicos, mas também os impactos psicossociais e éticos que permeiam essa prática.¹⁶

O histórico familiar da paciente em questão é sugestivo de mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, na medida em que há suspeita de neoplasia tanto de sua origem materna, evidenciada pela presença de anormalidades na mama, seguida por mastectomia, quanto de sua origem paterna, evidenciada pela necessidade de cirurgia de retirada de tumor na próstata. Nesse sentido, testes genéticos para confirmação das mutações em análise são recomendados, visando ao melhor prognóstico e acompanhamento do câncer.¹⁶

Opções de Tratamento

Existem diversas opções de tratamento para o câncer de mama, e vários fatores influenciam a resposta do câncer ao tratamento. É crucial ter conversas regulares com a equipe de cuidados médicos sobre os objetivos para o tratamento e o plano terapêutico. Dentre os principais tratamentos destacam-se: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia-alvo para HER2, terapia endócrina e imunoterapia. A cirurgia é uma operação ou procedimento para remover o câncer do corpo. Embora não seja o tratamento principal para o câncer de mama metastático, a cirurgia pode ser considerada como uma opção de cuidados de suporte, especialmente se o tumor primário causar dor, desconforto ou problemas de saúde. A radioterapia pode ser uma alternativa à cirurgia. Para tratar metástases, a cirurgia pode ser uma opção para removê-las. É fundamental buscar a opinião de um cirurgião experiente, especializado no tipo de cirurgia necessário. Hospitais que realizam muitas cirurgias frequentemente apresentam melhores resultados.¹⁴

A radioterapia utiliza radiação de alta energia para matar células cancerígenas e reduzir tumores. Pode ser administrada sozinha ou antes ou depois da cirurgia, para tratar ou retardar o crescimento do câncer. A radioterapia pode ser usada como cuidado de suporte para aliviar a dor ou desconforto causado pelo câncer. Existem diferentes tipos de radioterapia, como a radioterapia de mama inteira, a irradiação parcial da mama e a irradiação regional de linfonodos.¹⁴

A quimioterapia mata células que se dividem rapidamente no corpo, incluindo células cancerígenas e algumas células normais. Pode envolver o uso de um único medicamento (agente único) ou uma combinação de vários medicamentos (regime de múltiplos agentes). A quimioterapia pode ser administrada por infusão intravenosa ou como comprimidos. Os agentes incluem antraciclinas, taxanos e antimetabólitos.¹⁴

Se o câncer de mama for positivo para HER2, terapias direcionadas específicas podem ser utilizadas. Estas incluem anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase e conjugados de drogas. A terapia-alvo para HER2 é frequentemente administrada em combinação com a quimioterapia.¹⁴

A terapia endócrina é usada para tratar cânceres de mama que são sensíveis a hormônios, bloqueando a ação dos hormônios, como estrogênio e progesterona. Pode incluir medicamentos que inibem a produção de hormônios, como inibidores da aromatase, ou medicamentos que bloqueiam os receptores hormonais, como o tamoxifeno.¹⁴

A imunoterapia tenta reativar o sistema imunológico contra as células tumorais. Pode ser administrada sozinha ou em combinação com outros tratamentos. Os inibidores de checkpoints imunológicos, como pembrolizumabe, são exemplos dos inibidores de PARP. Esses inibidores são usados em pacientes com mutações *BRCA1* ou *BRCA2*. Eles bloqueiam a proteína PARP, essencial para reparar células cancerígenas danificadas, levando à morte dessas células. As opções de tratamento são personalizadas com base

nos receptores hormonais e no status HER2 do tumor, além de outros fatores individuais. É essencial discutir com a equipe médica para determinar a abordagem mais eficaz para cada paciente.¹⁴

No caso da paciente, os achados mamográficos de um nódulo BI-RADS 4 e outro BI-RADS 5 indicam a necessidade de realização de biópsia para dar continuidade ao tratamento. Em caso de biópsia com resultado benigno, o acompanhamento clínico é indicado. Caso o resultado da biópsia seja maligno, o tratamento oncológico é necessário, sendo personalizado de acordo com as características específicas para o tipo de câncer e prognóstico da paciente.¹⁷

Rastreamento e Prevenção

O ponto de partida para triagem e avaliação de anomalias mamárias é um conjunto de achados clínicos, que inclui pelo menos um histórico médico e familiar completo, seguido de avaliação de risco de câncer de mama, aconselhamento para redução de risco e um exame clínico das mamas mesmo em indivíduos assintomáticos. A frequência em que essa análise será feita depende da idade e da avaliação de risco da paciente, a fim de maximizar a detecção precoce do câncer de mama e assegurar uma avaliação contínua dos riscos, particularmente em regiões onde o rastreio mamográfico pode não ser facilmente acessível. Nesse contexto, o rastreio apenas pelo exame clínico é recomendado para mulheres assintomáticas, com idade inferior a 30 anos.¹⁶

Outro exame que pode ser utilizado como ferramenta complementar no diagnóstico e na prevenção do câncer de mama é a mamografia. Há a mamografia de rastreamento, que consiste em duas imagens de raios-X padrão de cada mama, além da mamografia diagnóstica, que inclui visualizações adicionais, como visualizações de compressão localizada ou ampliações, para investigar o achado em questão. A mamografia diagnóstica está associada a maior sensibilidade, mas menor especificidade em comparação à mamografia de rastreamento. Essas exames são indicados para rastreamento de câncer de mama em caso de presença de sintomas, como nódulo mamário palpável, alterações no mamilo, lesões na pele (eritema, descamação, úlceras), dor na mama e massas axilares, associados a idade maior ou igual a 40 anos.¹⁷

Frequentemente, especialmente para massas ou assimetrias, a ultrassonografia diagnóstica também é realizada. Existem algumas circunstâncias clínicas, como uma massa com baixa suspeita ou uma suspeita de cisto simples, nas quais a ultrassonografia seria preferida como a primeira modalidade de imagem e pode ser suficiente para indivíduos com idade entre 30 e 39 anos. Cada modalidade de imagem pode ser positiva ou negativa, o que permite quatro resultados: os resultados de ambas as modalidades de imagem são negativos; ambos são positivos; a mamografia é positiva e a ultrassonografia é negativa; e a mamografia é negativa e a ultrassonografia é positiva. Em geral, uma categoria de

avaliação de imagem combinada “final” é renderizada após um “recall” da triagem, que é a avaliação de resultado de imagem mais suspeita. As avaliações finais mamográficas são exigidas pela Lei e Programa de Padrões de Qualidade de Mamografia (MQSA) e são relatadas usando as categorias de avaliação ACR BI-RADS, que classificam a probabilidade dos achados mamários em seis categorias de avaliação final.¹⁷

O sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) é uma classificação utilizada para descrever os achados de imagem da mama, especialmente em exames como mamografia, ultrassom e ressonância magnética. No contexto do BI-RADS, as categorias 4 e 5, apresentadas pela paciente, têm significados distintos. A classificação BI-RADS 4 refere-se a alterações cujo potencial de malignidade é variável, sendo que nódulos irregulares e agrupamentos de microcalcificações são considerados. Quanto mais irregular for o nódulo e quanto maior e mais irregular for o agrupamento de microcalcificações, maior é a probabilidade de ser câncer.¹⁸ Por outro lado, a categoria BI-RADS 5 está geralmente associada ao câncer de mama. Cerca de 95% das vezes, as lesões classificadas como BI-RADS 5 são diagnosticadas como câncer. No entanto, os restantes 5% representam lesões benignas com características de imagem altamente suspeitas, como processos inflamatórios/infecciosos e cicatrizes radiais. É importante destacar que, mesmo quando o resultado é benigno, não se deve descartar a necessidade de uma nova biópsia, exames complementares ou acompanhamento em intervalos precoces, dada a complexidade e a variabilidade dessas condições.¹⁹

CONCLUSÃO

Diante dos dados do caso, torna-se claro o imperativo de uma abordagem integradora. Essa deve abranger diversos aspectos médicos e emocionais, haja vista o histórico familiar da paciente. Seu pai faleceu durante uma cirurgia de remoção de tumor na próstata, e sua mãe passou por uma mastectomia unilateral após notar anomalias na mama. A minuciosa análise das características clínicas da paciente, de seu histórico familiar e dos fatores genéticos pode evidenciar indícios suspeitos de câncer de mama, revelando-se essencial para diagnóstico precoce e prognóstico positivo.

Considerando a história clínica da paciente, foram utilizadas 5 plataformas digitais com intuito de avaliar o risco para o desenvolvimento de câncer. Nesse contexto, as ferramentas *QCancer* e *Risk Assessment Tools* estimaram riscos elevados para desenvolvimento de câncer de mama, entre outros tipos de câncer, quando comparados ao risco médio para a mesma população.^{8,9} Em contrapartida, a ferramenta *Breast Cancer Risk Assessment Calculator* e a calculadora do IBIS determinaram riscos inferiores de desenvolvimento de câncer de mama tanto para os próximos anos, quanto ao longo da vida, comparados à média geral de risco. Isso levando em consideração que não foi declarada a presença de mutações em *BRCA 1* e *BRCA 2*, devido à falta de testes genéticos que confirmem essas

anomalias no caso.^{10, 12} Por fim, a ferramenta ASK2ME demonstrou que a mutação em *BRCA* representa maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama em portadores, assim como outros cânceres, em contrapartida com aqueles que não têm a variante patogênica.¹¹

Sendo assim, a identificação precoce e a avaliação de risco por meio de testes genéticos, como aqueles conduzidos para mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, emergem como instrumentos cruciais na detecção de indivíduos com elevado risco de desenvolver essas formas de câncer. Isso se torna relevante, pois quanto mais cedo se identifica um câncer, menor a probabilidade de já ter ocorrido metástase e, provavelmente, menor o tamanho do tumor, o que facilita a remoção do mesmo e expressa menor risco para a compressão de estruturas adjacentes a ele. Tais informações não apenas guiam ações preventivas e terapêuticas, mas também proporcionam uma compreensão mais nítida dos riscos envolvidos, sendo necessárias para o melhor prognóstico do paciente.

O acompanhamento médico, que engloba o rastreamento via biópsia e o aconselhamento genético, é fundamental para auxiliar o paciente e sua família na tomada de decisões esclarecidas sobre o tratamento e medidas preventivas. Ademais, é primordial reconhecer o impacto psicossocial expressivo do diagnóstico e avaliação de risco nos pacientes e seus familiares. Prover apoio psicológico, informações precisas e um ambiente compreensivo contribui para lidar com inquietações e decisões desafiadoras. A cooperação entre profissionais de saúde, oncogeneticistas e especialistas em saúde mental, aliada à participação ativa da paciente e sua família, desempenha um papel essencial no enfrentamento do câncer de mama.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Controle do Câncer de Mama: Mortalidade 2021 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Outubro Rosa 2023 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/outubro-rosa>

3. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas de informação [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf
4. Suerink M. Oncogenetics. Ned Tijdschr Geneesk [Internet]. 2022 Dec 22 [cited 2024 Feb 2]:1-2. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36633037>
5. Brunoni D. Aconselhamento Genético. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2002;7(1):101-7. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100009>
6. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Câncer de mama: saiba como reconhecer os 5 sinais de alerta [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 08. Available from: <https://www.gov.br/ebsereh/pt-br/comunicacao/noticias/tratamento-para-o-cancer-de-mama-pode-alcancar-ate-95-de-cura-com-diagnostico-precoce>
7. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/ Ministério da Saúde. Câncer de mama: o diagnóstico precoce pode salvar vidas [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2022. Cited 2024 Feb 02. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/cancer-de-mama-o-diagnostico-precoce-pode-salvar-vidas>
8. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.qcancer.org/>
9. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
10. National Cancer Institute [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Calculator - NCI. Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>
11. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
12. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
13. Invitae. [Internet]. Invitae Family History Tool. Cited 2023 Dez 6. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
14. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Guidelines for Patients: Metastatic Breast Cancer (Version 4.2023 - March 23, 2023). Cited 2023 Dez 6. Available <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=22>
15. novo 15National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Screening (Version 3.2023 - October 31, 2023). Cited 2024 Feb 4. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
16. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer (Version 5.2023 - Dezember 5, 2023). Cited 2023 Dez 6. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

17. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. PARÂMETROS TÉCNICOS PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA . Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2024 Feb 4. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/parametros-tecnicos-deteccao-precoce-cancer-de-mama.pdf>
18. Cancer de Mama Brasil. Quais são as alterações classificadas como BIRADS 4? Cancer de Mama Brasil. Cited 2024 Feb 4. Available from: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/quais-sao-as-alteracoes-classificadas-como-bi-rads-4/>
19. Cancer de Mama Brasil. O que significa BI-RADS 5? Cancer de Mama Brasil. Cited 2024 Jan 4. Available from: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/o-que-significa-bi-rads-5/>.

CAPÍTULO 11

RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO: CONEXÕES E IMPLICAÇÕES

Data de aceite: 01/02/2024

Eder Cunha de Moura

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

Jose Marcos Marchesi Silva Carvalho

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

Saymon Araujo Santana

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

Yuri Lopes de Oliveira Família

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

Vinicio Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Júri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário é a segunda neoplasia mais comum no Brasil, uma enfermidade que se desenvolve de forma insidiosa e frequentemente passa despercebida até estágios avançados. **RELATO DE CASO:** Mulher, 35 anos, não etilista, não tabagista,

refere distensão abdominal, hiporexia, perda de peso, sudorese noturna, sangramento após relação sexual. História familiar de câncer ovário. **RESULTADOS:** Paciente apresenta 5% de chance de apresentar câncer de ovário (*QCancer*). **DISCUSSÃO:** Famílias de alto risco devido histórico familiar são mais suscetíveis a possuírem mutação *BRCA1* e *BRCA2*, e apresentam maior probabilidade de desenvolverem câncer de mama e de ovário, comparado com a população geral. **CONCLUSÃO:** Os casos de câncer de ovário e de mama envolvem uma abordagem médica e emocional abrangente. A utilização de análises genéticas, destacando mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, permite a identificação precoce e a adoção de medidas preventivas.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA1* 1. *BRCA2* 2. Câncer de mama 3. Câncer de Ovário 4.

GENETIC RISK FOR BREAST AND OVARIAN CANCER: CONNECTIONS AND IMPLICATIONS

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer is the second most common neoplasm in Brazil, a disease that develops insidiously and often goes unnoticed until advanced stages.

CASE REPORT: Female, 35 years old,, non-alcoholic, non-smoker, reports abdominal distension, hyporexia, weight loss, night sweats, and post-coital bleeding. Family history of ovarian cancer. **RESULTS:** The patient has a 5% chance of developing ovarian cancer (*QCancer*). **DISCUSSION:** High-risk families due to a family history are more susceptible to having *BRCA1* and *BRCA2* mutations, with a higher likelihood of developing breast and ovarian cancer compared to the general population. **CONCLUSION:** The approach to ovarian and breast cancer cases involves a comprehensive medical and emotional perspective. The use of genetic analyses, highlighting mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, allows for early identification and the adoption of preventive measures.

KEYWORDS: *BRCA1* 1. *BRCA2* 2. Breast Cancer 3. Ovarian Cancer 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário representa a segunda neoplasia ginecológica mais prevalente, sendo que aproximadamente 95% das neoplasias ovarianas originam-se de células epiteliais que revestem o órgão.¹ Mundialmente, o câncer de ovário é o nono mais incidente entre as mulheres, contribuindo com 3,60% de todos os casos de câncer feminino em 2020.²

No ano de 2021, o Brasil registrou 4.037 óbitos relacionados ao câncer de ovário.³ Esta enfermidade apresenta uma incidência mais expressiva na pós-menopausa, sendo que mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são identificadas em até 15% das pacientes com câncer de ovário. Mulheres com antecedentes familiares de câncer de ovário em parentes de primeiro grau enfrentam um risco três vezes maior para o desenvolvimento da doença. Ademais, história familiar de câncer de mama também está associada a um aumento no risco de câncer de ovário.³

Projetando para o triênio de 2023 a 2025, estima-se que o Brasil terá cerca de 7.310 novos casos de câncer de ovário, correspondendo a uma taxa estimada de 6,62 novos casos para cada 100 mil mulheres.³

RELATO DE CASO

T.L., mulher, 35 anos, negra, medindo 1,61m e pesando 66kg. Relata menarca aos 13 anos, nuliparidade e ciclo menstrual irregular. Diagnóstico de astrocitoma pilocítico aos 3 meses de idade, com retirada cirúrgica. Refere distensão abdominal e alteração de frequência urinária há 2 meses, associada a hiporexia e perda ponderal importante nos últimos 6 meses. Na última semana, notou pequeno sangramento após relação sexual, associado a episódios diários de sudorese noturna. Em mamografia realizada há 2 anos, notou-se um nódulo BIRADS 3. Nega etilismo ou tabagismo. Refere que sua avó paterna faleceu aos 65 anos devido diagnóstico de câncer de ovário. Afirma que sua mãe, 55 anos, foi diagnosticada aos 46 anos com Diabetes Mellitus Tipo 2(DM2), e sua tia materna, 48 anos, é hipertensa. Seu pai, 58 anos, é hígido. Sua irmã, 37 anos, faz tratamento para hipotireoidismo. Nega etilismo ou tabagismo.

RESULTADOS

Com o objetivo de analisar o caso clínico em questão, foram empregadas ferramentas digitais para calcular o risco do desenvolvimento de cânceres mais prevalentes de acordo com as condições da paciente.

1. Ferramenta QCancer da empresa *ClinRisk*

O *QCancer* realiza a avaliação do risco de um paciente apresentar, no momento, um câncer ainda não diagnosticado, considerando seus fatores de risco e sintomas atuais. Os dados do paciente considerados pela ferramenta foram: história familiar de câncer de ovário; perda de apetite; distensão abdominal; perda de peso involuntária; ciclo menstrual irregular; nódulo na mama; sangramento após relação sexual; sudorese noturna. Com base nisso, foi calculado um risco de 10,69% para a paciente desenvolver qualquer tipo de câncer não especificado. O risco mais significativo para a paciente é a possibilidade de câncer de ovário, com uma taxa de 5%, seguido pelo câncer de mama, com 1,99% (Figura 1).⁴

Cancer	Type	Risk
No cancer		89.31%
Any cancer		10.69%
	ovarian	5%
	breast	1.99%
	cervical	1.73%
	other	1.72%
	blood	0.17%
	colorectal	0.05%
	gastro-oesophageal	0.01%
	pancreatic	0.01%
	renal tract	0.01%
	uterine	0.01%
	lung	0%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 10,69% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 5% para câncer de ovário, 1,99% para câncer de mama, e outras chances menores para câncer cervical, leucemia, câncer de colo-retal, câncer gastro-esofágico, câncer pancreático, câncer de trato renal e câncer uterino. Há uma chance de 89,31% de não haver câncer.

Fonte: QCancer.⁴

2. Ferramenta “Risk Assessment Tools”

A ferramenta “Risk Assessment Tools” baseia-se na utilização de algoritmos que estimam a probabilidade de um paciente ter um câncer não diagnosticado, expresso como um Valor Preditivo Positivo (VPP) dos sintomas atuais. Abaixo (Figura 2), são indicados os VPP para câncer de ovário relacionados a marcadores de risco individuais ou suas combinações, incluindo inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. A maior taxa de Valor Preditivo Positivo ($VPP > 5\%$) é observada na combinação dos marcadores de risco de distensão abdominal e perda de apetite, ambos relatadas pela paciente no caso clínico em análise.⁵

	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. Os Valores Preditivos Positivos (VPP) para cada marcador de risco (inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal) e para as combinações em pares dos marcadores de risco são apresentados na tabela.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁵

O câncer de mama, apesar de ser o segundo tipo de câncer mais provável de ser diagnosticado na paciente (conforme indicado pelo QCancer), não será abordado pela *Risk Assessment Tools*, uma vez que a paciente se encontra fora da faixa etária contemplada pela ferramenta.⁵

3. Ferramentas “*iPrevent*” e “*BCRiskTool*”

3.1 *iPrevent*

O *iPrevent* é uma ferramenta que estima o potencial de desenvolvimento de câncer de mama e ovário com base no histórico familiar. A ferramenta revelou que o risco da paciente em tela desenvolver câncer de mama nos próximos dez anos é de 1%. O risco médio para uma mulher de mesma idade é 1%. O risco da paciente desenvolver câncer de mama até 80 anos é de 11,1%, e o risco médio para uma mulher de mesma idade é de 11,6% (Figura 3).⁶

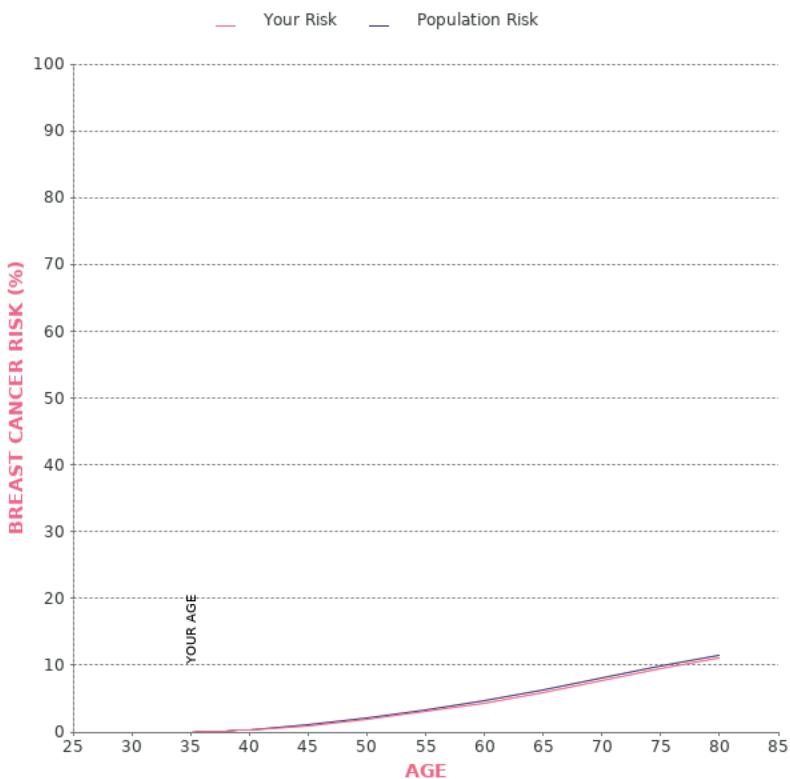


Figura 3. Gráfico que revela o risco de desenvolvimento de câncer de mama de 1% nos próximos 10 anos para a paciente em tela e risco de 11,1% de desenvolver câncer de mama até os 80 anos. Esses números indicam que, nos próximos 10 anos, a paciente tem uma chance relativamente baixa de desenvolver câncer de mama. No entanto, ao considerar o período até os 80 anos, o risco acumulado atinge 11,1%, o que destaca a importância de uma monitorização contínua e estratégias preventivas ao longo do tempo.

Fonte: iPrevent.⁶

3.2 **BCRiskTool**

O **BCRiskTool** avalia a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama (em um período de 5 anos e ao longo da vida) com base em características clínicas e antecedentes familiares. A ferramenta revelou que o risco estimado da paciente desenvolver câncer de mama invasivo nos próximos 5 anos é de 0,4%, um valor superior ao risco médio que é de 0,3% para mulheres da mesma idade e raça/etnia na população geral dos EUA (Figura 4.1.a). O risco vitalício da paciente desenvolver câncer de mama invasivo ao longo da vida (até os 90 anos) é de 10%, um risco inferior ao risco médio de 10,1% para mulheres de mesma idade e etnia na população geral dos EUA. (Figura 4.1.b).⁷



Figura 4.1.a. estimativa do risco da paciente desenvolver câncer de mama (0,4%) e o risco médio para mulheres da mesma idade raça/etnia na população geral dos EUA (0,3%).

Fonte: “BCRiskTool”.⁷



Figura 4.1.b. estimativa do risco da paciente desenvolver câncer de mama invasivo ao longo da vida (10%) e o risco médio para mulheres da mesma idade raça/etnia na população geral dos EUA (10,1%). A diferença entre os dois valores é mínima, sugerindo que, estatisticamente, a paciente tem um risco de desenvolver câncer de mama invasivo próximo ao risco médio para mulheres da mesma faixa etária e raça/etnia nos Estados Unidos.

Fonte: “BCRiskTool”.⁷

4. Ferramenta “ASK2ME”

A ferramenta *ASK2ME* calcula o risco de desenvolvimento de câncer no indivíduo com base em sua idade atual, considerando suas mutações genéticas.⁸

4.1 *BRCA1*

Na sequência, analisam-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, ovário e pâncreas da paciente, considerando a mutação em *BRCA1*. Para a paciente em

tela, há 66,90% de risco para o desenvolvimento de câncer de mama até 85 anos, 67,65% de risco para o desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e 4,84% de risco de desenvolver câncer de pâncreas até os 85 anos (Figura 5.1.a e 5.1.c). Infere-se ainda que o risco do desenvolvimento de câncer de ovário para portadoras da mutação em *BRCA1* cresce amplamente ao passo que a mulher envelhece, enquanto para não portadoras da mutação, o risco é baixo, quase zero durante todo o período considerado (dos 35 aos 85 anos) (Figura 5.1.b).⁸

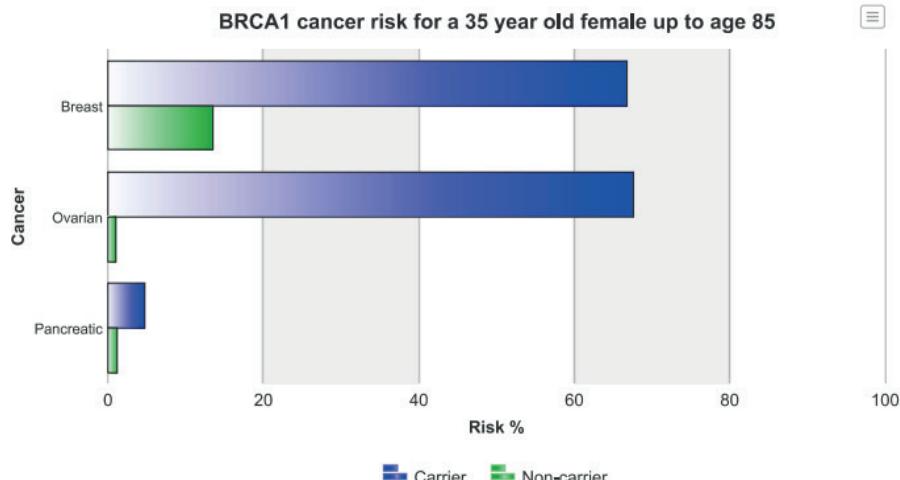


Figura 5.1. a. O gráfico revela o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora. As portadoras da mutação *BRCA1* têm um risco mais elevado ao longo da vida para desenvolver o câncer de mama, ovário e pâncreas em comparação com as não portadoras.

Fonte: ASK2ME.⁸

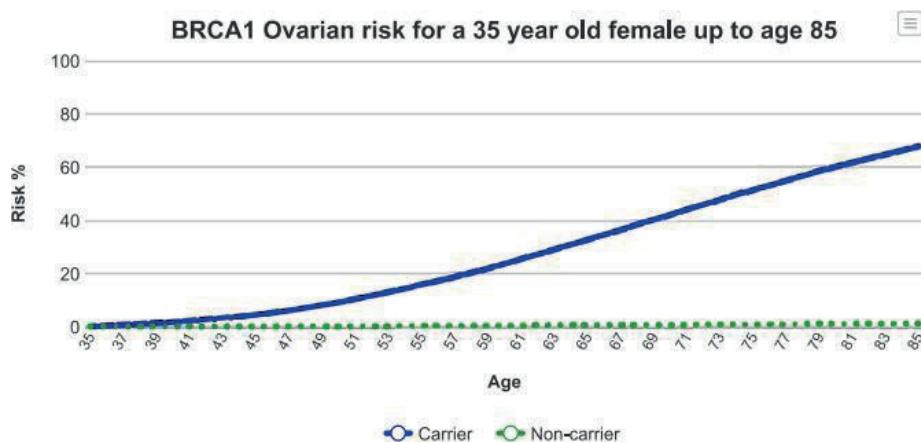


Figura 5.1.b. O risco de desenvolvimento de câncer de ovário aumenta com a idade em portadoras de mutação em *BRCA1*. Mulheres com mutação no *BRCA1* têm um risco ao longo da vida significativamente aumentado para câncer de ovário.

Fonte: ASK2ME.⁸

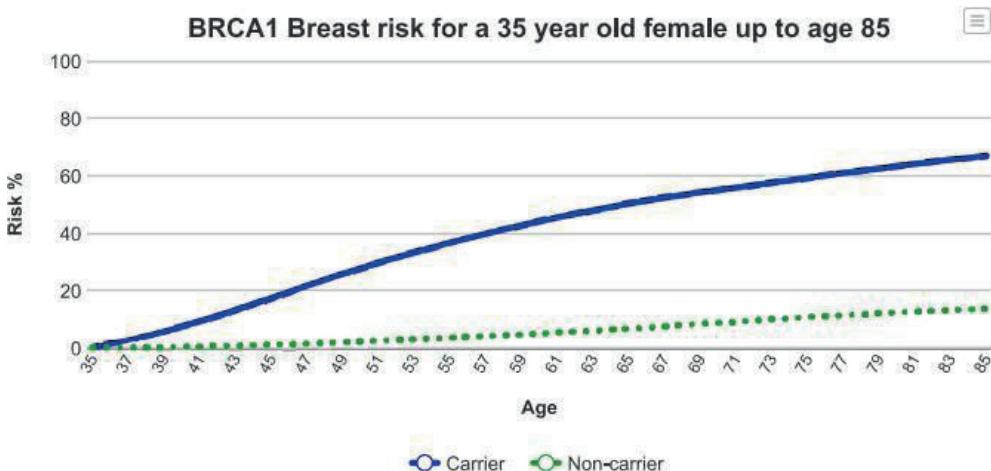


Figura 5.1 c. O gráfico demonstra o impacto significativo causado pela mutação no gene *BRCA1* no risco de desenvolver câncer de mama, visto que, o risco de desenvolvimento de câncer de mama aumenta consideravelmente com a idade em portadoras de mutação em *BRCA1*.

Fonte: ASK2ME.⁸

4.1 *BRCA2*

Posteriormente, analisam-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e pancreático da paciente considerando sua mutação em *BRCA2*. Para a paciente, o cálculo de risco demonstrado na (Figura 6.1.a) mostra uma chance de 59.90% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 36.47% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 6.81% de desenvolvimento de câncer pancreático até os 85 anos. Verifica-se ainda que o risco de desenvolvimento do câncer de ovário para portadoras de mutação em *BRCA2* cresce largamente à medida que a mulher envelhece, enquanto para não portadoras da mutação, o risco é quase zero durante todo o período considerado (dos 35 aos 85 anos) (Figura 6.1.b). Ademais, é verificado que o risco de desenvolvimento de câncer de mama cresce amplamente nas portadoras de mutação no gene *BRCA2*, crescimento que ocorre em menor proporção nas não portadoras da mutação, considerando o período (dos 35 aos 85 anos) (Figura 6.1.c).⁸

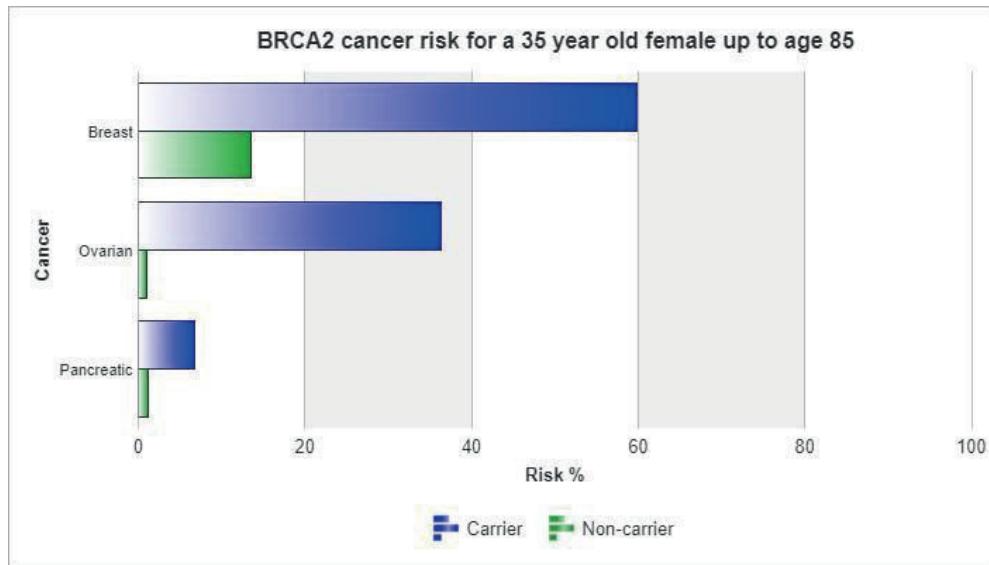


Figura 6.1.a. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA2* e outra não portadora. As portadoras da mutação *BRCA2* têm um risco mais elevado ao longo da vida para desenvolver o câncer de mama, ovário e pâncreas em comparação com as não portadoras dessa mutação.

Fonte: ASK2ME.⁸

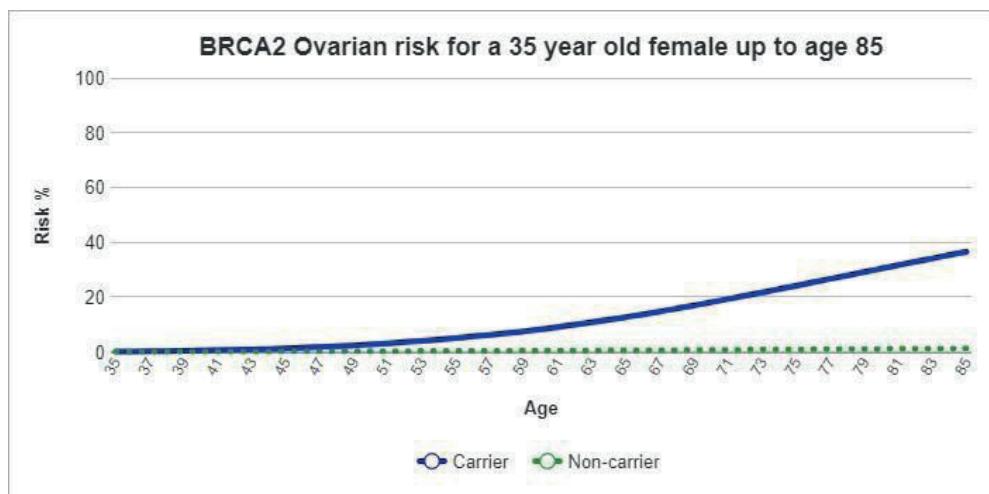


Figura 6.1.b. O gráfico representa uma comparação entre a porcentagem do risco de desenvolvimento de câncer de ovário em mulheres que possuem a mutação *BRCA2* e mulheres sem essa mutação, com idade entre 35 e 85 anos. Dessa forma, mulheres que possuem a mutação *BRCA2* aumentam o risco de desenvolverem câncer de ovário à medida que vão envelhecendo, enquanto mulheres não portadoras desta mutação possuem o risco quase que inalterado.

Fonte: ASK2ME.⁸

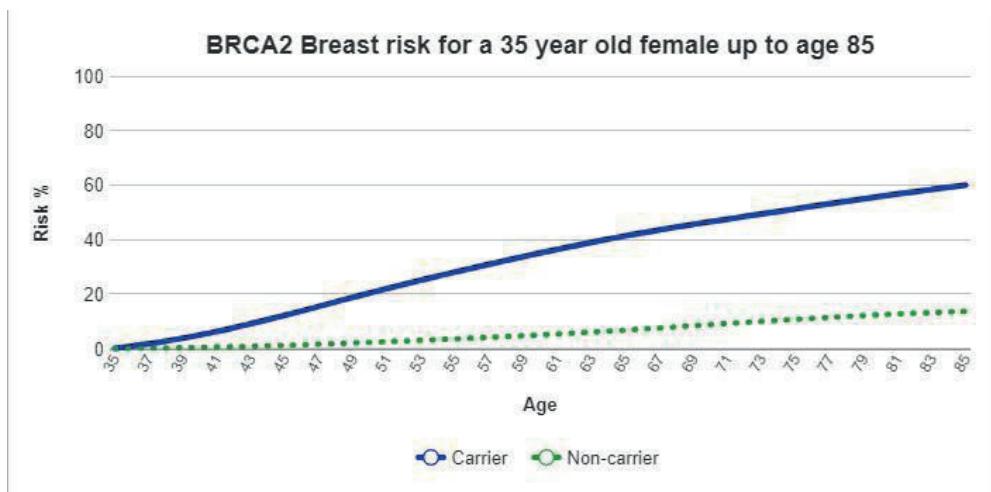


Figura 6.1.c. O gráfico representa uma comparação entre a porcentagem do risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que possuem a mutação *BRCA2* e mulheres sem essa mutação, com idade entre 35 e 85 anos. Dessa forma, mulheres que possuem a mutação *BRCA2* aumentam o risco de desenvolverem câncer de mama à medida que vão envelhecendo, enquanto mulheres não portadoras desta mutação possuem também um aumento no risco, entretanto, esse aumento é menor se comparada a mulheres portadoras de *BRCA2*. Analisando o gráfico pode-se observar que o risco de desenvolver câncer de mama é o mesmo para as portadoras da mutação no gene *BRCA2* e para as não portadoras da mutação, contudo com o avançar da idade o risco aumenta para ambas, no entanto, ocorre um amplo aumento do risco nas mulheres portadoras da mutação chegando aos 60% de risco, enquanto nas sem a mutação o risco não chega a 20%, fato que demonstra também a relevância do gene *BRCA2* na supressão do tumor.

Fonte: ASK2ME.⁸

5. Ferramenta “INVITAE”

A ferramenta digital em questão representa um avanço significativo no campo da genética e da oncologia ao possibilitar a elaboração de heredogramas abrangentes, capazes de representar diversos tipos de cânceres simultaneamente. Essa funcionalidade essencial contribui para uma compreensão mais holística da predisposição genética a diferentes formas de câncer em um único heredograma, proporcionando uma visão integrada e detalhada da carga genética do probando. Além disso, a ferramenta oferece recursos avançados de organização de informações, permitindo a anotação precisa de dados relevantes, como histórico familiar, resultados de testes genéticos e detalhes clínicos. Essa abordagem inovadora não apenas simplifica a representação visual de complexas informações genéticas, mas também facilita a análise e interpretação, fornecendo uma base sólida para estratégias de prevenção e tratamento personalizadas.⁹ Por meio do uso da ferramenta, foi obtido o heredograma da paciente (figura 7), em que, com base na interpretação deste, é possível inferir que, em virtude do histórico familiar de câncer de ovário proveniente da avó paterna, a paciente apresenta uma elevada probabilidade de desenvolver câncer de ovário.

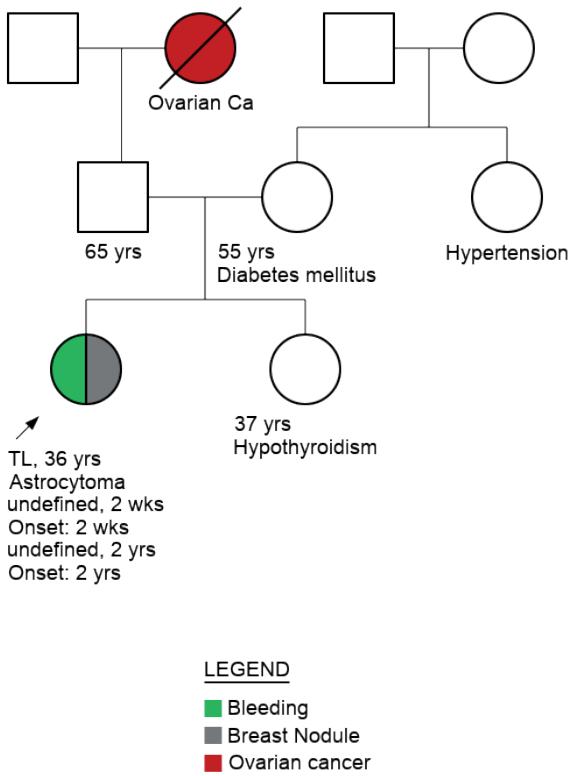


Figura 7. Heredograma da paciente (apontada pela seta). Irmã de 37 anos com diagnóstico de hipotireoidismo. Mãe, de 55 anos, diagnosticada com diabetes mellitus tipo 2 aos 46 anos. Tia materna hipertensa. Avó paterna (símbolo vermelho), falecida aos 65 anos, com diagnóstico de câncer de ovário.

Fonte: INVITAE.⁹

DISCUSSÃO

Ao analisar minuciosamente o quadro clínico em tela, evidenciam-se diversos indícios que apontam para a possibilidade de a paciente apresentar, ou vir a desenvolver, câncer de mama e, particularmente, câncer de ovário. O histórico da paciente revela um astrocitoma pilocítico diagnosticado precocemente aos 3 meses de idade, que foi submetido à remoção cirúrgica. No momento, a paciente relata sintomas alarmantes, como ciclo menstrual irregular, hiporexia, perda ponderal significativa, sangramento pós-coito, sudorese noturna e a presença de um nódulo BIRADS 3 na mama. Além dos sinais clínicos, o contexto

familiar também desempenha um papel crucial na avaliação de riscos. O histórico da avó paterna com câncer de ovário, a presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) na mãe e hipertensão arterial na tia materna acrescentam camadas de suscetibilidade genética e fatores de risco relevantes ao caso, o que reforça a importância de uma avaliação genética aprofundada e medidas de acompanhamento e prevenção adequadas.¹⁰

O câncer de mama é o principal causador de morte por câncer em mulheres no Brasil. Em 2021 a taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada por idade na população mundial foi de 11,71 óbitos/100.000 mulheres.³ No contexto brasileiro, no ano de 2021 foram registrados 18.139 óbitos de mulheres por câncer de mama e 220 óbitos de homens pela mesma doença. No mesmo ano estima-se que tenham sido diagnosticados 66.000 novos casos da doença, sendo que apenas 1% dos casos relatados ocorrem em homens. A etiologia da doença encontra-se relacionada a diversos fatores como idade, histórico reprodutivo, fatores endócrinos, comportamentais, ambientais e genéticos. De 5 a 10% dos casos têm uma base hereditária, notadamente associada a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.^{10,11}

A paciente em foco apresenta nódulos *BIRADS 3*, o que suscita a suspeita de um possível aumento do risco de desenvolver câncer de mama em comparação com a população em geral.¹⁵ Essa análise ganha relevância considerando a presença de sintomas como distensão abdominal, hiporexia, perda ponderal significativa nos últimos seis meses, além de sudorese noturna. Adicionalmente, o histórico familiar revela que sua avó paterna faleceu de câncer de ovário, destacando a importância de avaliação cuidadosa.¹⁵

No Brasil foram registrados 4.037 óbitos por câncer de ovário no ano de 2021, o nono tipo de câncer mais comum entre as mulheres em escala mundial, a taxa de incidência em 2020 foi de 6,60 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a segunda neoplasia ginecológica mais frequente. Estima-se que ocorram 7.310 novos casos de câncer de ovário no Brasil em 2022.^{1,3}

Os fatores de risco são, idade, histórico de câncer de ovário principalmente em parentes de primeiro grau e mulheres com mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, endometriose, fatores hormonais e excesso de gordura corporal.^{1,3}

Na fase inicial o câncer de ovário não apresenta sintomas específicos, sendo uma doença silenciosa e a medida que o tumor aumenta de tamanho pode causar náuseas, distensão abdominal, dor pélvica ou abdominal, dificuldade para comer e alterações na frequência ou urgência miccional.¹³ A paciente do caso relata distensão abdominal, hiporexia, perda ponderal, ciclo menstrual irregular, sangramento pós-coito e sudorese noturna. O histórico familiar, com a avó paterna falecendo de câncer de ovário, adiciona uma camada de complexidade ao caso, exigindo uma abordagem clínica minuciosa.¹

Dados obtidos através da ferramenta *QCancer* (Figura 1) indicam um risco de 5% para câncer de ovário,⁴ enquanto a ferramenta “ASK2ME” (Figuras 5 e 6) revela um risco de 66,9% para câncer de mama e 67,65% para câncer de ovário até os 85 anos em caso de

mutação no gene *BRCA1* e presença de tumor cerebral prévio.^{4,5} Para a mutação no gene *BRCA2* com presença de tumor cerebral prévio, o risco é de 59,9% para câncer de mama e 36,47% para câncer de ovário até os 85 anos.⁵

A predisposição hereditária e as mutações genéticas são fatores epidemiológicos relacionados ao câncer de mama e ao câncer de ovário. As alterações nos genes da família *BRCA* aumentam os riscos desses tipos de cânceres, visto que, os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como supressores de tumores estão relacionados ao reparo do DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular.¹⁵

O efeito cancerígeno pode aparecer quando os dois genes supracitados perderem suas funções nos dois alelos, com isso eles não promovem a interrupção do ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, provocando o efeito cancerígeno.

A identificação da presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é realizada por meio de testes genéticos.¹⁵

A tendência do câncer de mama hereditário é acometer pacientes jovens, logo, é necessário observar o histórico familiar, visto que, pode revelar a existência de outros casos de câncer, e as características observadas são:

- 1- Possuir dois ou mais parentes de primeiro grau diagnosticado com câncer de mama;
- 2 - parentes afetados em duas gerações sucessivas;
- 3 - fenômeno da antecipação (aparecimento mais precoce a cada geração);
- 4 - parente de primeiro grau com diagnóstico na pré-menopausa (< 50 anos);
- 5 - caso de câncer de mama bilateral;
- 6 - casos de câncer de mama em homem;
- 7 - história familiar de câncer de ovário;
- 8 - um ou mais parente com diagnóstico de mutação no *BRCA 1* ou *2*;
- 9 - descendência de judeus Ashkenazi com história de câncer de mama/ovário.

Assim, o acompanhamento genético torna-se crucial, uma vez que toda a família possui risco de ser portadora das mutações. Estima-se que 5% dos casos de câncer de mama e 10% dos casos de câncer de ovário estejam associados a mutações germinativas em genes de alta penetrância. A transmissão ocorre de forma autossômica dominante, com uma penetrância de até 85% para câncer de mama e 40% para câncer de ovário.¹⁰

O diagnóstico de neoplasias ovarianas é predominantemente conduzido por meio de procedimentos diagnósticos, incluindo a ultrassonografia transvaginal e a avaliação da dosagem sérica de CA-125. Adicionalmente, a aplicação de técnicas como ressonância magnética e tomografia computadorizada de abdome e pelve se mostra viável para a identificação inicial da doença, corroborando a presença da enfermidade, localizando o foco tumoral, mensurando suas dimensões e avaliando possíveis manifestações metastáticas.

Dada a incerteza quanto aos métodos mais acurados para a detecção de carcinomas mamários ou ovarianos, é prática comum fazer referência a diversas modalidades de exames, cujas características variam quanto à ótima sensibilidade ou especificidade.²⁰

Diagnóstico molecular e risco de Câncer de mama

O diagnóstico molecular do câncer de mama permite a obtenção de informações por meio de testes moleculares combinados com o histórico familiar e predisposição genética, para determinar o risco real de desenvolvimento do câncer de mama, sendo informações cruciais para orientar as decisões de tratamento e prevenção.¹⁵

Testes nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP3* e *CHEK2*

Testes moleculares, especialmente nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são realizados para identificar alterações genéticas precocemente. A presença de mutações nos genes *TP3* e *CHEK2* também é verificada, visto que existe uma relação deles com o gene *BRCA1* e estão associados ao desenvolvimento do câncer de mama.¹⁵

Testes moleculares validados pela FDA

A FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, validou dois testes moleculares para a rotina clínica: Oncotype DX® e MammaPrint. Esses testes são importantes na caracterização do tumor, avaliando a expressão de genes e fornecendo informações sobre o risco de metástase. O Oncotype DX® avalia a expressão de 21 genes no tecido mamário, enquanto o MammaPrint analisa 70 genes, categorizando os resultados em alto risco (maiores chances de metástase) e baixo risco. Ambos são utilizados na prática clínica para guiar as decisões terapêuticas.¹⁵

Avaliação Molecular e Subtipos Tumorais

Além dos testes moleculares, a classificação molecular do câncer de mama inclui a imunohistoquímica de progesterona (RP), receptor de estrógeno (ER), e HER2. Esses marcadores ajudam a definir subtipos tumorais, como Luminal A, Luminal B, predominância HER2 e Triplo-negativo, que têm implicações no prognóstico e orientam o tratamento complementar à cirurgia.¹⁵

No caso da paciente em questão, a realização do exame específico não foi efetivada; no entanto, foi estabelecida a possibilidade de ela ser portadora da mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. A partir dessa premissa, a ferramenta “ASK2ME” foi empregada para avaliar a probabilidade de ocorrência do câncer de ovário. Os gráficos 5.1.a e 5.1.b da mencionada ferramenta indicam que mulheres com mutação no gene *BRCA1* e histórico de câncer no sistema nervoso apresentam uma probabilidade substancialmente elevada de

desenvolver câncer de ovário (67,65%), em comparação com não portadoras da mutação (1,11% de probabilidade) até os 85 anos de idade. Da mesma forma, os gráficos 6.1.a e 6.1.b destacam que mulheres com mutação no gene *BRCA2* e histórico de câncer no sistema nervoso têm uma probabilidade significativamente elevada de desenvolver câncer de ovário (36,47%), em comparação com não portadoras da mutação (1,11% de probabilidade) até os 85 anos de idade.⁸

Tratamento e prevenção

Mulheres que apresentam mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* possuem risco de câncer de mama e ovário aumentado em comparação a população geral, e a salpingo-ooftorectomia redutora de risco (SORR) é utilizada para reduzir a incidência desses cânceres.^{12, 14}

Avanços na área da genética têm se tornado cada vez mais relevantes na prática médica. A identificação de genes associados à predisposição genética para certas doenças proporciona melhorias nos serviços de saúde e nas perspectivas de prognóstico para os pacientes. No caso específico dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, a detecção de mutações hereditárias destaca-se como uma ferramenta crucial no enfrentamento do câncer de ovário, mama e tuba de falópio. Diversos estudos indicam que a salpingo-ooftorectomia redutora de risco tem demonstrado eficácia significativa na redução da incidência desses tumores em pacientes com resultados positivos para as mutações *BRCA*.^{12, 14}

Além da SORR, existem outras medidas preventivas e de acompanhamento disponíveis, embora sua eficácia seja reconhecida como limitada. Recentemente, evidências sugerem que alguns carcinomas ovarianos, especialmente em pacientes portadoras do gene *BRCA*, têm origem nas tubas de falópio. Por essa razão, a SORR deve incluir a ressecção bilateral das tubas, juntamente com a remoção dos ovários.^{12, 14}

É crucial destacar que a SORR acarreta menopausa cirúrgica e esterilidade, sendo essencial que as pacientes estejam plenamente cientes dessas consequências. Alternativas reprodutivas e opções de tratamento com reposição hormonal devem ser oferecidas para que as pacientes possam tomar decisões informadas.^{12, 14}

A literatura mostrou um efeito protetor da salpingo-ooftorectomia também para o câncer de mama de 50 a 80%, isto se a salpingo-ooftorectomia profilática for realizada antes da menopausa, uma vez que, a idade média para o carcinoma ovariano e mama em pacientes com mutações no gene *BRCA1* é de 52 anos e 40 anos, e para pacientes portadores de mutações no gene *BRCA2* é de 50 anos e 60 anos respectivamente. Nesse sentido, a idade ideal sugerida para a realização de salpingo-ooftorectomia bilateral é de 35 a 40 anos.^{12, 14}

Estratégias não cirúrgicas

As estratégias não cirúrgicas para reduzir o risco de câncer de mama e ovário em portadores de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são o rastreamento e a quimioprevenção. Para fazer o rastreamento é necessário realizar os seguintes procedimentos:

- Autoexame de mamas iniciando aos 18 anos;
- Exame clínico da mama a cada 6-12 meses, iniciando aos 25 anos;
- Mamografia e ressonância nuclear magnética anual, iniciando aos 25 anos;
- Para pacientes que não realizarem SORR, deve-se considerar ecografia transvaginal + CA-125 a cada 6 meses, iniciando aos 30 anos, ou 5- 10 anos antes do primeiro diagnóstico de carcinoma ovariano na família.^{12, 14}

É amplamente reconhecido que o estrógeno desempenha um papel fundamental na carcinogênese mamária. A distinção entre o perfil de pacientes portadores da mutação *BRCA* e aqueles com câncer de mama revela que apenas de 10% a 24% dos tumores relacionados ao *BRCA1* são positivos para estrógeno, em comparação com 65% a 80% nos tumores associados ao *BRCA2*.^{12, 14}

O uso de anticoncepcionais orais também se destaca, podendo reduzir o risco de câncer de ovário em até 50%. Esses contraceptivos são considerados promissores para a prevenção em pacientes de alto risco. No entanto, novas pesquisas são necessárias para avaliar o papel protetor desses contraceptivos entre pacientes de alto risco, levando em consideração também a possível associação com aumento do risco de câncer de mama.¹²

¹⁴

A classificação do estágio do Câncer de Ovário é determinada com base na sua gravidade, desempenhando um papel fundamental na orientação das abordagens cirúrgicas e quimioterápicas. No Estágio I, a neoplasia encontra-se restrita ao(s) ovário(s), sendo subclassificada como IA quando presente em um ovário, IB quando presente em ambos os ovários, e IC quando além dos ovários, também afeta a superfície ovariana, o fluido abdominal ou ocorre ruptura de uma cápsula com fluido.

O Estágio II caracteriza-se pela disseminação para outras regiões pélvicas, especificamente IIA quando atinge útero, trompas de falópio ou ambos, e IIB quando compromete bexiga, reto ou colon. No Estágio III, a neoplasia, localizada em um ou ambos os ovários, dissemina-se para gânglios linfáticos próximos ou outros órgãos abdominais, excluindo o fígado. Subdivisões incluem IIIA, quando há disseminação no revestimento abdominal sem visibilidade ou envolvimento de gânglios linfáticos, IIIB quando há visibilidade do câncer no abdome (com diâmetro inferior a 2 cm), e IIIC quando o diâmetro excede 2 cm. No Estágio IV, o câncer atinge órgãos distantes, como pulmão, fígado ou outros.¹³

O manejo primário de pacientes que expressam o desejo de conceber e apresentam câncer de ovário no Estágio IA envolve a realização de salpingo-ooforectomia unilateral, enquanto para aquelas no Estágio IB, a abordagem preconizada é a salpingo-ooforectomia bilateral. Indivíduos que não manifestam intenção de maternidade, possuem câncer ovariano nos estágios IA-IV, e são identificadas como candidatas à intervenção cirúrgica com perspectiva favorável para citorredução ótima, são submetidas a histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral e citorredução tumoral como tratamento recomendado.

Quando a realização de uma cirurgia primária completa não é viável devido à condição clínica limitante da paciente, a abordagem recomendada é a aplicação de quimioterapia neoadjuvante. Essa estratégia consiste em ciclos de taxano (paclitaxel) em combinação com um composto de platina (cisplatina ou carboplatina), variando de três a seis ciclos. Após essa fase, é realizada a cirurgia para alcançar a citorredução máxima. Posteriormente, caso haja resposta positiva à quimioterapia neoadjuvante, é indicada a continuação do tratamento com quimioterapia adjuvante. O mínimo recomendado é a administração de seis ciclos no total, considerando tanto a quimioterapia prévia quanto à adjuvante, sempre que houver resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado durante a fase neoadjuvante.^{13,16}

Fatores psicológicos e sociais

O dilema em torno da orientação de pacientes sobre as implicações médicas, psicológicas e sociais dos testes genéticos é uma questão comum enfrentada pelos oncologistas. Esses testes, que buscam identificar genótipos, mutações genéticas e alterações cromossômicas em pacientes ou seus familiares, levantam preocupações significativas sobre a discriminação genética contra indivíduos assintomáticos ou seus parentes que possuem alterações genéticas.^{12,14}

Os portadores de mutações *BRCA*, em particular, frequentemente experimentam rejeição por parte de familiares ou da comunidade, o que leva muitas pacientes com alto risco a hesitar em realizar esses testes devido ao receio de discriminação por seguradoras de saúde, empregadores presentes ou futuros, e até mesmo em relação aos seus filhos.^{12,14}

Embora diversos países tenham estabelecido legislações, como o “Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA)” nos Estados Unidos, para proteger contra discriminação em seguradoras de saúde e no ambiente de trabalho, a questão da confidencialidade permanece complexa. Muitos portadores de mutações *BRCA* optam por não compartilhar esses resultados com seus familiares, o que coloca os profissionais de saúde em um dilema ético.^{12,14}

A maioria das associações médicas concorda que a principal obrigação dos profissionais de saúde é para com seus pacientes, a menos que haja risco para outros.

Assim, embora seja dever dos profissionais de saúde alertarem os pacientes sobre a importância de compartilhar essa informação com seus familiares, eles não têm o direito de violar a confidencialidade do paciente.^{12, 14}

O debate sobre se os pacientes portadores da mutação *BRCA* têm o direito de ocultar essas informações de seus familiares ainda carece de consenso. Recomenda-se, portanto, que os pacientes sejam devidamente orientados sobre a relevância dessa informação antes de se submeterem aos testes genéticos.^{12, 14}

CONCLUSÃO

Diante da complexidade e relevância do caso clínico apresentado, é evidente a necessidade premente de uma abordagem abrangente que conte empre tanto os aspectos médicos quanto os emocionais intrínsecos. A minuciosa análise do histórico da paciente, seus sintomas atuais e a consideração do contexto familiar surgem como pilares fundamentais para uma avaliação precisa e uma abordagem terapêutica eficaz.

A paciente, com um histórico de astrocitoma pilocítico na infância e sintomas atuais, como ciclo menstrual irregular, hiporexia, perda ponderal, sangramento pós-coito e um nódulo *BIRADS 3* na mama, manifesta indícios substanciais que apontam para uma probabilidade elevada de desenvolver câncer de mama e, principalmente, câncer de ovário. O contexto familiar, marcado por casos de câncer de ovário na avó paterna, Diabetes Mellitus Tipo 2 na mãe e hipertensão arterial na tia materna, reforçam a necessidade de uma avaliação genética aprofundada.

As estatísticas sobre a incidência e mortalidade por câncer de mama e ovário no Brasil sublinham a relevância do diagnóstico precoce e da identificação de fatores de risco hereditários, como as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. A aplicação de ferramentas de avaliação de risco, como a “ASK2ME” e a ferramenta *QCancer*, proporciona uma perspectiva mais clara do potencial desenvolvimento dessas neoplasias, permitindo uma abordagem preventiva e de acompanhamento mais assertiva. As ferramentas supracitadas sãometiculosamente desenvolvidas para examinar uma ampla gama de fatores de risco, abarcando desde o histórico médico pessoal e familiar até os sintomas atuais e características genéticas, com o objetivo de avaliar o risco individual de desenvolvimento de câncer de mama e ovário.

A interpretação dos resultados dessas ferramentas pode indicar um aumento no risco para o desenvolvimento dessas neoplasias. Isso ocorre quando os algoritmos utilizados identificam padrões ou associações específicas nos dados fornecidos, correlacionados com um maior risco desses tipos de câncer. Tais padrões podem incluir, por exemplo, histórico familiar de câncer de mama ou ovário, determinados sintomas e informações genéticas relevantes, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Essas ferramentas proporcionam uma visão mais clara devido à sua base em evidências científicas e a algoritmos complexos que analisam diversos dados. Ao considerarem múltiplos fatores de risco e seu impacto acumulado, essas ferramentas podem oferecer uma estimativa mais precisa do risco individual de desenvolver câncer de mama e ovário. Isso permite que profissionais de saúde e pacientes adotem medidas preventivas e de acompanhamento mais direcionadas, como exames de triagem mais frequentes, mudanças no estilo de vida e, se necessário, aconselhamento genético ou medidas preventivas específicas, como a profilaxia cirúrgica.

A abordagem terapêutica, considerando a impossibilidade de cirurgia primária completa, engloba a administração de quimioterapia neoadjuvante, seguida pela cirurgia para citorredução máxima e quimioterapia adjuvante, caso haja resposta positiva. A individualização do tratamento, levando em conta a resposta da paciente à quimioterapia neoadjuvante, emerge como fator crucial para otimizar os desfechos clínicos.

O aspecto psicossocial, intrínseco à decisão de realizar testes genéticos e à divulgação de resultados, carrega implicações emocionais significativas. A possibilidade de discriminação genética e as questões de confidencialidade devem ser abordadas com extrema sensibilidade. É imperativo que os profissionais de saúde forneçam orientação apropriada aos pacientes, destacando a importância de compartilhar informações com familiares, ao mesmo tempo respeitando os princípios éticos da confidencialidade.

Em síntese, o manejo integrado desse caso complexo demanda uma abordagem holística, envolvendo avaliação genética, tratamento personalizado, suporte emocional e considerações éticas. O entendimento profundo dos fatores envolvidos, aliado às opções terapêuticas e preventivas disponíveis, é essencial para proporcionar à paciente a melhor qualidade de cuidado possível e otimizar os resultados clínicos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 12. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021 Apr 5. Cited 2023 Dec 12. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.

3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas on-line de mortalidade. [Rio de Janeiro: INCA, 2020a]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>.
4. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb 11.
5. 11. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
6. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
7. iPrevent [Internet]. Iprevent.net.au. 2023 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://iprevent.net.au/>
8. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>
9. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
10. Invitae | A Genetic Information Company | Genetic Testing Made Simple [Internet]. www.invitae.com. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.invitae.com/hcx-order/#/create-patient/>
11. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. Rev. Med. Res., Curitiba. 2013 Jul/Sep; v.15, n.3, p. 193-197. Cited 2023 Dec 12. Available from: <http://crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/415/405>
12. Silva AV, Rocha JCC. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?. 2014. Revista Brasileira de Mastologia. 2014. 24(3), 82-87. Cited 2023 Dec 12. doi:10.5327/Z201400030005RBM.
13. Manahan, E. R., Kuerer, H. M., Sebastian, M., Hughes, K. S., Boughey, J. C., Euhus, D. M., ... & Taylor, W. A. (2019). Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Annals of surgical oncology*, 26, 3025-3031.
14. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 3.2023 - February 13, 2023). Cited 2023 Dec 12. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
15. Bacha, O. 2012. "Efetividade da salpingo-ooforectomia redutora de risco na prevenção de neoplasias ginecológicas em uma população franco-canadense com risco elevado". <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/61265/000863659.pdf>.
16. Coelho AS, Santos MADS, Caetano, RI, Piovesan CF, Fiúza LA, Machado RLD, Furini AACD. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. 2018 Jun. Rbac, 50(1), 17-21. Cited 2023 Ago 27. doi:10.21877/2448-3877.201800615
17. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Guidelines for Patients: Ovarian Cancer (Version 5.2022 - September 16, 2022). Cited 2023 Dec 12. Available from: <http://www.nccn.org/patients>

JÚLIA TONETO NEVES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9885405746278762>

DAVI BONELLA LOPES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5298027405895985>

CAIO EFFIGEN BORTOLINI: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2311385010501189>

JULIANA CARVALHO PASSOS: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7024531843637454>

BRUNA BERNARDINO FERREIRA ALVES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/0161332438779488>

JAMILI PESSINALI SPERANDIO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/4406224091484237>

JULIA RAMOS DUTRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3630858853805381>

DÉBORA DUMMER MEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

MARIA LUÍZA FRANCO SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2173192915082260>

LÍVIA SEGNINI SENRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2001710333036364>

MATHEUS DO NASCIMENTO FREITAS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/6586965454954408>

BIANCA ALVES CABRAL: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9859750556959390>

DOWGLAS BARROS PEREIRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/ Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3747510987120837>

ELISA FAVALESSA DE FREITAS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2959743638798352>

TAMIREZ PIANCA LOSS: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória- Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8106810451017552>

ISABELA DE ABREU BARBOSA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5441601476051626>

MATHEUS SCHINZEL REIS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/ Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/5226542736413385>

KAIO CASTOLDI ALVES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória- Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/4455055281456989>

CRISLAYNE VIEIRA SANTOS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/ Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9463972393657711>

RAFAEL HORTENCIO ZAGO GOMES: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8200334218112564>

MARCO ANTÔNIO URBANO NOGAROL: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4887571429087181>

MATHEUS RODRIGUES VIANA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3757798200415947>

GIOVANNA DAL SECCO SILVEIRA AMORIM: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3344793129449981>

BRUNELLA CURTO CRISTIANES LACERDA: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/1608644404462755>

JOÃO VICTOR CAETANO DA SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2259229945953389>

PEDRO ALVES LUCAS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7874824172589806>

GABRIEL SANTOS MONTEIRO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3421208666737623>

GUSTAVO LUIZ VALVASSORI MAIOLI: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3439012099474227>

LEILTON XAVIER FREIRE: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5737398823982927>

FABIO BARRETO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória –
Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2840420261934182>

PEDRO CARRILHO MOLISANI BRINGEL REGO: Universidade Federal do
Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4927575277209853>

ANA PAULA BRANDÃO BELLUCIO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/3867775156547300>

CAROLINE FRANCO INOCÊNCIO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/2504377560838394>

EDER CUNHA DE MOURA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/4855979045578457>

JOSE MARCOS MARCHESI SILVA CARVALHO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/4697023006856738>

SAYMON ARAUJO SANTANA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6457048318929220>

YURI LOPES DE OLIVEIRA FAMILIA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/4842285285174981>

SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>

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>

MATHEUS CORREIA CASOTTI: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

LUANA SANTOS LOURO: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/1484188459522368>

GABRIEL MENDONÇA SANTANA: Universidade Federal do Espírito Santo –
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9404524990230209>

THOMAS ERIK SANTOS LOURO: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM/Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2070527883585613>

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO: Universidade do Estado do Rio de Janeiro
– UERJ/Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>

IÚRI DRUMOND LOURO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

DÉBORA DUMMER MEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

MATHEUS CORREIA CASOTTI: Matheus Correia Casotti é 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. Iúri 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: Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas sob orientação do Prof. Dr. Iúri 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. Iúri 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. Iúri 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: Graduando 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 artigo *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 e Comunidade (LAMFAC). Recentemente publicou o artigo *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 Alcantara 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-Biocientias 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: Iúri Drumond Louro é 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, Univesity of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Jonhs Hopkin 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, Infarne 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 IV

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 👤 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- 👤 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume IV

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br