



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

## Volume II

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

**Atena**  
Editora  
Ano 2023



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

## Volume II

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

**Atena**  
Editora  
Ano 2023

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Arte da capa**

Débora Dummer Meira

Vinicius Eduardo Daleprane

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à

Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



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

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

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

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

**Conselho Editorial**

**Ciências Biológicas e da Saúde**

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

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

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

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

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

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

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

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

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

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

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

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

**Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume II**

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

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
B615	<p>Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume II / Organizadores Matheus Correia Casotti, Luana Santos Louro, Gabriel Mendonça Santana, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.</p> <p>Outros organizadores            Thomas Erik Santos Louro            Sumaya Scherrer Senna Caetano            Vinicius Eduardo Daleprane            Taissa dos Santos Uchiya            Flávia de Paula            Elizeu Fagundes de Carvalho            Lúri Drumond Louro            Débora Dummer Meira</p> <p>Formato: PDF            Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader            Modo de acesso: World Wide Web            Inclui bibliografia            ISBN 978-65-258-1989-1            DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.891230512">https://doi.org/10.22533/at.ed.891230512</a></p> <p>1. Oncologia. 2. Câncer. 3. Bioinformática. I. Casotti, Matheus Correia (Organizador). II. Louro, Luana Santos (Organizadora). III. Santana, Gabriel Mendonça (Organizador). IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 616.042</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

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

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

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



Nas últimas décadas, avanços significativos na tecnologia e na pesquisa genética abriram portas para uma abordagem mais personalizada na prevenção e no tratamento do câncer. Uma das ferramentas mais promissoras nesse campo é o uso de tecnologias digitais e algoritmos de análise genômica para estimar o risco individual. Tais inovações podem ajudar os profissionais de saúde a identificar pessoas com um risco elevado de desenvolver câncer com base em sua composição genética, assim como pela sua história clínica. Isso permite a implementação de estratégias de prevenção e detecção precoce mais eficazes, incluindo aconselhamento genético e exames de triagem mais frequentes.

Com o propósito de iniciar os estudantes do curso de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) no mundo das publicações científicas, os professores da disciplina de Genética Médica elaboraram um projeto inovador: uso da Oncogenética aplicada a casos clínicos fictícios. Nesse sentido, no terceiro período, os estudantes desfrutaram da oportunidade de utilizar ferramentas de análise genômica avançadas para identificar mutações em oncogenes que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de câncer. A partir daí, eles devem avaliar o risco genético individual de cada paciente e propor estratégias personalizadas de prevenção e tratamento, com base em diretrizes internacionalmente reconhecidas, como as da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Assim, esse projeto não somente permite o desenvolvimento de habilidades valiosas em escrita científica, genética e tecnologia, mas também inspira, desde o começo da graduação, os estudantes a desbravar o potencial dessas ferramentas para melhorar a prática médica. Ressalta-se que os resultados, a discussão e a conclusão dos casos foram desenvolvidos dentro da disciplina de Genética Médica pelos discentes e reflete a interpretação dos alunos acerca dos temas abordados.

Neste segundo volume, exploraremos mais profundamente a Oncogenética e como as ferramentas digitais estão revolucionando a forma como compreendemos e enfrentamos o câncer. Discutiremos como a análise genômica de alta tecnologia está sendo usada para identificar indivíduos em risco, melhorando, assim, as perspectivas de prevenção e tratamento personalizado do câncer. Ainda, abordaremos dados sobre epidemiologia, genes, diagnóstico, importância de se discutir síndromes de caráter hereditário e condutas internacionalmente estabelecidas de rastreamento e prevenção de diversos tipos de câncer. Assim, esperamos que todos os leitores consigam vislumbrar o caminho promissor que a tecnologia digital está viabilizando, orientado ao combate ao câncer.

Neste segundo volume, continuamos com o projeto da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), no qual estudantes da disciplina de Genética Médica utilizam tecnologias digitais de análise clínica e genômica para estimar o risco individual de desenvolvimento de câncer, com base em relatos de caso fictícios. Ao longo dos capítulos deste livro, avaliamos o risco genético dos pacientes e propomos estratégias personalizadas, seguindo diretrizes internacionalmente reconhecidas. Assim, esse trabalho promove o aprimoramento das habilidades em escrita científica e Oncogenética dos estudantes, ao enfatizar o uso do aprendizado ativo na elaboração dos textos, estimulando-os a compreender o cenário da Medicina Contemporânea. Portanto, eles são incentivados a integrar a inovação digital com a análise da história clínica para fornecer um aconselhamento mais eficaz a esses indivíduos e a suas famílias, valorizando o conhecimento científico e a ética médica desde o início do curso, enriquecendo sua formação acadêmica.


**PALAVRAS-CHAVE:** Estratégias Personalizadas 1. Mutações Genéticas 2. Oncogenética 3. Risco Genético 4. Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) 5. Tecnologias Digitais 6.

In this second volume, we continue with the project at the Federal University of Espírito Santo (UFES), in which students in the Medical Genetics discipline use digital, clinical and genomic analysis technologies to estimate the individual risk of developing cancer, based on case reports. Throughout the chapters of this book, we assess patients' genetic risk and propose personalized strategies, following internationally recognized guidelines. Thus, this work promotes the improvement of students' scientific and Oncogenetic writing skills, by emphasizing the use of active learning in preparing texts, inspiring them to understand the scenario of Contemporary Medicine. Therefore, they are encouraged to integrate digital innovation with the analysis of clinical history to provide more effective counseling to these individuals and their families, valuing scientific knowledge and medical ethics from the beginning of the course, enriching their academic training.

**KEYWORDS:** Personalized Strategies 1. Genetic Mutations 2. Oncogenetics 3. Genetic Risk 4. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes (HCPS) 5. Digital Technologies 6.

**CAPÍTULO 1 ..... 1****SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBE: UMA ANÁLISE EM TORNO DOS SINTOMAS E DA EXPRESSÃO GÊNICA**

Vingrid Caroline Vargas Silva  
Felype Tonini Vial  
Sumaya Scherrer Senna Caetano  
Matheus Correia Casotti  
Débora Dummer Meira  
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305121>


**CAPÍTULO 2 ..... 12****RELATO DE CASO: CÂNCER COLORRETAL E SUAS REPERCUSSÕES**

Pedro Santana Prates  
Álvaro Souza Cozer  
João Lucas Nascimento  
Sumaya Scherrer Senna Caetano  
Matheus Correia Casotti  
Débora Dummer Meira  
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305122>


**CAPÍTULO 3 .....22****COMPREENDENDO O CÂNCER COLORRETAL: UM ESTUDO DE CASO BASEADO EM FATORES DE RISCO, SINTOMAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TERAPIAS DISPONÍVEIS**

André Manhães Machado  
Carolina Lozer Santana  
Letícia Alves Pereira Coelho  
Sumaya Scherrer Senna Caetano  
Matheus Correia Casotti  
Débora Dummer Meira  
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305123>

**CAPÍTULO 4 .....35****RELATO DE CASO DE PACIENTE COM MUTAÇÃO PATOGÊNICA DE *CDH1* E HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER GÁSTRICO E DE MAMA**

Pâmela de Souza Campanha  
Melissa dos Santos Matos  
David Gonçalves dos Santos  
Vinicius Eduardo Daleprane  
Matheus Correia Casotti  
Débora Dummer Meira  
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305124>

**CAPÍTULO 5 .....42****CÂNCER DE OVÁRIO HEREDITÁRIO, HISTÓRIA FAMILIAR E ACONSELHAMENTO: UM RELATO DE CASO**

João Pedro Gregório de Almeida e Silva

Luma Santos de Oliveira


Lucas Ferreira Gama Marquini

Vinicius Eduardo Daleprane

Matheus Correia Casotti

Débora Dummer Meira

Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305125>**CAPÍTULO 6 .....58****ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA SOBRE CÂNCER DE OVÁRIO: RELATO DE CASO**

Ana Clara Vaccari Sant'Anna Pontes


Jéssica Oliveira de Souza

Vinicius Eduardo Daleprane

Matheus Correia Casotti

Débora Dummer Meira

Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305126>**CAPÍTULO 7 ..... 71****CÂNCER DE OVÁRIO: ESTUDO DA SÍNDROME, SUA PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO APLICADOS A UM CASO CLÍNICO**

Helena Napoli da Cunha

Emanuely Victória Andrade Fonseca

Gabryella Haddad Torres

Taissa dos Santos Uchiya

Matheus Correia Casotti

Débora Dummer Meira

Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305127>**CAPÍTULO 8 .....87****CÂNCER DE MAMA, UM RELATO DE CASO: A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE**

Carolina Lavanholle Ventorin

Paulo Victor Schultz Passon


Sayuri Honorio de Paula Segáua

Taissa dos Santos Uchiya

Matheus Correia Casotti

Débora Dummer Meira

Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305128>

**CAPÍTULO 9 ..... 104**

**BIOINFORMÁTICA: MUTAÇÕES E CÂNCER DE MAMA**

Taissa dos Santos Uchiya


Augusto Henrique de Oliveira

Marcus Vinicius de Almeida

Matheus Correia Casotti

Débora Dummer Meira

Iúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8912305129>

**SOBRE OS AUTORES ..... 126**

**SOBRE OS ORGANIZADORES ..... 129**

## SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBE: UMA ANÁLISE EM TORNO DOS SINTOMAS E DA EXPRESSÃO GÊNICA

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Vingrid Caroline Vargas Silva**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Felype Tonini Vial**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória, Espírito Santo, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene supressor de tumor *FLCN*, que codifica a proteína foliculina. Sua expressão clínica tipicamente inclui múltiplos cistos pulmonares, fibrofoliculomas

cutâneos e tumores renais de vários tipos histológicos. **RELATO DE CASO:** Esta pesquisa apresenta como base um relato de caso de um homem de 28 anos identificado com mutação no gene *FLCN* e histórico familiar de tumor renal e fibrofoliculomas.

**RESULTADOS:** O paciente possui um risco mínimo de 0,04% de ter um câncer ainda não diagnosticado. **DISCUSSÃO:**

São apresentadas as condutas médicas adequadas ao caso, que envolvem teste genético, aconselhamento genético dos familiares nessa herança autossômica dominante e retirada cirúrgica de tumores renais se necessário. **CONCLUSÃO:** A conduta médica protocolada consiste em realizar o teste genético e aconselhamento dos familiares. Evidencia-se a importância da investigação familiar, do diagnóstico correto, eficiente e precoce, a fim de garantir tratamento adequado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Birt-Hogg-Dubé 1. Fibrofoliculoma 2. *FLCN* 3. Tumores renais 4.

## BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME: AN ANALYSIS OF SYMPTOMS AND GENE EXPRESSION

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is an autosomal dominant inherited disorder caused by mutations in the *FLCN* tumor suppressor gene, which encodes the protein folliculin. Its clinical expression typically includes multiple pulmonary cysts, cutaneous fibrofolliculomas, and renal tumors of various histological types. **CASE REPORT:** This research presents a case report of a 28-year-old man identified with a mutation in the *FLCN* gene and a family history of renal tumor and fibrofolliculomas. **RESULTS:** The patient has a minimum risk of 0.04% of having an undiagnosed cancer. **DISCUSSION:** The medical procedures appropriate to the case are presented, which involve genetic testing, genetic counseling of family members in this autosomal dominant inheritance and surgical removal of kidney tumors if necessary. **CONCLUSION:** The protocolized medical conduct consists of carrying out the genetic test and counseling family members. The importance of family investigation, correct, efficient and early diagnosis is highlighted in order to guarantee adequate treatment.

**KEYWORDS:** Birt-Hogg-Dubé 1. Fibrofolliculomas 2. *FLCN* 3. Renal tumours 4.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS) é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene supressor de tumor *FLCN*, relacionado à codificação da proteína foliculina. A doença é caracterizada por uma ampla heterogeneidade fenotípica.<sup>1</sup> As características clínicas da síndrome de Birt-Hogg-Dubé tipicamente incluem manifestações cutâneas (fibrofolliculomas cutâneos), cistos pulmonares, história de pneumotórax e vários tipos de tumores renais.<sup>2</sup>

Até o presente, o *FLCN* é o único gene conhecido envolvido nesta síndrome.<sup>1</sup> Mais de 200 variantes patogênicas foram identificadas em numerosas famílias afetadas.<sup>1</sup> A maioria das mutações *FLCN* são proteínas truncadas, que supostamente levam a uma perda de função da foliculina.<sup>1</sup> Baseado nas três principais manifestações clínicas, a penetrância da BHDS é considerada muito alta, visto que aproximadamente 90%-95% dos indivíduos com uma variante patogênica *FLCN* de linhagem germinativa heterozigótica desenvolvem pelo menos uma característica de BHDS.<sup>2</sup> Mais de 80% dos pacientes com BHD apresentam múltiplos cistos pulmonares bilaterais.<sup>1</sup> Tais cistos, por serem mais propensos à ruptura, predispõem o indivíduo acometido ao pneumotórax espontâneo com alta taxa de recorrência.<sup>1</sup>

Tumores renais associados à BHDS tendem a ser bilaterais e multifocais, mas tumores isolados também são comuns, sendo que o tumor renal mais típico na BHDS é um híbrido de oncocitoma e tipos histológicos de células cromóforas, o chamado tumor híbrido oncocítico.<sup>2</sup> Havendo suspeita de BHDS, é recomendado que seja realizada uma pesquisa cuidadosa a respeito de história pessoal e familiar de lesões de pele, pneumotórax, cistos pulmonares e tumores renais, pois representam pistas diagnósticas proeminentes da



doença.<sup>1</sup> Havendo suspeita de BHDS, é recomendado realizar uma pesquisa cuidadosa a respeito de história pessoal e familiar de lesões de pele, pneumotórax, cistos pulmonares e tumores renais, pois representam pistas diagnósticas proeminentes da doença.<sup>1</sup> Estando presentes, outras investigações se fazem necessárias, incluindo exame da pele com biópsia por punção de lesões cutâneas sugestivas, exames de imagem para triagem de tumores renais, verificação de distribuição e morfologia dos cistos e testes de função pulmonar.<sup>1</sup>

Por fim, é necessário que haja uma avaliação genética e aconselhamento para testes genéticos devem ser propostos para confirmar o diagnóstico.<sup>1</sup> Portanto, a confirmação do diagnóstico de BHD depende de uma combinação de características clínicas e/ou identificação de uma mutação germinativa *FLCN*.<sup>1</sup> No que concerne ao acometimento renal, a identificação de câncer renal multifocal ou bilateral é muito sugestiva de BHD, e o diagnóstico histológico de tumor misto cromóforo e oncocítico é quase patognomônico da síndrome.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

C.R., homem, 28 anos, branco, medindo 1,78 metros e pesando 76 kg. Relata ter consultado com dermatologista há 2 meses, devido à presença de fibrofoliculomas no nariz, testa e tórax. Relata que sua mãe, falecida aos 42 anos, foi diagnosticada com tumor renal. Tio materno, 50 anos, diagnosticado com oncocitoma aos 44 anos. Realizou teste genético, identificando uma mutação no gene *FLCN*. Tia materna, faleceu aos 45 anos devido a pneumotórax. Irmão, 30 anos, também apresenta fibrofoliculomas no tórax.

## RESULTADOS

Para a análise do caso foram utilizadas ferramentas e *softwares* para calcular o risco de desenvolvimento de cânceres e investigação familiar, tendo como base informações da história clínica. É importante ressaltar que os resultados obtidos por essas ferramentas podem não ser muito precisos, uma vez que tais não levam em consideração todos os aspectos familiares e demais informações relevantes sobre o paciente, havendo limitações nas ferramentas de análise que podem acabar interferindo na sensibilidade dos testes, como é o caso da ferramenta QCancer que não leva em consideração a mutação no gene *FLCN* do paciente, nem os fibrofoliculomas que ele apresenta.<sup>4</sup>

Abaixo, heredograma ilustrando a história familiar do paciente (Figura 01):

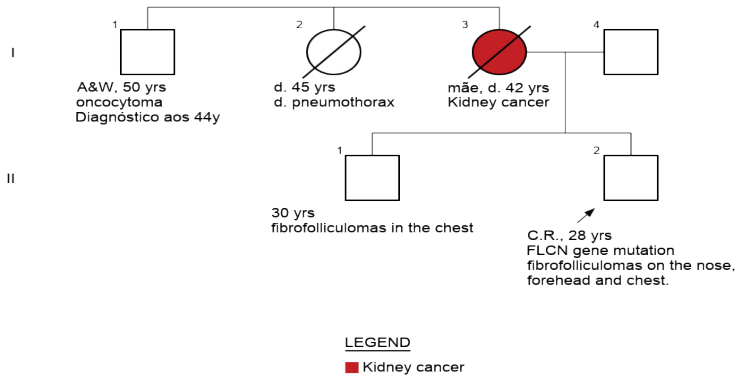


Figura 1. Heredograma do paciente C.R., evidenciando rico histórico familiar das manifestações clínicas relacionadas à síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Fonte: Invitae<sup>3</sup>

**QCancer:**

O QCancer é uma ferramenta que faz o cálculo do risco de se ter um câncer não diagnosticado com base em sintomas, histórico familiar e características pessoais. Assim, utilizando a ferramenta QCancer no caso apresentado anteriormente, o risco do paciente ter um dos seguintes tipos de câncer, ainda não diagnosticado (Figura 2), é:<sup>4</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.96%
Any cancer		0.04%
	testicular	0.02%
	blood	0.01%
	other	0.01%
	colorectal	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%
	renal tract	0%

Figura 2. Risco do paciente ter um câncer ainda não diagnosticado. Risco de não ter câncer: 99,96%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 0,04%; Risco de ter Câncer Testicular: 0,02%.

Fonte: Qcancer<sup>4</sup>.

Portanto, pelo cálculo feito pelo QCancer (Figura 3), há um risco de 0,04% de ter um câncer ainda não diagnosticado e, correspondentemente, uma chance de 99,96% de estar curado para o caso descrito. Em outras palavras, em uma multidão de 100 pessoas com os mesmos fatores de risco que o paciente do caso, zero provavelmente terão um câncer ainda não diagnosticado e 100 não terão. A pontuação foi calculada usando dados estimados. Uma pessoa típica, sem quaisquer sintomas, doenças anteriores ou histórico familiar, tem um risco de 0,04% de ter um câncer ainda não diagnosticado. Abaixo podemos ver a pontuação comparada com uma pessoa típica e uma pessoa com as características do caso apresentado.<sup>4</sup>

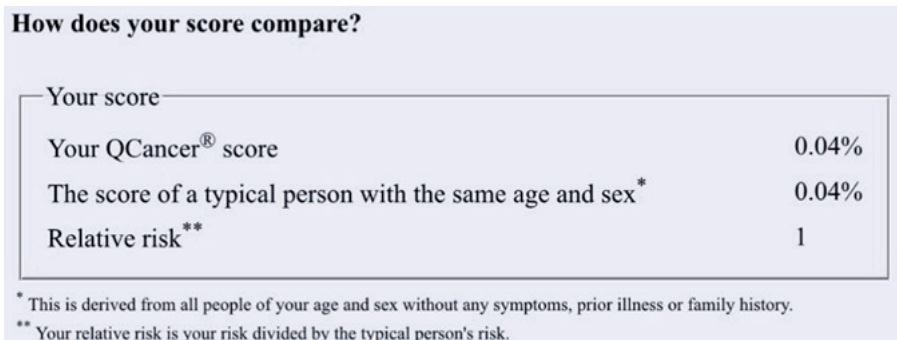


Figura 3. Risco do paciente ter um câncer ainda não diagnosticado. Na imagem, nota-se que tal risco corresponde a 0,04%.

Fonte: Qcancer<sup>4</sup>

Abaixo, seguem os valores preditivos positivos (VPPs) para câncer renal para características individuais, combinadas e repetidas, para pacientes com idade  $\geq 60$  anos (Figura 4).<sup>5</sup>

	Back pain	Constipation	Lower urinary tract infection	Fatigue	Nausea	Abdominal pain	Raised inflammatory markers	Thrombocytosis	Microcytosis	Visible haematuria	
	0.1 0.07 0.09	0.1 0.08 0.11	0.1 0.09 0.12	0.1 0.09 0.13	0.1 0.2	0.1 0.2	0.2 0.2	0.3 0.3	0.3 0.4	1.0 0.08 1.3	Risk as a single symptom
	0.1 0.07 0.12	0.2 0.1 0.2	0.2 0.1 0.3	0.2 0.1 0.3	0.2 0.1 0.3	0.2 0.1 0.3	0.2 0.1 0.2	0.3 0.2 0.4	0.3 0.1 0.6	0.7 0.4 1.3	Back pain
		0.1 0.06 0.12	0.1 0.1 0.2	0.2 0.1 0.3	0.1 0.1 0.2	0.1 0.1 0.2	0.3 0.2 0.4	0.3 0.2 0.5	0.6	1.0	Constipation
			0.1 0.1 0.2	0.2 0.1 0.3	0.2 0.1 0.4	0.3 0.2 0.4	0.2 0.1 0.3	0.3 0.2 0.4	0.4 0.2 0.8	0.6 0.4 1.0	Lower urinary tract infection
				0.1 0.1 0.2	0.2 0.1 0.3	0.2 0.1 0.3	0.2 0.2 0.3	0.5 0.3 0.9	0.4 0.2 0.8	0.9	Fatigue
					0.2 0.1 0.2	0.2 0.1 0.2	0.2 0.2 0.3	0.4 0.2 0.6	0.5	1.1	Nausea
						0.2 0.1 0.2	0.2 0.2 0.3	0.5 0.3 1.0	>5	2.8	Abdominal pain
							0.4 0.3 0.5	0.7 0.5 1.0	1.3 0.7 2.2		Raised inflammatory markers
								0.6 0.4 1.0	2.1		Thrombocytosis
									1.5		Microcytosis
										1.2 0.9 1.8	Visible haematuria

Figura 4. Valores preditivos positivos (VPPs) para câncer renal para características individuais, combinadas e repetidas, para pacientes com idade ≥60 anos. A linha superior representa o risco de cada recurso individual; abaixo está o risco de recursos combinados e repetidos. Quanto maior o número e a escuridão do sombreado mostrado, maior o risco associado.

Fonte: Cancerresearchuk<sup>5</sup>

## DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da Síndrome de Birt-Hogg-Dubé cursam com comprometimento renal, cistos pulmonares, pneumotórax e o surgimento de alterações cutâneas, mas também é preciso salientar que a doença é caracterizada por uma ampla heterogeneidade fenotípica, e os portadores de mutações no gene *FLCN* podem ser assintomáticos ou exibir vários graus de características cutâneas, pulmonares ou renais.<sup>1</sup>

No entanto, no que se refere a aspectos patológicos, a patogênese da Síndrome de Birt-Hogg-Dubé permanece mal definida. Nesse sentido, várias mutações diferentes do gene *FLCN* foram relatadas, com implicações relativamente desconhecidas na alteração do fenótipo. A foliculina é expressa na maioria dos tecidos adultos, incluindo pele, pulmão e rim. Alterações na atividade dessa proteína, presumivelmente com atividade supressora tumoral ainda não confirmada (via sinalização mTOR), podem favorecer o aparecimento de várias dessas malformações cutâneas, cistos pulmonares e câncer renal, denotando a maior gravidade do prognóstico desta síndrome.<sup>1</sup>

O *FLCN*, é caracterizado como um gene supressor de tumor, compreende 14 éxons localizados no cromossomo 17p11.2. e variantes intrônicas patogênicas. *FLCN* codifica a foliculina (proteína *FLCN*, 64 kDa), que é altamente conservada entre as espécies. Assim, a proteína foliculina, em complexo com outras proteínas inibe a proteína quinase ativada por 5'AMP (AMPK), um sensor de energia na célula. Dessa forma, os erros patogênicos em *FLCN* acarretam perda de foliculina e, conseqüentemente, ativação constitucional de AMPK, com regulação positiva de vias de sinalização nas células que também estão frequentemente envolvidas no câncer.<sup>6</sup>

Aproximadamente 90%-95% dos indivíduos com uma variante patogênica *FLCN* de linhagem germinativa heterozigótica desenvolvem pelo menos uma característica de BHDS (fibrofoliomas cutâneos, cistos pulmonares/história de pneumotórax e vários tipos de tumores renais).<sup>2</sup>

As manifestações cutâneas são muito comuns na BHDS, sobretudo nos caucasianos, em que o envolvimento da pele é encontrado em cerca de 80% e pode ser o sinal de apresentação clínica, sendo que as lesões mais características são os fibrofoliomas.<sup>1</sup> Devido essa apresentação ser um sinal comum na doença, a identificação de fibrofoliomas no exame de pele deve levantar a suspeita de BHD, e dessa forma levar a hipótese da doença e incitar a solicitação de investigações para confirmar o diagnóstico e rastrear tumores renais e cistos pulmonares.<sup>1</sup> É importante destacar ainda que as lesões de pele geralmente se apresentam durante a terceira a quarta década em BHDS, e excepcionalmente aparecem antes dos 25 anos.<sup>1</sup>

No que tange às manifestações pulmonares, mais de 4/5 dos pacientes com BHD apresentam múltiplos cistos pulmonares bilaterais.<sup>1</sup> Ademais, a presença (número, tamanho e volume) de cistos pulmonares e histórico familiar de pneumotórax, foram identificados como fatores de risco para a ocorrência de pneumotórax na BHDS.<sup>1</sup>

Outrossim, a respeito das apresentações renais, deve-se considerar que o câncer renal é a manifestação mais grave da BHDS.<sup>1</sup> Nessas, os tumores renais se desenvolvem em cerca de 30% dos casos, ocorrendo em uma idade média de 50 anos (em um intervalo de 31 a 74 anos), mas também foram relatados em pacientes de 20 anos.<sup>1</sup> O carcinoma de células renais cromóforo (chRCC) e um padrão misto de chRCC e oncocitoma, associados a um baixo potencial maligno, representando cerca de 70-80% dos tumores renais associados ao *FLCN*.<sup>1</sup>

Os critérios diagnósticos propostos por Menko e associados em 2009 são recomendados pela Fundação BHD, que é uma organização de médicos, pesquisadores e pacientes.<sup>7</sup>

Assim, tendo em vista essas manifestações clínicas e a mutação no gene *FLCN*, para preencher o requisito de diagnóstico de BHDS, o paciente deve ter um critério maior ou dois critérios menores.<sup>6</sup>

Critérios maiores: <sup>6</sup>

- Defeito genético causador de doença comprovado no gene *FLCN*
- Pelo menos 5 fibrofolículos, dos quais 1 verificado histologicamente, em adultos

Critérios menores:

- Cistos pulmonares múltiplos, basais e bilaterais sem outra causa clara, com ou sem pneumotórax primário espontâneo
- Câncer de rim: início precoce (< 50 anos) ou câncer cromóforo/oncocítico multifocal ou bilateral ou híbrido
- Parente de primeiro grau com síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Esta informação torna-se relevante no caso apresentado, na medida em que o paciente apresenta fibrofolículos no nariz, testa e tórax e identificou através de um teste genético a mutação no gene *FLCN* (Figura 1). Também se destaca na história familiar o falecimento da mãe do paciente devido à manifestação de câncer renal, falecimento da tia materna devido a pneumotórax e irmão que apresenta fibrofolículos no tórax.

Este conjunto de dados coletados sobre o paciente nos permite suspeitar que ele possa apresentar a Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Isso se deve ao fato de ele atender aos requisitos destacados pelos critérios maiores discutidos anteriormente, incluindo a presença de fibrofolículos no nariz, testa e tórax, além da identificação de uma mutação no gene *FLCN* por meio de teste genético. <sup>6</sup>

Nesse sentido, o teste genético é uma das formas de se melhor determinar o gene envolvido na doença e então estabelecer o enquadramento na BHDS. Assim, no que concerne às abordagens de testes genéticos moleculares para identificação de BHDS, pode-se incluir uma combinação de testes direcionados a genes (nesse caso o teste de gene único ou um painel multigênico) e testes genômicos abrangentes (incluindo sequenciamento do exoma, matriz de exoma e sequenciamento do genoma por exemplo), a depender do fenótipo apresentado pelo paciente.<sup>2</sup> O teste direcionado ao gene depende que o clínico direcione qual ou quais genes possivelmente estão envolvidos, enquanto o teste genômico não.<sup>2</sup>

Como foi anteriormente destacado, o fenótipo da BHDS é amplo, e por conta disso é provável que os indivíduos com os achados distintos sugestivos (como os que apresentam fibrofolículos) sejam diagnosticados usando testes direcionados a genes, e nesse caso, a análise de sequência de *FLCN* é realizada primeiro para detectar pequenas deleções/

inserções intragênicas e variantes de sítios sem sentido, sem sentido e de *splicing*. Por outro lado, aqueles com um fenótipo indistinguível de muitos outros distúrbios hereditários com pápulas faciais e/ou tumores renais são indicados a serem diagnosticados usando testes que sejam mais abrangentes, nesse caso os testes genômicos.<sup>2</sup>

Havendo a confirmação de que o diagnóstico mais provável é a BHDS, é preciso salientar a importância da realização do aconselhamento genético, a fim de fornecer aos indivíduos e familiares as informações sobre a natureza, das heranças e as repercussões dos distúrbios genéticos para ajudá-los a tomar decisões a respeito da conduta a ser tomada dali em diante.<sup>2</sup> Isso porque, devido ao fato da BHDS ser uma herança autossômica dominante, conseqüentemente, pode-se concluir diretamente dessa informação que a prole de um indivíduo com BHDS tem 50% de chance de herdar a variante patogênica. Entretanto, isso também significa que parentes já apresentam ou podem apresentar manifestações de BHDS por terem herdado uma variante patogênica do gene *FLCN*.<sup>2</sup> Dessa forma, conhecendo a variante patogênica *FLCN* familiar, fazendo o uso de testes genéticos moleculares, é possível realizar uma identificação precoce de membros da família em risco e melhorar a certeza diagnóstica, reduzindo assim os custosos procedimentos de triagem em membros em risco que não herdaram a variante patogênica.<sup>2</sup>

Além disso, o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ainda estabelece recomendações de triagem específica do rim para pacientes com carcinoma de células renais hereditário confirmado que ainda não têm diagnóstico radiográfico ou patológico de carcinoma de células renais, indicando que seja realizada ressonância magnética abdominal (preferencial) ou tomografia computadorizada com e sem contraste intravenoso a cada 3 anos, começando aos 20 anos de idade.<sup>8</sup>

A respeito do tratamento para BHDS, o que se revela como fator de maior preocupação é o câncer renal, haja vista que, como mencionado anteriormente, indivíduos com BHDS correm o risco de desenvolver mais de um tumor renal. Para que se mantenha então a segurança desse paciente, é essencial detectar tumores renais antes que ultrapassem o diâmetro de 3 cm, isso porque, a cirurgia poupadora de néfrons é a linha prioritária de tratamento que deve ser seguida, dependendo é claro da localização e tamanho dos tumores. Essa linha é preconizada pelas diretrizes do NCCN, o qual elenca que a cirurgia poupadora de néfrons é o tratamento de escolha para tumores renais sempre que possível, considerando que um indivíduo pode ter múltiplos tumores durante sua vida, e, considerando ainda que opções de tratamento ablativo podem ser sugeridas para aqueles com risco médico ou cirúrgico significativo de serem submetidos a uma operação.<sup>8</sup> Assim, os tumores renais que exibem menos de 3 cm de diâmetro podem seguir uma abordagem terapêutica baseada no monitoramento através de exames de imagem periódicos.<sup>2</sup> O tratamento do pneumotórax é o mesmo da população em geral e os cistos pulmonares geralmente não são tratados, sendo que a maioria dos indivíduos apresenta função pulmonar normal. Por fim, geralmente, os fibrofoliculomas são lesões benignas para as quais nenhum tratamento é necessário.<sup>2</sup>

## CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, e das análises concluídas neste capítulo, é possível compreender que a Síndrome de Birt-Hogg-Dubé trata-se de uma alteração genética no gene *FLCN* que possui importante aspecto supressor tumoral, as manifestações clínicas apresentadas por esses pacientes inclui fibrofoliculomas, pneumotórax, alterações renais e cistos pulmonares. Tendo em vista o relato de caso, observou-se que o probando atende aos critérios de teste genético para mutações no gene *FLCN*. Se confirmada a presença de variantes patogênicas, o paciente está sob um risco de 0.04% de desenvolver câncer, no entanto, como já foi citado anteriormente, essa estimativa pode estar subestimada, uma vez que o *software* usado não leva em consideração todos os aspectos recentes do paciente. Outro ponto relevante é o fato desse risco tender a se agravar com o envelhecimento. A conduta médica protocolada para este paciente consiste em realizar o teste genético e a partir do resultado iniciar a investigação de tumores renais, que são as manifestações mais letais. Dessa forma, evidencia-se a importância da investigação familiar, do diagnóstico correto, eficiente e precoce, a fim de garantir tratamento adequado e eficaz ao paciente.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

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

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. Daccord C, Good J-M, Morren M-A, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *European Respiratory Review* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2022 Jan 20];29(157). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/29/157/200042.long#sec-18>
2. 1. Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome [Internet]. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *PubMed*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
3. Genetic testing: Invitae DNA testing for better health [Internet]. *invitae.com*. [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://invitae.com>
4. Qcancer(male) [Internet]. *www.qcancer.org*. [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/index.php>



5. Cancer Research UK. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Research UK. CRUK; 2017. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>
6. Berger I, Berland S, Rodriguez JR, Aamodt H, Sitek JC, Jørgensen K, et al. Birt-Hogg-Dubé-syndrom. Tidsskrift for Den norske legeförening [Internet]. 2020 Apr 21; Available from: <https://tidsskriftet.no/2020/03/klinisk-oversikt/birt-hogg-dube-syndrom>
7. Menko F, Giraud S, Friis-Hansen L et al. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: diagnóstico e tratamento. Lancet Oncol 2009; 10: 1199–206.
8. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)

# RELATO DE CASO: CÂNCER COLORRETAL E SUAS REPERCUSSÕES

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Pedro Santana Prates**

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

### **Álvaro Souza Cozer**

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

### **João Lucas Nascimento**

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

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Lúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) resulta de mutações no gene *APC* e se caracteriza pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos colorretais, com propensão a evoluir para câncer colorretal. **RELATO DE CASO:** Homem de 36 anos, etilista e não fumante, apresentando constipação, dor abdominal, fadiga e sangramento nas fezes. Colonoscopia revelou numerosos pólipos colorretais adenomatosos. Filho, de 9 anos, foi diagnosticado com hepatoblastoma.

**RESULTADOS:** O paciente tem um risco de 1,3% de desenvolver qualquer tipo de câncer. Especificamente para o câncer colorretal, o risco é de 1,04%.

**DISCUSSÃO:** É importante realizar o teste genético tanto para o paciente quanto para os familiares, pois isso permitiria um melhor acompanhamento e eventual intervenção cirúrgica. **CONCLUSÃO:** O rastreamento frequente e a identificação precoce da síndrome permitem uma abordagem terapêutica mais eficaz, aumentando as chances de sucesso antes do câncer maligno. Para o paciente do caso, é recomendável fazer um teste genético.

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

## CASE REPORT: CÂNCER COLORRETAL AND ITS REPERCUSSIONS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Familiar Adenomatous Polyposis (FAP) results from mutations in the *APC* gene and is characterized by the development of hundreds to thousands of colorectal polyps, with a propensity to evolve into colorectal cancer. **CASE REPORT:** A 36-year-old man, alcoholic and non-smoker, presented with constipation, abdominal pain, fatigue and bleeding in the stool. Colonoscopy revealed numerous adenomatous colorectal polyps. His 9-year-old son was diagnosed with hepatoblastoma. **RESULTS:** The patient has a 1.3% risk of developing any type of cancer. Specifically for colorectal cancer, the risk is 1.04%. **DISCUSSION:** It is important to carry out the genetic test for both the patient and the family members, as this would allow better monitoring and possible surgical intervention. **CONCLUSION:** Frequent screening and early identification of the syndrome allow for a more effective therapeutic approach, increasing the chances of success before malignant cancer. For the patient in this case, it is recommended to undergo a genetic test. **KEYWORDS:** *APC* 1. Colorectal cancer 2. CRC 3. FAP 4. Familiar Adenomatous Polyposis 5.

### INTRODUÇÃO

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome genética que tem como principal característica o desenvolvimento de centenas de milhares de adenomas no reto e no cólon.<sup>1,2</sup> Quando a síndrome não é identificada precocemente, existem grandes chances dos pacientes desenvolverem câncer colorretal. Além de prevenir o desenvolvimento do câncer, o diagnóstico precoce permite o rastreamento dos parentes do paciente apresentarem a síndrome.<sup>1</sup>

Quanto à epidemiologia, PAF tem incidência ao nascimento de cerca de 1/8.300, não apresenta diferença entre os sexos e representa menos de 1% dos casos de câncer colorretal, sendo que na União Européia, a prevalência foi estimada em 1/11.300-37.600.<sup>1</sup>

A síndrome pode ser classificada em PAF clássica e PAF atenuada (PAFA). A PAF clássica é hereditária de forma autossômica dominante, sendo resultado de uma mutação germinativa do gene *APC* e a maioria dos pacientes acometidos (cerca de 70%) têm história familiar de pólipos e câncer. Já a PAF atenuada é uma forma mais leve na qual há menos pólipos e é causada por mutações específicas em *APC*.<sup>1</sup>

### RELATO DE CASO

G.L., homem, 36 anos, medindo 1,83 metros e pesando 90 kg. Relata constipação, dor abdominal, fadiga e presença de sangue nas fezes. Procura aconselhamento genético após realizar colonoscopia, identificando inúmeros pólipos adenomatosos no intestino grosso, principalmente cólon e reto, medindo entre 1 e 2 cm. Nega tabagismo. Etilista, ingerindo cerca de 3 latas de cerveja nos finais de semana. Mãe, 62 anos, diagnosticada aos 54 anos com tumor de cólon. Tio materno, 56 anos, diagnosticado com Polipose Adenomatosa Familiar aos 49 anos. Relata que seu filho, 9 anos, foi diagnosticado com hepatoblastoma aos 7 anos.

## RESULTADOS

Considerando o caso desse paciente, foram utilizados programas de computador (*softwares*) e ferramentas online para calcular o risco de desenvolvimento de câncer no indivíduo, nesse caso, o câncer colorretal (CCR). Nesse universo, é fundamental destacar que os resultados aqui obtidos podem não representar fielmente a realidade, uma vez que o caso não possui informações suficientes quanto ao histórico familiar do paciente, o que influencia nas aferições das ferramentas.

### 1 | QCANCER:

A ferramenta (acessada via internet) QCancer calcula o risco do indivíduo ter câncer no momento da pesquisa, mesmo sem diagnóstico, baseando-se em: idade, sexo, histórico familiar e sinais/sintomas.<sup>3</sup>

Nesse caso apresentado, existe uma escassez de informações sobre histórico familiar e há apenas uma pequena quantidade de informações sobre características pessoais exigidas pelo QCancer, então os resultados podem subestimar o risco, visto que muitos dos atributos e informações necessárias a serem preenchidas foram deixadas em branco (Quadro 1). No caso deste paciente foram utilizadas as seguintes informações: sexo, idade, peso, altura, não etilista, não tabagista, presença de histórico familiar com câncer gastrointestinal, queixa de constipação, dor abdominal e sangramento retal.<sup>3</sup>

Quadro 1. Estimativa de risco de ter câncer. Cálculo, realizado pelo QCancer, do risco do paciente estar com câncer não diagnosticado. Risco de não ter câncer: 98,7%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 1,3%; Risco de ter Câncer Colorretal: 1,04%.

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

Cancer	Type	Risk
No cancer		98.7%
Any cancer		1.3%
	colorectal	1.04%
	other	0.15%
	blood	0.05%
	pancreatic	0.02%
	testicular	0.02%
	gastro-oesophageal	0.01%
	renal tract	0.01%
	lung	0%
	prostate	0%

## 2 | ASK2ME:

A segunda ferramenta utilizada foi o site ASK2ME, responsável de calcular o risco estimado de ter câncer com uma determinada mutação genética patogênica.<sup>4</sup>

Aplicando a esse caso, foi realizada a pesquisa para revelar quais tipos de câncer são mais comumente relacionados à mutação deste gene. O gene *APC* é um supressor de tumor localizado no cromossomo 5 (5q21-q22). Variantes patogênicas causam a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), PAF Atenuada (PAFA) e Síndrome de Gardner, que apresentam herança autossômica dominante. Apesar dos dados insuficientes para produzir dados estatísticos de risco, os tipos de câncer associados à variante patogênica do *APC* são: câncer de ducto biliar, cérebro, colorretal, duodenal, gástrico, hepatoblastoma, fígado, intestino delgado e tireóide. Além das lesões malignas listadas anteriormente, a variante patogênica de *APC* relaciona-se com as seguintes processos patológicos benignos: massa adrenal, lesão cutânea benigna (p. e. cistos epidermóides e fibromas), Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentado da Retina (CHRPE), anormalidades dentais, tumor desmoide e osteoma. O gene *APC* regula diversos processos celulares como a divisão, adesão, migração e apoptose, além de diversas outras funções. Outros genes que interagem com *APC*: *AMER1*, *AMER2*, *ARHGEF4*, *CTNNB1*, *DIAPH1*, *DIAPH2*, *DLG1*, *DLG3*, *ERBB2*, *GSK3B*, *JPT1*, *KHDRBS1*, *MACF1*, *MAPRE3*, *SCRIB*, *SPATA13*.<sup>4</sup>

## DISCUSSÃO

### 1 | POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

A PAF é uma síndrome de caráter hereditário caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e no reto, na qual a maioria dos pacientes possuem histórico familiar de pólipos colorretais e câncer, embora cerca de 30% dos afetados tenham mutações do tipo “de novo”, ou seja, que não constam em outros membros da família.<sup>1,5,6</sup>

Nesse contexto, entre os fatores de risco, encontram-se: histórico pessoal do paciente de PAF clássica ou PAFA, histórico familiar de PAF clássica ou PAFA com mutação familiar conhecida e não sendo afetado. A PAF pode resultar da mutação de alguns genes diferentes (Figura 1):<sup>6</sup>

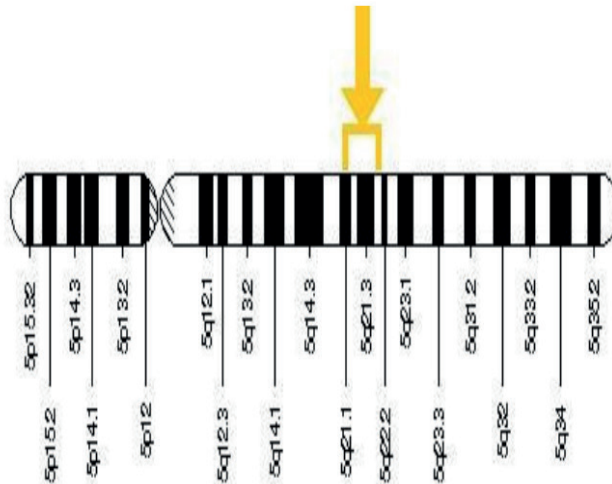


Figura 1. Gene APC no braço longo do cromossomo 5, entre as posições 21 e 22.

Fonte: Bysalud<sup>6</sup>

Dentre as diferentes mutações genéticas, a PAF-1 é a mais comum, sendo ramificada em PAF clássica que se caracteriza por mutação germinativa de *APC* que é herdada como traço autossômico dominante e em PAF atenuada que apresenta mutação específica em *APC*. O gene *APC* é responsável por codificar uma proteína tumor-supressora que regula, em parte, a degradação da beta-catenina. Dessa forma, na perda da função do gene *APC* pode ser apresentado o desenvolvimento do câncer de cólon e de câncer esporádico, o que ocorre no estágio pré-adenoma.<sup>6</sup>

A relevância das mutações na região central da proteína relacionada à regulação negativa de beta-catenina na patogênese do CCR é indicada por meio da análise mutacional do gene, pois mais de 60% das mutações nos pacientes afetados acontecem nessa região. As mutações promovem a formação de uma proteína truncada, sendo elas mutações sem sentido.<sup>6</sup>

A PAF clássica se caracteriza pela presença de centenas a milhares de pólipos colorretais de diferentes tamanhos que começam a se desenvolver geralmente no cólon distal durante a infância, podendo ser capaz de acometer todo o cólon já na adolescência. A hiperplasia e a hipertrofia dos pólipos acontecem de maneira progressiva, de modo que quase todos os pacientes tenham esses adenomas aos 35 anos. Os pacientes tendem a apresentar CCR aos 40 ou 50 anos, pois a condição costuma ser diagnosticada uma década depois do surgimento dos pólipos.<sup>6</sup>

O principal teste para efetivar o diagnóstico é o sequenciamento direto do gene *APC*, entretanto, além dele, existem outros testes como a combinação de eletroforese em gel de conformação (CSGE) e teste de truncagem de proteína (PTT).<sup>6</sup>

É extremamente importante compreender que a época da realização dos testes genéticos é um fator de estresse tanto para os pacientes quanto para seus familiares, pois os resultados podem indicar síndromes que se relacionam com câncer. Nesse sentido, é necessário cautela ao discutir as etapas do processo de investigação, especialmente porque, em caso de suspeita de câncer, há grande preocupação dos pacientes com a fatalidade da doença, afetando suas vidas e sua rede de apoio. Além disso, esse contexto envolve questões socioeconômicas, por poder apresentar um tratamento de alto custo.<sup>1,6</sup>

## 2 | CRITÉRIOS DE TESTAGEM, VIGILÂNCIA E TRATAMENTO

Os critérios principais para testagem de polipose adenomatosa são: um histórico pessoal de 20 ou mais adenomas, presença de uma variante patogênica de polipose adenomatosa na família e hipertrofia congênita multifocal/bilateral do epitélio pigmentar da retina (CHRPE). Além disso, o teste é recomendado em caso de tumores desmoides ou hepatoblastomas (diagnosticados em filhos do paciente), e quando há histórico pessoal de 10 a 19 adenomas cumulativos, tumores desmoides, hepatoblastomas, variantes cribriforme-morular de câncer papilar de tireoide, CHRPE unilateral e critérios individuais para a síndrome da polipose serrilhada (SPS) com pelo menos alguns adenomas.<sup>7,8</sup>

Se o paciente atender a pelo menos um desses critérios, é recomendada a testagem para variantes patogênicas familiares. As principais variantes são do gene *APC*, relacionado à polipose adenomatosa familiar (PAF), e do gene *MUTYH*, associado à polipose associada a *MUTYH* (PAM). Se o resultado do teste for positivo para a variante familiar patogênica do gene *APC*, é preciso distinguir entre a PAF clássica e a PAFA (polipose adenomatosa familiar atenuada). A PAFA é identificada por uma presença média de 30 pólipos, que tendem a ocorrer com mais frequência no lado direito do trato gastrointestinal superior, com risco aumentado para câncer de tireoide e duodenal, além de manifestações menos comuns extra intestinais, como a presença de lesões de CHRPE.<sup>7</sup>

Já a PAF clássica é caracterizada por mais de 100 adenomas cumulativos, o que pode ocorrer em pessoas jovens até 35-40 anos de idade, e inclui risco aumentado para vários tipos de câncer, incluindo meduloblastoma, carcinoma papilar de tireoide, câncer pancreático, gástrico, duodenal, além de manifestações extra intestinais como lesões de CHRPE, osteomas e odontomas.<sup>7</sup>

Se houver histórico familiar de PAF clássica ou de variante patogênica conhecida na família, é recomendado o teste genético para o gene *APC* e o acompanhamento por meio de colonoscopias de alta qualidade a cada 12 meses, começando aos 10-15 anos de idade. Se não forem encontrados adenomas até os 15 anos, o intervalo para realização das colonoscopias pode ser ampliado com base na avaliação médica. Em caso de adenomas no cólon ou colorretais, o tratamento recomendado é a realização de proctocolectomia ou colectomia. Para indivíduos com menos de 18 anos e poucos pólipos, o momento da

cirurgia pode ser individualizado, mantendo-se o acompanhamento anual por colonoscopia. Em indivíduos com mais de 18 anos, histórico familiar e/ou pessoal positivo para a variante patogênica do gene *APC* e presença de adenomas, a cirurgia é recomendada o mais breve possível. Se houver poucos pólipos, o momento da cirurgia pode ser individualizado, mas o acompanhamento anual por colonoscopia é sempre recomendado.<sup>7</sup>

Após o tratamento, é necessária a realização de vigilância de acordo com o tipo de cirurgia realizada:<sup>7</sup>

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

### 3 | ESTADIAMENTO

A partir de achados de colonoscopias é possível realizar o estadiamento dos cânceres de cólon e de reto (Quadros 2 e 3).

#### A. Cólon

Quadro 2. Estadiamento e descrição de pólipos com localização no cólon. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*<sup>9</sup>

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



## B. Reto

Quadro 3. Estadiamento e descrição de pólipos com localização no reto. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis*.<sup>9</sup>

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

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

O heredograma do paciente G.L. (Figura 2) evidencia a escassez de informações familiares para basear a análise ideal do probando.<sup>9</sup>

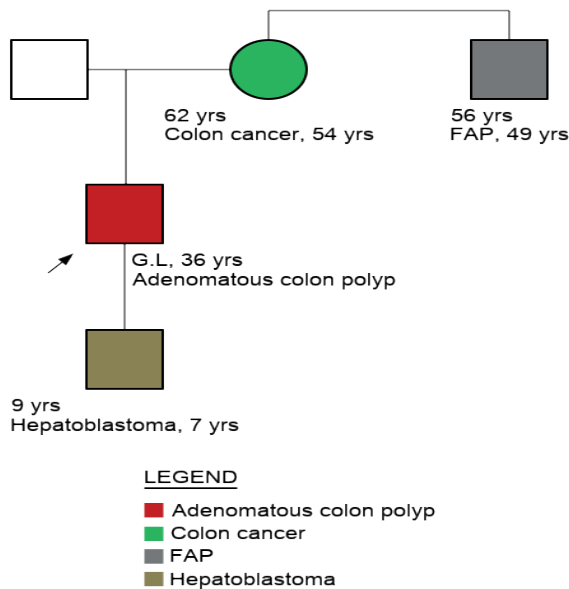


Figura 2. Heredograma do paciente G.L. do relato de caso. Imagem mostra rica história familiar com mãe diagnosticada aos 62 anos com tumor de cólon, tio materno diagnosticado com Polipose Adenomatosa Familiar aos 49 anos e filho diagnosticado com hepatoblastoma aos 7 anos.

Fonte: Invitae Family History Tool.<sup>10</sup>

O paciente apresentava esse quadro clínico: homem, 36 anos, queixa de constipação, dor abdominal, fadiga, presença de sangue e exame de colonoscopia com presença de inúmeros pólipos adenomatosos no intestino grosso, principalmente no cólon e no reto, medindo 1 e 2 cm. Isto posto, mesmo com histórico familiar de Polipose Adenomatosa Familiar (tio paterno, 56 anos, diagnosticado aos 49 anos) para o diagnóstico é necessário teste genético confirmatório para mutação do gene *APC*. Nesse sentido, com as informações oferecidas no caso, não é possível estimar o estadiamento nem do câncer de colon nem do câncer retal, visto que na colonoscopia foram observados “inúmeros pólipos adenomatosos” impossibilitando quantificar os pólipos.<sup>10</sup>

A partir dos resultados do site Qcancer, o paciente apresenta risco de 1,3% de ter algum câncer ainda não diagnosticado. Uma pessoa típica, sem qualquer sintoma, doença prévia ou histórico familiar tem um risco de 0,15% de ter um câncer ainda não diagnosticado. Então, o risco relativo desse paciente é de 8,67 indicando que o paciente em questão tem 8,67 mais chances de ter um câncer ainda não diagnosticado do que uma pessoa típica. Especificamente em relação ao CCR, o risco seria de 1,04% de ter ainda não diagnosticado.<sup>3</sup>

## CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, conclui-se que a PAF é uma síndrome genética familiar com elevado índice de desenvolvimento de cânceres, sobretudo colorretal, com necessidade de rastreio frequente, de modo a permitir o tratamento antes do aparecimento de tumores malignos. O relato de caso apresentado se enquadra no provável caso de PAF, devido às características dos pólipos, com inúmeros pólipos colorretais com diâmetro entre 1 e 2 cm; a idade do paciente, com 36 anos de idade; e ao histórico familiar, em que houve diagnóstico da mãe com câncer colorretal aos 54 anos e tio materno com PAF aos 49 anos. De acordo com os dados expostos no Quadro 2, o estadiamento dos pólipos do cólon do paciente é no mínimo 1, pois não houve especificação acerca do número exato de pólipos, mas seu diâmetro é maior do que 1 cm. Já no reto, as informações do Quadro 3 permitem afirmar que o estadiamento dos pólipos é provavelmente estágio 2, pois novamente não houve relato do número de pólipos e, ainda, não há informações acerca da possibilidade de remoção dos pólipos, entretanto, o diâmetro dos pólipos é maior do que 1 cm.

Assim, a conduta adequada para esse caso seria a recomendação de testagem genética para o painel de genes da síndrome e intervenção cirúrgica, principalmente TPC/IPAA. Além disso, mostra-se necessária a testagem do filho e, se positivo, o início de seu acompanhamento anual por meio de colonoscopia ao completar 10 anos. Dessa forma, nota-se a importância do conhecimento das diferentes síndromes genéticas familiares, o qual possibilita a identificação específica da síndrome. Isso permite a escolha da conduta ideal para o paciente em questão, incluindo tratamento e acompanhamento adequados, o que aumenta a chance de sucesso terapêutico por meio da medicina individualizada.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet journal of rare diseases [Internet]. 2009;4(22):22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>
2. Entry - #175100 - FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1; FAP1 - OMIM [Internet]. [www.omim.org](http://www.omim.org). Available from: <https://www.omim.org/entry/175100?search=FAMILIAL%20ADENOMATOUS%20POLYPOSIS&highlight=adenomatous%20familiar%20polyposis>
3. Qcancer(male) [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
4. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/show.php>
5. Rossi BM, Pinho M de SL, Nakagawa WT, Johnson LFP, Lopes A. Tumores colorretais hereditários. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 1998 Aug;25(4):271–80.
6. Oliveira JC. Correlação genótipo-fenótipo em pacientes portadores de Polipose Adenomatosa Familiar. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2016. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2016/35609/35609-1244.pdf>
7. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)
8. Orphanet [website]. Portal sobre doenças raras e medicamentos órfãos [acesso em 11/02/2023]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
9. Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointestinal Endoscopy [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 3];84(1):115-125.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769407/>
10. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com). Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/D77B7038-A222-11ED-ABD2-BA3305CF0142>

## CAPÍTULO 3

# COMPREENDENDO O CÂNCER COLORRETAL: UM ESTUDO DE CASO BASEADO EM FATORES DE RISCO, SINTOMAS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TERAPIAS DISPONÍVEIS

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **André Manhães Machado**

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

### **Carolina Lozer Santana**

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

### **Letícia Alves Pereira Coelho**

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

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íuri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer colorretal é o terceiro tipo mais comum de câncer e o segundo em termos de mortalidade. **RELATO DE CASO:** A paciente descrita neste estudo possui sintomas típicos de câncer colorretal. Além disso, apresenta história familiar com câncer de cólon, pulmonar e colorretal com mutação em *STK11*. **RESULTADOS:** A paciente tem 40% de chance de câncer de mama aos 84 anos, 20% de câncer gástrico após os 64 anos e menos de 15% de risco de câncer colorretal. **DISCUSSÃO:** A possível mutação em *STK11*, o histórico familiar de câncer e os sintomas na juventude sugerem maior predisposição. Com mutação, aconselha-se colectomia laparoscópica em estágios iniciais de câncer colorretal e colonoscopia profilática a cada 2-3 anos em caso assintomático. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico e tratamento precoces para o câncer colorretal é fundamental, sendo importante o teste genético e aconselhamento para pacientes nestas situações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer 1. Colorretal 2. Gene *SKT11* 3. Peutz-Jeghers 4.

## UNDERSTANDING COLORECTAL CANCER: A CASE STUDY BASED ON RISK FACTORS, SYMPTOMS, DIAGNOSTIC METHODS, PREVENTION, AND AVAILABLE THERAPIES

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Colorectal cancer is the third most common type of cancer and the second in terms of mortality. **CASE REPORT:** The patient described in this study has typical symptoms of colorectal cancer. In addition, she has a family history of colon, lung, and colorectal cancer with a mutation in *STK11*. **RESULTS:** The patient has a 40% chance of breast cancer at age 84, a 20% chance of gastric cancer after age 64, and a less than 15% risk of colorectal cancer. **DISCUSSION:** The possible mutation in *STK11*, family history of cancer and symptoms in youth suggest a greater predisposition. With mutation, laparoscopic colectomy is advised in early stages of colorectal cancer and prophylactic colonoscopy every 2-3 years in asymptomatic cases. **CONCLUSION:** Early diagnosis and treatment for colorectal cancer are fundamental, with genetic testing and counseling being important for patients in these situations.

**KEYWORDS:** Cancer 1. Colorectal 2. Peutz-Jeghers 3. *STK11* gene 4.

### INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo mais comum de câncer e o segundo em termos de mortalidade<sup>8</sup>, representando 9,5% de todas as mortes registradas por câncer<sup>7</sup>. O CCR pode ser diagnosticado em fases iniciais através de triagem ou algum sintoma relacionado, mas isso é incomum<sup>5</sup>. Considerando projeções do crescimento e envelhecimento populacional, espera-se que o número de casos do CCR em 2040 alcance 3,2 milhões de indivíduos<sup>7</sup> e que o número de mortes por câncer de cólon ou reto cresça entre 60% e 71,5%, respectivamente, até 2035<sup>10</sup>. A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma doença hereditária relacionada ao gene *STK11* que se caracteriza por pigmentação mucocutânea dos dedos, lábios e mucosa do nariz e formação de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal cujos portadores possuem risco aumentado para CCR.<sup>9</sup>

O câncer colorretal pode ser diagnosticado quando um paciente apresenta sintomas, mas também como resultado de testes de rastreio. O teste imunológico para investigação de sangue oculto nas fezes é o primeiro método de escolha para rastreio na atenção primária. Além disso, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda aos portadores da mutação *STK11* que realizem colonoscopia a cada 2 ou 3 anos a partir do final da adolescência<sup>18</sup>. O CCR não é apenas evitável, mas também é um dos cânceres mais tratáveis se o diagnóstico for realizado precocemente.<sup>6</sup>

O tratamento para CCR geralmente é a cirurgia e, dependendo da localização do tumor e do estágio da doença, a realização de quimioterapia. Nos estágios iniciais, ele é feito principalmente por colectomia laparoscópica. Além disso, indica-se uma combinação de modalidades cirúrgicas e terapêuticas se metástases forem descobertas no momento do diagnóstico<sup>13</sup>. Já na SPJ, o diagnóstico e o tratamento se baseiam, principalmente, na identificação precoce de pólipos no intestino delgado e na sua remoção para a prevenção de câncer colorretal<sup>5</sup>.

## RELATO DE CASO

F.J., mulher, 26 anos, branca, medindo 1,64 metros e pesando 59 kg. Relata dor abdominal em cólicas, constipação intestinal e hematoquezia. Procura consulta de aconselhamento genético para investigar possíveis mutações genéticas devido ao histórico de neoplasias na família. Relata diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* de mama aos 24 anos. Relata que durante a adolescência apresentou pequenas manchas escuras nos lábios, narinas e dedos, reduzindo à medida que envelheceu. Avô paterno, falecido aos 72 anos, diagnosticado com tumor de cólon. Pai, 54 anos, diagnosticado aos 46 anos com câncer colorretal, apresentou teste genético positivo para mutação de *STK11*. Tio paterno, 48 anos, diagnosticado com câncer de pulmão aos 43 anos.

## RESULTADOS

### 1 | ASK2ME

O ASK2ME é uma ferramenta de suporte à decisão clínica que fornece previsões de risco baseadas em evidências para indivíduos com variantes patogênicas em genes de suscetibilidade ao câncer. A ferramenta fornece previsões absolutas de risco de câncer para diversos tipos de genes cancerígenos hereditários, adaptando-se ao status do portador do gene, idade e histórico de cirurgia profilática relevante do paciente. O seu objetivo é aprimorar a prevenção de câncer e atividades de gerenciamento de doenças por meio de testes de painel. Além disso, a ferramenta é geralmente recomendada nas diretrizes clínicas mais recentes, fornecendo um cálculo de risco e diretrizes de gerenciamento para a maioria desses genes.<sup>1</sup>

No caso em tela, o gene *STK11*, supressor de tumor localizado no cromossomo 19 (19p13.3), foi avaliado no ASK2ME como mutado para um indivíduo do sexo feminino. Variantes patogênicas no *STK11* são responsáveis pela Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), que apresenta herança autossômica dominante. Além disso, esta síndrome caracteriza-se por apresentar manchas escuras nos lábios, narinas e dedos<sup>4</sup>, conforme relatado pela F.J. As variantes patogênicas no *STK11* estão significativamente associadas aos seguintes cânceres: mama, colorretal e gástrico<sup>1</sup>.

As imagens abaixo (Figuras 1, 2 e 3) mostram os respectivos riscos de cânceres de mama, colorretal e gástrico para uma mulher portadora da mutação *STK11*, com idade entre 26 e 85 anos, em comparação a uma paciente com este gene selvagem. Entre os três tipos de câncer, o risco sempre é maior para portadoras de mutações *STK11* em comparação a mulheres sem a mutação. O maior risco acontece no câncer de mama aos 84 anos com uma probabilidade de quase 40%. Além disso, o câncer gástrico aumenta de um risco quase nulo para 20% em idades superiores a 64 anos. Já o câncer colorretal mantém-se com um risco inferior a 15%, apesar do mesmo risco para não portadores ser inferior a 5%.<sup>1</sup>

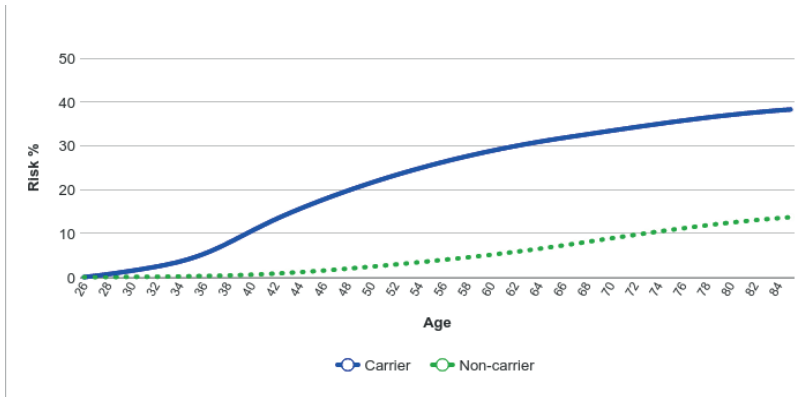


Figura 1. Risco de câncer de mama para uma paciente portadora da mutação *STK11* para idades entre 26 e 85 anos. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama (*carrier*).

Fonte: ASK2ME<sup>1</sup>.

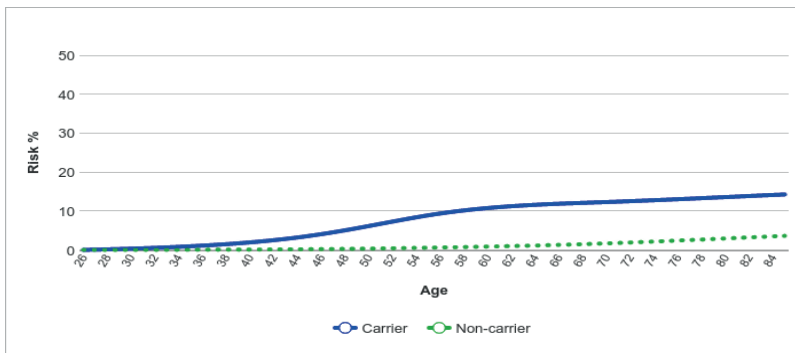


Figura 2. Risco de câncer colorretal para uma paciente portadora da mutação *STK11* para idades entre 26 e 85 anos. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento de câncer colorretal(*carrier*).

Fonte: ASK2ME<sup>1</sup>.

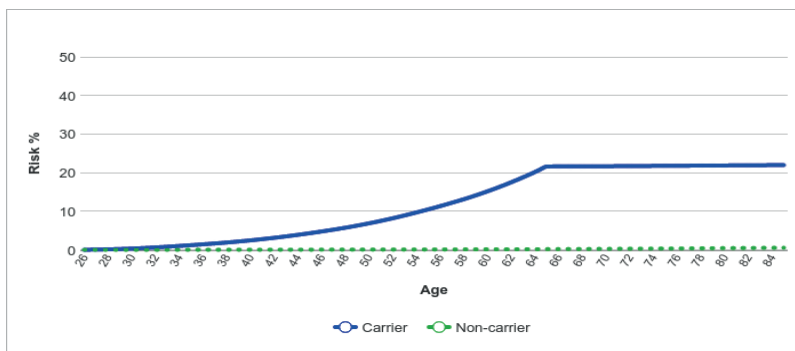


Figura 3. Risco de câncer gástrico para uma paciente portadora da mutação *STK11* para idades entre 26 e 85 anos. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento de câncer gástrico (*carrier*).

Fonte: ASK2ME<sup>1</sup>.

## 21 QCANCER

O QCancer é uma ferramenta de escore para avaliação de risco centrada no paciente, o qual mensura o risco de ter um câncer ainda não diagnosticado considerando fatores de risco e sintomas. Ela é distinta de outras aplicações, pois fornece o risco de um câncer não diagnosticado considerando diversos locais possíveis para o tumor, em vez de concentrar-se em uma região específica. Além disso, seu modelo fornece riscos específicos de diferentes tipos de câncer com base em combinações de fatores de risco, sintomas e condições clínicas (Índice de Massa Corporal, tabagismo, histórico familiar, consumo de álcool e outros fatores relevantes). O produto foi desenvolvido e validado internamente em uma coorte de 3,6 milhões de pacientes com mais de 12 milhões de registros de saúde anonimizados de 602 clínicas médicas do Reino Unido, tornando-o uma ferramenta confiável para avaliar o risco de câncer. Entretanto, é importante ressaltar que ele não provê o diagnóstico de câncer, mas o risco de tê-lo não diagnosticado.<sup>2</sup>

No QCancer calculou-se o risco de câncer (Quadro 1) considerando as seguintes informações da paciente F.J: idade de 26 anos; histórico familiar de câncer gastrointestinal e dor abdominal. Além disso, o Escore QCancer® desta paciente, o qual representa a probabilidade de ter um câncer não diagnosticado, é 0,26%, enquanto que uma pessoa de mesma idade possui o risco de 0,06%. Isso representa um risco relativo de 4,3.<sup>2</sup>

Quadro 1. Risco de câncer a partir das características pessoais e familiares, hábitos e características clínicas da paciente. Risco de 0,26% de desenvolvimento de qualquer câncer. Riscos de desenvolvimento de cânceres não especificados (outros), de ovário, sangue, cervical, mama, colorretal.

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

### QUADRO 1:

Câncer	Tipos	Risco
Sem câncer		99,74%
Qualquer câncer		0,26%
	Outro	0,17%
	Ovário	0,04%
	Sangue	0,02%
	Cervical	0,02%
	Mama	0,01%
	Colorretal	0,01%
	Gastroesofágico	0%
	Pulmão	0%
	Pancreático	0%
	Trato renal	0%
	Uterino	0%



Analisando o Quadro 1, verifica-se que o risco de um câncer não diagnosticado é inferior ou igual a 0,26%. Além disso, em caso positivo, a probabilidade maior é que ele não esteja no rol de cânceres considerados pela ferramenta. Neste sentido, o maior risco para um câncer mantido pelo QCancer é o de ovário, no qual o risco é de 0,04%.<sup>2</sup>

### 3 | HEREDOGRAMA

Abaixo segue o heredograma da paciente F.J (Figura 4). O seu objetivo é determinar a presença de alguma característica genética que se manifesta em um atributo ou conjunto de atributos e classificar indivíduos conforme seu genótipo<sup>3</sup>.

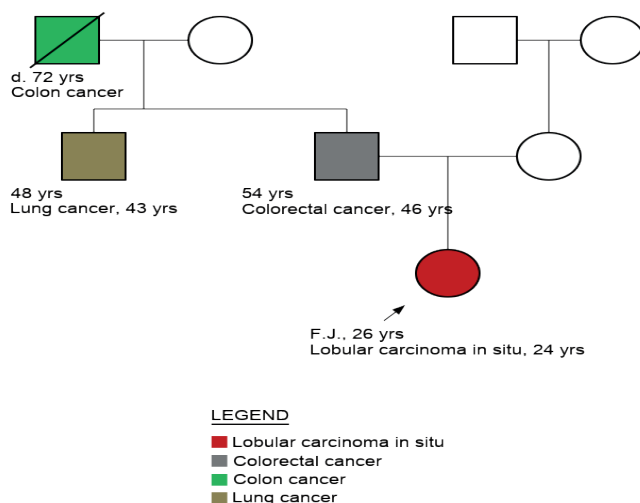


Figura 4. Heredograma da paciente F.J. Paciente apresenta rico histórico familiar de câncer sendo diagnosticada com carcinoma lobulário *in situ* de mama aos 24 anos. Além disso, avô paterno diagnosticado com tumor de cólon, pai diagnosticado aos 46 anos com câncer colorretal com teste genético positivo para mutação de *STK11* e tio paterno diagnosticado com câncer de pulmão aos 43 anos.

Fonte: Invitae<sup>17</sup>.

## DISCUSSÃO

### A. Aspectos Gerais da Doença

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum mundialmente, com uma taxa de incidência de 6,1% em relação a todos os casos identificados, ficando atrás somente do câncer de pulmão (11,6%), câncer de mama em mulheres (11,6%), câncer de próstata em homens (7,1%).<sup>5</sup> Entretanto, o CCR é o segundo em termos de mortalidade.<sup>8</sup> Em especial, em países industrializados, a razão entre o número de cânceres de cólon em relação ao retal é 2:1, enquanto em países menos desenvolvidos a taxa é próxima de 1:1.<sup>5</sup> Além disso, o CCR é responsável por 9,5% das mortes registradas por câncer, bem abaixo

do número de mortes por câncer de pulmão, o qual fica em torno de 18% do total.<sup>7</sup>

O CCR pode ser diagnosticado em fases iniciais durante um programa de triagem ou quando o paciente apresenta algum sintoma relacionado. Dado que este tipo de câncer não gera sintomas em estágios iniciais e, quando gera, são sintomas não específicos (tais como desconforto abdominal e perda de peso), ele geralmente não é identificado nesta fase<sup>5</sup>. Além disso, baseando-se em projeções do crescimento e envelhecimento populacional, espera-se que o número de casos do CCR em 2040 alcance 3,2 milhões de indivíduos<sup>7</sup> e que o número de mortes por câncer de cólon ou reto cresça entre 60% e 71,5%, respectivamente, em 2035.<sup>10</sup>

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma doença hereditária caracterizada por pigmentação mucocutânea dos dedos, lábios e mucosa do nariz, além da formação de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal (GI)<sup>9</sup>. Os seus primeiros sinais acontecem na adolescência (entre 11 e 13 anos), quando pólipos multiformes cobertos com papilas surgem no GI. Além disso, é comum que ocorram sintomas concomitantes como anemia, dor abdominal e sangramento retal<sup>9</sup>. Entretanto, a característica mais importante desta síndrome é que seus portadores têm risco aumentado de câncer em relação à população em geral, especialmente os cânceres de mama, cólon, estômago, intestino delgado e pancreático<sup>12</sup>. Em especial, o risco de câncer de mama é aumentado em 54%, o de ovário de 21% e o de útero de 9% para portadores de SPJ<sup>9</sup>. Além disso, é importante notar que o câncer de mama em SPJ geralmente é um carcinoma lobular, mas ocasionalmente é um carcinoma ductal<sup>16</sup>. Por fim, a prevalência da síndrome é de aproximadamente de 1 a cada 100 mil pessoas<sup>9</sup>.

## **B. Fatores de Risco e Aspectos Genéticos**

O risco de desenvolver CCR pode aumentar tanto por fatores ambientais quanto por fatores genéticos. Entre os primeiros, incluem-se<sup>6</sup>: a) hábitos não saudáveis como dieta ocidentalizada, pouco consumo de fibras e ingestão excessiva de gordura; b) o uso de substâncias como álcool e cigarro, mesmo em pequenas quantidades e c) obesidade e idade superior a 50 anos. Nos fatores genéticos, o risco pode estar relacionado a síndromes poliposas ou não poliposas<sup>5</sup>. A principal síndrome poliposa é a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), a qual ocorre devido à mutação ou perda do gene *APC*. Além disso, relacionam-se ao CCR também a síndrome de Lynch, a síndrome de Muir-Torre, a síndrome de Cowden e a SPJ. No caso de síndrome não poliposa, destacam-se as mutações germinativas em genes reparadores do DNA<sup>5</sup>. Entretanto, mesmo em pacientes com alterações genéticas, os fatores ambientais ainda contribuem para o desenvolvimento de CCR<sup>7</sup>.

Em geral, entre 60% e 65% de todos os CCR diagnosticados são esporádicos, ou seja, não estão relacionados a histórico familiar ou a mutações herdadas. Eles ocorrem por alterações genéticas somáticas adquiridas ou alterações epigenéticas desencadeadas por

fatores ambientais.<sup>7</sup> O restante dos casos de CCR (35% a 40%) relacionam-se a fatores hereditários. Em especial, a história familiar e o grau de parentesco são importantes para a determinação do risco de desenvolver CCR.<sup>10</sup> Assim, o número e a distância geracional de membros na família diagnosticados com CCR e com outros neoplasmas, além do próprio histórico pessoal, são dados importantes para avaliar o risco individual.<sup>10</sup> Nesse sentido, pacientes com parentes de primeiro grau afetados possuem o dobro de risco em relação a indivíduos sem histórico familiar e quanto maior o número de parentes afetados maior também o risco<sup>11</sup>.

Uma condição para risco aumentado de CCR está ligada à síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)<sup>12</sup>. Ela é uma doença por herança autossômica dominante<sup>9</sup> cujo potencial maligno só foi reconhecido recentemente<sup>12</sup>. Estima-se que ela tenha uma frequência populacional de um caso a cada 50 mil nascimentos. A maioria desses casos são devidos a uma mutação no locus 19p13.3 do gene da serina/treonina quinase 11 *STK11*<sup>9</sup>. Este gene é constituído 10 exons, 9 dos quais codificam proteínas. Em geral, pequenas mutações nele são suficientes para caracterizar a síndrome, apesar das deleções dos éxons 2 e 3 terem sido identificadas recentemente com uma possível causa<sup>11</sup>. Entretanto, a mutação do gene *STK11* não é a única causa conhecida para a JPS, sendo importante destacar também que fatores epigenéticos e outros genes são fundamentais para o funcionamento da proteína codificada por *STK11*<sup>9</sup>.

É importante notar que a inativação de *STK11* corresponde a mais de 90% das famílias afetadas. Ela é uma proteína supressora de tumores que se liga à p53 com o objetivo de regular a via apoptótica da célula<sup>9</sup>. Os fatores de risco para JPS são semelhantes ao CCR, incluindo: idade, histórico familiar de CCR, dieta, consumo de álcool e cigarro, obesidade e massa corporal.<sup>8</sup> Além disso, a atividade física tem caráter protetor.<sup>10</sup>

A partir da análise da histórica clínica e familiar da paciente F.J., identificam-se alguns fatores e sinais de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal. O principal fator identificado é o hereditário que está relacionado ao seu histórico familiar de câncer, no qual: i) o seu pai teve câncer colorretal aos 46 anos com mutação identificada para *STK11*; ii) o seu tio foi diagnosticado com câncer de pulmão aos 43 anos e iii) seu avô faleceu de câncer de cólon aos 72 anos. Este histórico pode ser verificado no heredograma da Figura 4.<sup>17</sup>

Neste sentido, pacientes como a F.J. que tem parentes de primeiro grau com CCR possuem risco maior de CCR em relação à população geral. Além disso, o tio dela teve outro tipo de neoplasia, o qual aumenta ainda mais o seu risco. Isso pode ser quantificado pelos resultados obtidos nas ferramentas ASK2ME e QCancer.<sup>2</sup> Na primeira, o risco de desenvolvimento da paciente para câncer de mama, colorretal e gástrico aumenta mais rápido a partir de 26 anos quando comparado à população em geral. Já na segunda, o Escore QCancer foi de 4,6, o qual indica um risco aproximadamente quatro vezes maior de ter um câncer não diagnosticado em comparação ao resto da população. Além disso, tanto o risco de câncer colorretal não diagnosticado quanto de mama é de 0,01% nesta

ferramenta.<sup>1,2</sup>

Analisando o histórico pessoal da paciente F.J. há também evidências colhidas que corroboram um possível risco aumentado para CCR. Ela relatou que na adolescência apresentou pequenas manchas escuras nos lábios, narinas e dedos. Incluem-se ainda, neste rol, o pai com teste positivo para mutação em *STK11*, um carcinoma lobular *in situ* diagnosticado aos 24 anos, dor abdominal e sangramento retal (hematoquezia). Estes resultados sugerem que a paciente seja portadora da Síndrome Peutz-Jeghers (SPJ), o que significa um risco maior para câncer colorretal. Por fim, a paciente relatou dor abdominal e hematoquezia, características comuns de CCR e SPJ<sup>11</sup>

### **C. Diagnóstico e Prevenção**

O câncer colorretal pode ser diagnosticado quando um paciente apresenta sintomas, mas também como resultado de testes de rastreio. Os sintomas mais comuns - dor abdominal intermitente, náusea ou vômito – são secundários a sangramentos, obstruções ou perfurações causadas pelo avanço da doença. Com exceção de cânceres obstrutivos ou perfurantes, a duração dos sintomas não está diretamente relacionada ao prognóstico, uma vez que o câncer colorretal em estágio inicial não produz sintomas, e mesmo quando produzidos, nem sempre são suficientemente específicos (mudança no hábito intestinal, desconforto abdominal generalizado, perda de peso sem causa aparente, cansaço constante). Por conta disso, é fundamental que esforços sejam feitos para garantir a detecção da doença por meio de exames complementares. Para pacientes com suspeita de CCR, médicos da atenção primária devem realizar um exame físico abdominal minucioso e analisar a história prévia do indivíduo. A suspeita durante a examinação deve levar a uma indicação para o médico especialista. Durante a consulta com o gastroenterologista, o médico deve investigar a história familiar e fatores de risco, e a partir daí escolher os métodos diagnósticos mais apropriados<sup>5</sup>.

O teste imunológico para investigação de sangue oculto nas fezes é o primeiro método de escolha para rastreio na atenção primária. Entretanto, ele não é recomendado para todos os pacientes sintomáticos, sendo usado preferencialmente para pacientes com sintomas intestinais considerados de baixo risco. O exame com maior sensibilidade e especificidade é a colonoscopia, procedimento que possibilita a detecção de tumores ainda em estágio inicial de desenvolvimento, assim como a retirada de pólipos e amostras da mucosa intestinal para biópsia e análise histopatológica, além de garantir uma inspeção completa de todo o intestino grosso.<sup>19</sup>

A avaliação do histórico familiar deve ser feita em relação aos parentes de primeiro, segundo e terceiro grau, a fim de obter informações detalhadas para o processo diagnóstico. Deve ser perguntado sobre possíveis consanguinidades, idade atual ou idade e causa de mortes, históricos familiares individuais, idade de diagnóstico no caso de histórico de câncer, e tipos de cânceres. A literatura mostra que o risco de desenvolver

CCR é exponencialmente maior para pacientes com familiares de primeiro grau portadores desse mesmo tipo de câncer. Além disso, o número de familiares e grau de parentesco determinam o melhor caminho para o diagnóstico. No caso da existência de um familiar de primeiro grau com CCR ou mais de um com adenoma avançado, o paciente em questão deve ser submetido a exame de colonoscopia a cada 5-10 anos ou teste imunológico fecal a partir dos 40 anos, ou a partir de idade 10 anos menor do que aquela com a qual o familiar de primeiro grau portador do câncer foi diagnosticado. Possíveis síndromes genéticas também devem ser avaliadas, como as síndromes de Lynch, polipose adenomatosa familiar, polipose de MUTYH ou polipose hamartomatosa. Nessas situações, o paciente deve seguir protocolos de alto risco, e o rastreamento deve começar a partir dos 20 ou 25 anos de idade - com exceção dos portadores da mutação *STK11*, que por recomendação da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* devem realizar colonoscopia a cada 2 ou 3 anos a partir do final da adolescência.<sup>18</sup> Também devem seguir esse mesmo protocolo pessoas com diagnóstico de doença inflamatória intestinal na forma de pancolite ou colite esquerda.<sup>20</sup>

Para além dos pacientes sintomáticos ou com história familiar e antecedentes preocupantes, considerados de moderado e alto risco, também deve-se fazer o rastreamento do CCR na população considerada de baixo risco, entendida como todas as pessoas de idades entre 50 e 75 anos.<sup>20</sup> Para essas pessoas, é recomendada a realização dos testes à base de fezes - imunológico fecal e sangue oculto nas fezes de alta sensibilidade - a cada 12 meses, enquanto a colonoscopia deve ser repetida em intervalos de 10 anos. Em relação aos pacientes com idade entre 76 e 85 anos, é indicado que o médico individualize as decisões de triagem, levando em consideração histórico de triagem anterior, estado de saúde atual e expectativa de vida. Já para aqueles com idade superior a 85 anos, não é indicada a continuação do rastreamento.<sup>21</sup>

#### **D. Tratamento**

O tratamento primário para pacientes com câncer colorretal potencialmente tratável é a cirurgia. O manejo da doença depende principalmente da ressecção do intestino com os linfonodos adjacentes. Além disso, dependendo da localização do tumor e do estágio da doença, avalia-se a necessidade da realização de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, com ou sem irradiação concomitante. Nos estágios iniciais, o câncer colorretal é tratado principalmente por colectomia laparoscópica, quando possível. Indica-se também que seja feita uma combinação de modalidades cirúrgicas e outras modalidades terapêuticas, se metástases regionais ou distantes forem descobertas no momento do diagnóstico<sup>13</sup>.

Na síndrome Peutz-Jeghers (SPJ), o diagnóstico e o tratamento se baseiam, principalmente, na identificação precoce de pólipos no intestino delgado e na sua remoção para a prevenção de câncer colorretal. A enteroscopia intraoperatória foi amplamente utilizada no passado, combinando a laparoscopia e a endoscopia e permitindo ao cirurgião

a visualização do interior do intestino por meio de uma câmera e de uma pequena fonte de luz. Assim, as lesões localizadas são removidas cirurgicamente. Há riscos, porém, envolvendo tal procedimento. Além do tempo de recuperação longo, os riscos identificados eram: formações anormais que fundem alças de intestino normalmente não conectadas. A enteroscopia de balão duplo foi inventada em 2001, por Yamamoto H. e sua equipe. Essa técnica utiliza um enteroscópio equipado com dois balões de látex, de forma a serem esvaziados, inflados ou movidos controladamente, permitindo que o dispositivo e sua câmera se movam no interior do intestino de forma cuidadosa e planejada. A enteroscopia de balão duplo é menos invasiva do que a enteroscopia intraoperatória e permite uma análise mais precisa do interior do intestino<sup>9</sup>.

Nos casos em que já foi detectado um câncer, é necessária uma abordagem diferente, englobando a possibilidade de uma intervenção cirúrgica juntamente com tratamento quimioterápico. A terapia adjuvante é uma forma de tratamento sistêmico, administrada com o propósito de reduzir o risco de reincidência e morte. Desse modo, a quimioterapia representa uma etapa imprescindível no tratamento da doença metastática, com a finalidade de prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente. É preciso, porém, definir o “risco” da doença, uma vez que essa forma de tratamento é recomendada apenas para paciente em estágio III e estágio II de alto risco. A taxa de recorrência, outro aspecto fundamental a ser considerado ao avaliar a necessidade do tratamento citado, pode ser prevista pelo estadiamento patológico. A sobrevida de 5 anos após a ressecção cirúrgica isolada é: estágio I 85–95%, estágio II 60–80%, estágio III 30–60%. Tendo em vista os aspectos observados, deve ser feita a definição de qual paciente deve ser tratado e por quê, dado que o tratamento deve ser adequado ao prognóstico, dependendo do estágio da doença, da graduação do tumor, entre outras características biológicas. Há a necessidade, portanto, de parâmetros para o estabelecimento de uma definição mais precisa de quais pacientes devem ser tratados e quais podem evitar a toxicidade da terapia<sup>5</sup>.

Como já dito anteriormente, o tratamento depende do estágio da doença. Dessa forma, o CCR (câncer colorretal) não é apenas evitável, mas também é um dos cânceres mais tratáveis se o diagnóstico for realizado precocemente. Enquanto o CCR de estágio II e III é necessário considerar o uso de terapia adjuvante, o estágio I é tratado por ressecção cirúrgica do tumor e dos gânglios linfáticos próximos. É essencial que, durante a cirurgia, seja realizado o exame do número adequado de linfonodos para o correto estadiamento da doença, a fim de evitar a reincidência. A colheita de pelo menos 12 gânglios linfáticos é utilizada como padrão de indicador de qualidade na cirurgia de ressecção do CCR, de acordo com a *American Joint Commission on Cancer* e o *National Quality Forum*<sup>6</sup>.

O resultado de um teste genético positivo para câncer ou o tratamento da doença pode ter várias consequências emocionais e sociais<sup>14</sup>. Nesse sentido, a ansiedade e a depressão são comuns e podem ser exacerbadas pela incerteza do futuro e pela necessidade de tomar decisões importantes no decorrer do tratamento. Além disso, a doença pode afetar as

relações familiares, especialmente se já houver histórico familiar de câncer<sup>14</sup>. No trabalho, é comum que ocorram problemas relacionados à discriminação ou falta de flexibilidade com os horários de tratamento<sup>15</sup>. Por fim, a doença ou tratamento também pode afetar a vida social e as amizades, especialmente se houver limitações físicas. Por isso, é importante que as pessoas afetadas por câncer também recebam apoio emocional e social adequado de psicólogos, psiquiatras, enfermeiros e assistentes sociais. Estes profissionais oferecem suporte emocional, o qual ajuda a reduzir os sintomas de ansiedade e depressão. Além disso, advogados especializados em direitos dos pacientes também podem auxiliar com questões relacionadas ao emprego e acesso à saúde<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

Observou-se a necessidade da realização do teste genético para mutação do gene *STK11* na paciente em questão. Se confirmada a presença de variantes patogênicas responsáveis pela Síndrome de Peutz-Jeghers, a paciente está sob riscos consideravelmente maiores de desenvolver cânceres de mama, colorretal e gástrico em comparação a indivíduos não portadores da mutação. Tendo em vista os aspectos discutidos, a conduta indicada é o rastreamento do caso, de modo a permitir a possibilidade de um diagnóstico precoce acompanhado do tratamento indicado. Assim, fica evidenciada a importância da avaliação do histórico familiar no processo de prevenção e diagnóstico precoce.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [cited 8 fev 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org>.
2. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator [cited 9 fev 2023]. Disponível em: <https://www.qcancer.org>.
3. Bennett RL. The practical guide to the genetic family history. Hoboken, N.J.: Wiley-Blackwell; 2010.
4. Nevozinskaya Z, Korsunskaya I, Sakaniya L, Perlamutrov Y, Sobolev V. Peutz–Jeghers syndrome in dermatology. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*. 2019;28(3).

5. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, et al. Colon cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010 May;74(2):106–33.
6. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Research*. 2020;13(1):1–10.
7. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology* [Internet]. 2021 Oct 1;14(10):101174. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523321001662>.
8. Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer. *BMJ*. 2021 Sep 15;374:n1855.
9. Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis-Tanaś E, Porowski J, Szuman M, Grot N, et al. Strong Hereditary Predispositions to Colorectal Cancer. *Genes*. 2022 Dec 10;13(12):2326.
10. Sawicki T, Ruzskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* [Internet]. 2021 Apr 22;13(9):2025 [cited 11 fev 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8122718/>.
11. Miller Q, Saeed O, Mesa H. Clinical, Pathologic, and Molecular-Genetic Aspects of Colorectal Polyps. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2022 Apr;32(2):313–28.
12. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 1999 May;55(5):735–50.
13. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2014 Oct;68(8):911–6.
14. Aureliano W de A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Sep 28];23:369–80. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/jz3TPMVKdg4FbbRzNRKTSBq/abstract/?lang=pt>.
15. de Cássia Gandini, Rita. Câncer de mama: consequências da mastectomia na produtividade. *Temas em Psicologia* 18.2 (2010): 449-456 [cited 11 fev 2023].
16. Afshar-Moghadam N, Eftekhari A, Emami M, Fesharakizadeh M, Ghasemi-basir H, Hashemi S, et al. Cancer problem in Peutz-Jeghers syndrome. *Advanced Biomedical Research*. 2013;2(1):35.
17. Invitae. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [cited 11 fev 2023]. Disponível em <https://www.invitae.com/en>.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients: Colon Cancer. 2021.
19. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Mar;116(3):458–79.
20. Scanduzzi MC de P, Camargo EB, Elias FTS. CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL: PERSPECTIVAS PARA DETECÇÃO PRECOCE. *Brasília Médica*. 2019;56.
21. Pires ME de P, Mezzomo DS, Leite FMM, Lucena TM de, Silva J da Silva e, Pinheiro MJA, et al. Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura / Colorectal Cancer Screening: Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2):6866–81.



# RELATO DE CASO DE PACIENTE COM MUTAÇÃO PATOGÊNICA DE *CDH1* E HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER GÁSTRICO E DE MAMA

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Pâmela de Souza Campanha**

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

### **Melissa dos Santos Matos**

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

### **David Gonçalves dos Santos**

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

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íuri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A mutação *CDH1* aumenta as probabilidades de câncer gástrico difuso e lobular de mama. A paciente desse relato apresenta essa mutação e um histórico familiar dos dois cânceres.

**RELATO DE CASO:** Paciente mulher de 42 anos procurou o serviço em busca de mutações envolvidas com o câncer de mama por causa do histórico familiar, dizendo que é portadora de mutação *CDH1*.

**RESULTADOS:** As ferramentas indicaram chance de desenvolver câncer gástrico e de mama na paciente, recomendando-se a gastrectomia e mastectomia precoces. Além disso, o aconselhamento sugeriu testagens na família e informou que descendentes podem herdar o gene.

**DISCUSSÃO:** A paciente possui o câncer gástrico hereditário e um alto risco de desenvolver os cânceres citados, recomendando-se a retirada precoce dos órgãos, assim como o de investigar sua família. **CONCLUSÃO:** A paciente possui a doença do câncer gástrico hereditário causado por mutação *CDH1*, de maneira que o gene provavelmente está presente em outros familiares.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético 1. Câncer de mama 2. Câncer gástrico difuso 3. *CDH1* 4. Histórico familiar 5.

## CASE REPORT OF A PATIENT WITH A PATHOGENIC MUTATION OF *CDH1* AND A FAMILY HISTORY OF BREAST AND GASTRIC CANCER

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** The *CDH1* mutation increases the chances of diffuse gastric cancer and lobular breast cancer. The patient in this report carries this mutation and has a family history of both cancers. **CASE REPORT:** A 42-year-old female patient sought the service in search of mutations associated with breast cancer due to her family history, stating that she is a carrier of the *CDH1* mutation. **RESULTS:** The tools indicated a risk of developing gastric and breast cancer in the patient, recommending early gastrectomy and mastectomy. In addition, the counseling suggested testing in the family and informed that descendants can inherit the gene. **DISCUSSION:** The patient has hereditary gastric cancer and a high risk of developing the mentioned cancers, recommending early organ removal, as well as investigating her family. **CONCLUSION:** The patient has hereditary gastric cancer caused by the *CDH1* mutation, so the gene is likely present in other family members. **KEYWORDS:** Genetic counseling 1. Breast cancer 2. *CDH1* 3. Diffuse gastric cancer 4. Family history 5.

### INTRODUÇÃO

A mutação geradora de variantes patogênicas em *CDH1* (gene da caderina) promove o aumento da suscetibilidade do portador ao câncer gástrico hereditário e ao câncer lobular de mama<sup>1,2</sup>. A incidência de câncer gástrico no Brasil, segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer) foi de 12,81 / 100 mil homens e 7,34 / 100 mil mulheres entre 2020 e 2022, enquanto a incidência de câncer lobular de mama nesse período foi de 61,61 / 100 mil mulheres.<sup>3</sup>

### RELATO DE CASO

L.F, mulher, 42 anos, branca, medindo 1,67 metros e pesando 70 Kg. Relata menarca aos 14 anos, primeira paridade aos 24 e ciclo menstrual regular. Nega tabagismo e etilismo. Relata que sua mãe, 64 anos, foi diagnosticada com câncer de mama lobular in situ aos 45 anos e, por conta disso, procurou aconselhamento genético à procura de mutações genéticas relacionadas ao câncer de mama. Relata ter descoberto mutação *CDH1*. Relata que o tio materno, 57 anos, foi diagnosticado com câncer gástrico difuso aos 55 anos. Irmã, 39 anos, sem alterações conhecidas.

### RESULTADOS

Ao utilizar a plataforma ASK2ME para a avaliação do risco de desenvolvimento de câncer gástrico e de mama pela paciente, foi descoberto que existe maior risco da paciente desenvolver o câncer de mama, que é estimado que seja de 46,91 % até os 85 anos de idade, assim como existe maior risco de desenvolver o câncer gástrico, que é estimado que seja de 44.95 % até os 85 anos de idade (Figura 1).<sup>7</sup>

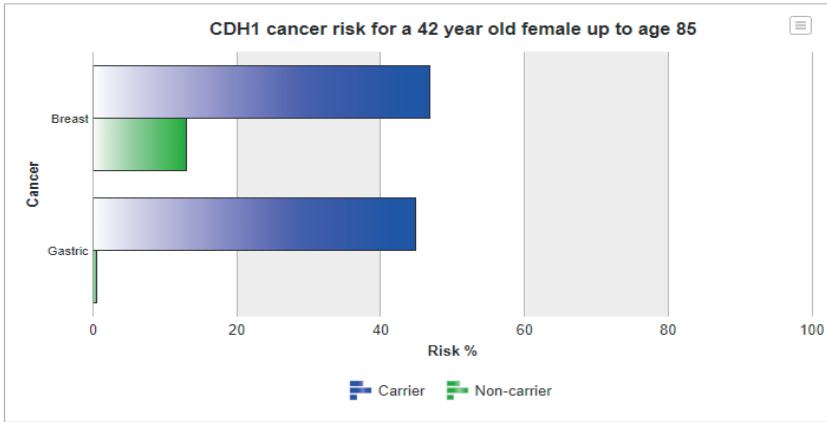


Figura 1: Risco de desenvolvimento de câncer de mama e gástrico pela paciente até os 85 anos de idade.

Fonte:ASK2ME<sup>7</sup>

É importante ressaltar que a probabilidade do câncer varia na literatura e depende do critério, do histórico familiar e do tipo de mutação, variando de 45% a aproximadamente 80% no caso do câncer gástrico associado ao *CDH1* em mulheres (Figuras 1, 2)<sup>7</sup>. Também se descobriu que, de acordo com o ASK2ME, o risco de desenvolvimento do câncer de mama e do câncer gástrico pela paciente pode ser avaliado ao longo do tempo (Figura 1), de forma estratificada pela idade, indicando que o risco aumenta ao longo do tempo e que é próximo de zero na idade atual da paciente (Figuras 2 e 3).<sup>7</sup>

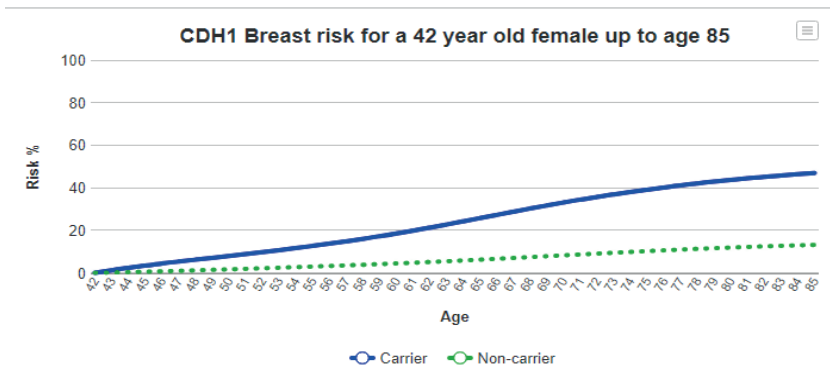


Figura 2: Risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente ao longo do tempo até os 85 anos estratificado por idade.

Fonte:ASK2ME<sup>7</sup>

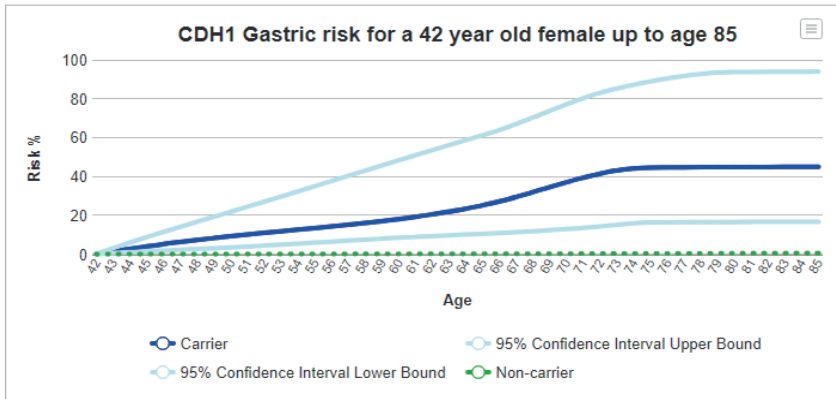


Figura 3: Risco de desenvolvimento de câncer gástrico pela paciente ao longo do tempo até os 85 anos estratificado por idade. Fonte: ASK2ME<sup>7</sup>

Os gráficos ainda trazem a discrepância entre o risco de desenvolver o câncer de mama e câncer gástrico em pacientes não portadores da variante patogênica da paciente, apontando substancial aumento de probabilidade do desenvolvimento do câncer para o portador dessa variante patogênica. O heredograma da paciente demonstra a incidência dos casos na família (Figura 4). Dessa forma, está demonstrado que a paciente é portadora da síndrome do câncer gástrico hereditário.<sup>6,7</sup>

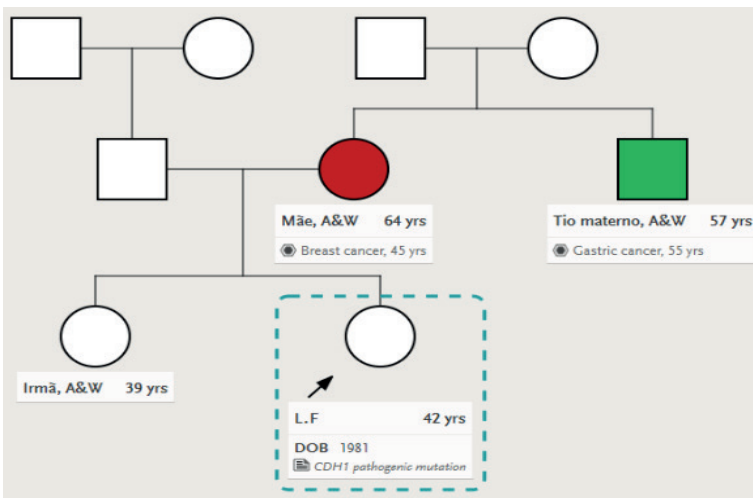


Figura 4: Heredograma da paciente (apontada pela seta). A mãe, em vermelho, tem histórico de câncer de mama, enquanto o tio materno (em verde) possui histórico de câncer gástrico.

Fonte: Invitae.<sup>6</sup>

## DISCUSSÃO

Considerando as informações obtidas, a paciente deve, em uma consulta de aconselhamento genético, ser informada acerca do risco aumentado de possuir a síndrome do câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular pela mutação em *CDH1*. Ainda, precisa ser avisada que há risco de outros membros da família possuírem a mutação, recomendando-se o teste genético dos parentes de primeiro grau, bem como deve ser informada de que há risco de sua eventual prole herdar o gene mutado pois esse é de herança autossômica dominante <sup>2</sup>. Considerando-se o impacto de um diagnóstico como esse <sup>4</sup>, deve-se entender como a paciente se sente ao receber a informação através da abordagem do método clínico centrado na pessoa, investigando aspectos associados aos sentimentos, às idéias sobre a doença, ao funcionamento dela com o diagnóstico e a possíveis expectativas quanto ao tratamento e quanto a possíveis discriminações a serem enfrentadas, recomendando-se acompanhamento psicológico. Recomenda-se a essa paciente a gastrectomia profilática (Imagem 5)<sup>5</sup>, bem como a realização de mamografias periódicas, embora a mamografia possua baixa sensibilidade para a detecção do câncer lobular de mama, sugerindo-se a ressonância magnética frequente <sup>6</sup>. A depender do histórico familiar, sugere-se ainda a mastectomia profilática, medida que precisa ser discutida com a paciente <sup>6</sup>. Essas intervenções podem causar impactos físicos e mentais significativos, justificando o tratamento com o psicólogo. Se rejeitar a gastrectomia, recomenda-se a essa paciente a realização frequente de endoscopias acompanhadas de biópsias.<sup>6</sup>

Abbreviations  
 GC-Gastric cancer  
 DGC - Dif fuse gastric cancer  
 HDGC - Hereditary dif fuse gastric cancer  
 LBC - Lobular breast cancer  
 HLBC - Hereditary lobular breast cancer  
 PTG- prophylactic total gastrectomy  
 TG-total gastrectomy  
 BRRM-bilateral risk-reducing mastectomy

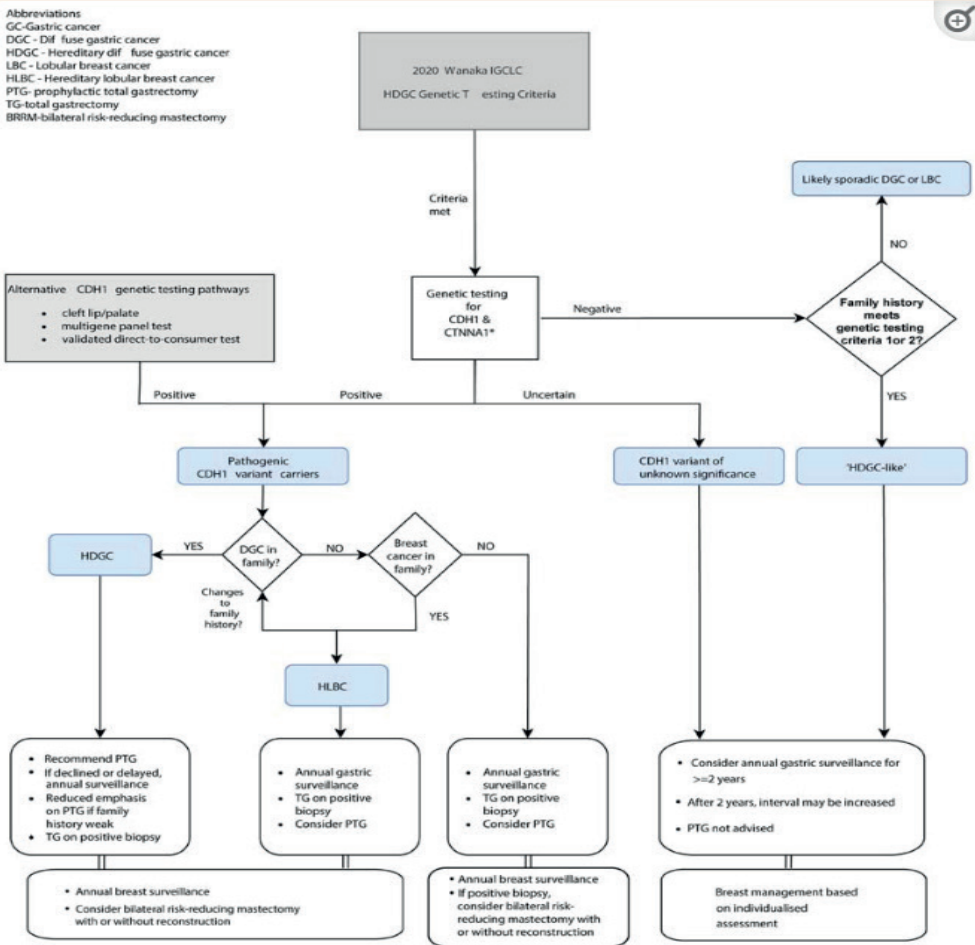


Figura 5: Indicações de procedimentos a serem realizados em pacientes com mutação patogênica em *CDH1*. Além de ser portadora desta variação, a paciente possui histórico familiar de câncer gástrico e de mama na família e, portanto, está indicada para a gastrectomia profilática.

Fonte: Adaptado de Gastric Cancer. *National Comprehensive Cancer Network*.<sup>5</sup>

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a paciente possui a síndrome do câncer gástrico difuso, recomendando-se o teste genético para os membros de primeiro e segundo grau da família e a realização da mastectomia e gastrectomia totais na idade da paciente, visto que a probabilidade da paciente desenvolver o câncer gástrico com essa mutação até os 85 anos é de 44,85 % e a de desenvolver câncer de mama é de 46,91%, havendo diferença significativa entre a probabilidade de uma mulher da mesma idade desenvolver ambos os cânceres sem possuir a mutação. Impactos psicológicos desse tipo de diagnóstico devem ser avaliados, se possível, por um profissional da psicologia, especialmente pela recomendação da mastectomia.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: Breast Cancer 2021. [Acesso em 30 de maio de 2021]. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA (internet). Incidência de câncer no Brasil 2020-2022.
3. Pina-Neto JM. Genetic counseling. J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Suppl):S20-26.
4. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, Hoogerbrugge N, Oliveira C, van der Post RS, Arnold J, Benusiglio PR, Bisseling TM, Boussioutas A, Cats A, Charlton A, Schreiber KEC, Davis JL, Pietro MD, Fitzgerald RC, Ford JM, Gamet K, Gullo I, Hardwick RH, Huntsman DG, Kaurah P, Kupfer SS, Latchford A, Mansfield PF, Nakajima T, Parry S, Rossaak J, Sugimura H, Svrcek M, Tischkowitz M, Ushijima T, Yamada H, Yang HK, Claydon A, Figueiredo J, Paringatai K, Seruca R, Bougen-Zhukov N, Brew T, Busija S, Carneiro P, DeGregorio L, Fisher H, Gardner E, Godwin TD, Holm KN, Humar B, Lintott CJ, Monroe EC, Muller MD, Norero E, Nouri Y, Paredes J, Sanches JM, Schulpen E, Ribeiro AS, Sporle A, Whitworth J, Zhang L, Reeve AE, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
5. Piombino C, Cortesi L, Lambertini M, Punie K, Grandi G, Toss A. Secondary Prevention in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndromes Other Than BRCA. J Oncol. 2020 Jul 14;2020:6384190. doi: 10.1155/2020/6384190.
6. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [Acesso em 11 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>.
7. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>.
8. World Health Organization. WHO genetic counseling. Third report of the WHO Expert Committee on Human Genetics. Geneva: WHO; 1969. (World Health Organization Technical Report Series No. 416).
9. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [Acesso em 11 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
10. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. Rio de Janeiro: ANS; 2021.

# CÂNCER DE OVÁRIO HEREDITÁRIO, HISTÓRIA FAMILIAR E ACONSELHAMENTO: UM RELATO DE CASO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **João Pedro Gregório de Almeida e Silva**

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

### **Luma Santos de Oliveira**

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

### **Lucas Ferreira Gama Marquini**

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

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íluri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de ovário é uma neoplasia comum e altamente mortal, geralmente diagnosticada tardiamente devido à ausência de sintomas iniciais. **RELATO DE CASO:** Uma mulher de 56 anos com histórico de síndrome de ovário policístico desde os 26 anos apresentou perda de apetite e dor no hipogástrio. Histórico familiar semelhante também foi observado. **RESULTADOS:** Ferramentas de cálculo de risco, considerando sintomas, histórico familiar e mutações genéticas, estimaram um risco de aproximadamente 15% de desenvolver câncer de ovário para a paciente. **DISCUSSÃO:** Existem dois principais tipos de risco associados ao câncer de ovário: ambiental e genético. O processo de carcinogênese envolve iniciação, promoção e progressão, com destaque para os genes *BRCA1* e *BRCA2*. O NCCN recomenda testes genéticos para indivíduos com histórico familiar de variações patogênicas. **CONCLUSÃO:** A oncogenética e o aconselhamento genético desempenham papéis essenciais na identificação de pessoas em risco elevado de câncer de ovário, facilitando o diagnóstico precoce e a prevenção desta neoplasia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético 1. *BRCA1* 2. Câncer de ovário 3. História familiar 4.



## HEREDITARY OVARIAN CANCER, FAMILY HISTORY AND COUNSELING: A CASE REPORT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Ovarian cancer is a common and highly lethal neoplasm, often diagnosed late due to the absence of early symptoms. **CASE REPORT:** A 56-year-old woman with a history of polycystic ovary syndrome since the age of 26 presented with loss of appetite and lower abdominal pain. A similar family history was also observed. **RESULTS:** Risk assessment tools, considering symptoms, family history, and genetic mutations, estimated a risk of approximately 15% for the patient to develop ovarian cancer. **DISCUSSION:** There are two primary types of risk associated with ovarian cancer: environmental and genetic. The carcinogenesis process involves initiation, promotion, and progression, with a focus on the *BRCA1* and *BRCA2* genes. NCCN recommends genetic testing for individuals with a family history of pathogenic variations. **CONCLUSION:** Oncogenetics and genetic counseling play essential roles in identifying individuals at high risk of ovarian cancer, facilitating early diagnosis, and preventing this neoplasm.

**KEYWORDS:** Genetic counseling 1. *BRCA1* 2. Ovarian cancer 3. Family history 4.

### INTRODUÇÃO

A importância da busca por métodos de identificação precoce do câncer de ovário é reforçada pelo fato de que ele é uma das neoplasias malignas mais comuns, possuindo grande impacto na taxa de mortalidade por neoplasias ginecológicas no mundo, sendo superado apenas pelo câncer de colo de útero e de endométrio. O panorama no Brasil não é diferente, com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimando cerca de 6650 novos casos no período de 2020 a 2022. Em nível mundial, em 2022, foram registrados cerca de 314 mil novos casos de câncer de ovário e mais de 207 mil mortes relacionadas à doença.<sup>1,2</sup>

Diagnosticar o câncer de ovário é uma tarefa desafiadora devido à ausência de sintomas na maior parte do tempo em que ele se desenvolve. Quando os sintomas surgem, o câncer já se encontra em um estágio avançado. Na atualidade, a identificação precoce das síndromes hereditárias de predisposição a tumores torna a monitorização precoce dos pacientes com risco de desenvolver neoplasias uma necessidade imperativa. Além disso, os fatores de risco para o câncer de ovário incluem avançar na idade, ser de raça branca, ter obesidade e ser nulípara.<sup>3</sup>

As neoplasias de ovário são compostas por vários tipos de lesões histológicas, tais como o mucinoso, endometrióide, células claras, transicional, misto e tumores indiferenciados. Entretanto, o tipo mais comum é o tumor epitelial, que representa cerca de 90% dos casos, e dentro desse tipo, o subtipo seropapilar é o mais frequente dos casos de neoplasias malignas.<sup>4</sup>

Durante a consulta, é importante que seja realizada uma anamnese detalhada dos fatores de risco, tanto pessoais quanto familiares. Isso inclui considerar aspectos como a idade da paciente, o histórico de cânceres de mama e endométrio, a existência de neoplasias ou síndromes genéticas na família, bem como os antecedentes ginecológicos, obstétricos

e endocrinopatias. Nesse contexto, as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença em 40-60% e 11-27%, respectivamente. Entretanto, para a população que não apresenta fatores de risco hereditários conhecidos, o risco é de cerca de 1,39%.<sup>5</sup>

## RELATO DE CASO

S.R., mulher, 56 anos, branca, medindo 1,73 metros e pesando 96 kg. Relata menarca aos 13 anos, primeira paridade aos 17 anos por parto normal e menopausa aos 45 anos, em amenorreia desde então. Relata que quando mais nova, apresentava fluxo irregular e em quantidade aumentada, referindo cólicas constantes. Uso de terapia hormonal combinada durante 5 anos, mas parou há 7 anos. Nega etilismo. Relata tabagismo desde os 29 anos, com carga tabágica de 15 maços-ano. Relata diagnóstico de síndrome do ovário policístico aos 26 anos. Relata perda de apetite, dor em hipogástrio, sudorese noturna e sangramento vaginal após relação sexual. Relata que sua mãe, 80 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 60 anos. Tia materna, já falecida, diagnosticada com carcinoma ductal *in situ* aos 42 anos. Irmã, 62 anos, diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos devido a mutação em *BRCA1*. Irmã, 52 anos, apresenta nódulos nas mamas, classificados como BI RADS III.

## RESULTADOS

Visando avaliar melhor o histórico familiar da paciente S.R. e identificar os padrões de herança gênica associados ao câncer de ovário hereditário, pode-se lançar mão do heredograma (Figura 1), popularmente conhecido como árvore genealógica. Tal recurso permite estabelecer as relações de parentesco entre as gerações e identificar possíveis riscos por meio da análise da estrutura familiar e, com isso, realizar o aconselhamento genético dos casais.<sup>6</sup>

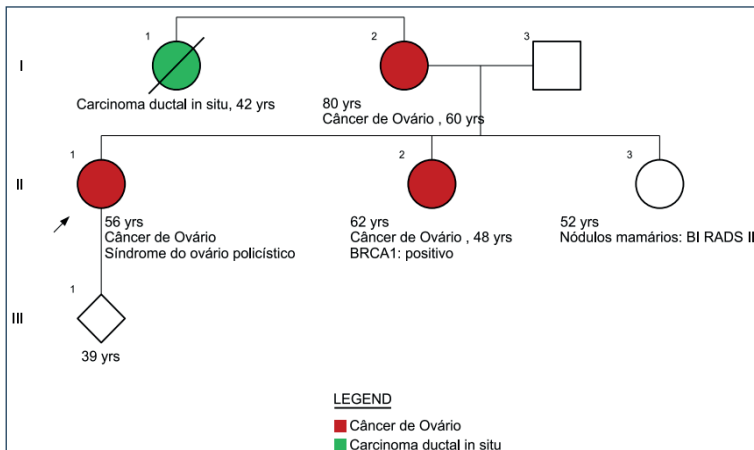


Figura 1: Heredograma da paciente S.R.

Fonte: *Invitae Family History Tool*.<sup>6</sup>

Pelo heredograma da paciente, é possível observar que ela é portadora de síndrome dos ovários policísticos, bem como câncer de ovário. Além disso, uma de suas irmãs também sofre da mesma doença, sendo positiva para mutação de *BRCA1*. Uma mutação em tal gene presente em um membro da família aumenta a probabilidade de que o câncer de ovário nesse caso seja hereditário, e não esporádico. Outros familiares também apresentaram um quadro de câncer ovariano, como a mãe da paciente; nódulos mamários BIRADS III, no caso da irmã, e até mesmo uma tia materna com carcinoma ductal *in situ*. Todo esse panorama de parentes acometidos pela doença sugere fortemente que uma mutação gênica, como a do *BRCA1*, seja a responsável pela causa.<sup>6,7</sup>

Para estimar o risco de desenvolvimento de câncer de mama na paciente em questão, podemos recorrer a diversas ferramentas que utilizam modelos estatísticos. Uma dessas ferramentas é o IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, que oferece uma avaliação personalizada do risco de câncer de mama com base em informações como idade, histórico familiar de câncer de mama, idade da primeira menstruação, idade da menopausa, uso de terapia de reposição hormonal e outros fatores de risco reconhecidos. A partir do histórico clínico da paciente, podemos então gerar um quadro de perfil de risco específico para o desenvolvimento de câncer de mama (Figura 2).<sup>7</sup>

IBIS Risk Evaluation, v8	February 11, 2023
ID:	
Age is 56-yrs.	Risk after 10 years is 7.3%.
Age at menarche 13-yrs.	10 year population risk is 3.3%.
Age at first birth 17-yrs.	Lifetime risk is 14.9%.
Age at menopause 45 years.	Lifetime population risk is 10%.
Height is 1.73 m.	Probability of a BRCA1 gene is 36.07%.
Weighs 96 kg.	Probability of a BRCA2 gene is 0.06%.
HRT used more than 5-yrs ago.	

Figura 2: Tabela gerada pelo *software* estatístico a partir do histórico clínico da paciente S. R. mostrando os diversos riscos para o desenvolvimento de câncer de mama

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

Com base nos dados da paciente, incluindo idade da menarca, histórico gestacional, histórico familiar de câncer com envolvimento genético e tempo de reposição hormonal, o *software* calculou que o risco de desenvolvimento de câncer de mama devido ao gene *BRCA1* é de 36,01%. Esse é o dado mais significativo gerado pela análise.<sup>7</sup>

Após a análise do perfil de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, a ferramenta compara o perfil de risco da paciente com o da população geral, gerando uma estimativa para diferentes faixas etárias. Isso resulta na criação de um gráfico que mostra como o risco evolui ao longo do tempo (Figura 3).<sup>7</sup>

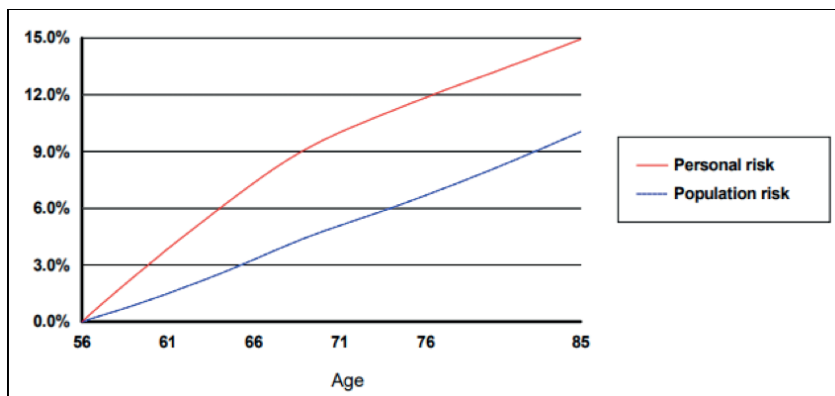


Figura 3: Curvas comparativas entre o risco pessoal da paciente ter câncer e a população geral em diversas idades.

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

Ao analisar o gráfico (Figura 3), podemos inferir que a paciente em questão apresenta um risco maior para o desenvolvimento de neoplasia maligna de mama em comparação com a população em geral. Além disso, é notável que a proporção entre o risco da paciente e o da população permanece relativamente constante, mas sempre maior à medida que a idade avança.<sup>7</sup>

Embasados pelo histórico familiar da paciente e por seu relato de sinais e sintomas coletados na anamnese e no exame físico, pode-se estabelecer por meio da ferramenta *QCancer* uma tabela (Figura 4) com a probabilidade da paciente vir a desenvolver algum outro tipo de câncer além do de ovário.<sup>8</sup>

<b>Cancer</b>	<b>Type</b>	<b>Risk</b>
No cancer		86.83%
Any cancer		13.17%
	ovarian	7.36%
	cervical	1.56%
	other	1.08%
	pancreatic	0.87%
	colorectal	0.52%
	blood	0.49%
	lung	0.49%
	breast	0.4%
	gastro-oesophageal	0.19%
	renal tract	0.14%
	uterine	0.06%

Figura 4: Nesta tabela podemos observar o risco da paciente ter algum dos cânceres listados e não diagnosticados com base nos seus sintomas e histórico familiar, por exemplo, a paciente possui 13,17% de chances a mais de ter qualquer câncer do que um indivíduo da população em geral.

Fonte: *QCancer*<sup>8</sup>

Em outras palavras, selecionando um conjunto de 100 pessoas com os mesmos fatores de risco da paciente, aproximadamente 13 destas terão algum dos subtipos de cânceres listados, enquanto as outras 87 não terão.<sup>8</sup>

Uma outra ferramenta que se pode utilizar para avaliar o risco da paciente ser portadora de câncer de ovário é a tabela a seguir (Figura 5), na qual combinamos uma série de sinais e sintomas que são relatados por ela e verificamos os valores preditivos positivos (VPP). A combinação que tem o maior VPP é a de hiporexia (perda de apetite) com a distensão abdominal, que fica acima de 5%. Por sua vez, o aumento isolado da frequência urinária apresenta o menor VPP, por volta de 0,2%.<sup>9</sup>

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

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

Figura 5: Tabela associativa entre sintomas da paciente e o grau de risco para o câncer de ovário. A paciente S. R. relatou dor abdominal e perda de apetite, sintomas que, quando presentes, aumentam o risco da paciente ser portadora de câncer.

Fonte: Cancer Research UK.<sup>9</sup>

Ainda com a finalidade de estimar o risco para desenvolvimento de câncer de mama, podemos utilizar o iPrevent (Figuras 6, 7 e 8), uma ferramenta online desenvolvida para avaliar o risco de câncer de mama com base em informações do histórico médico e familiar da paciente. Isso inclui detalhes como altura, peso, resultados de biópsias mamárias e informações sobre pais, avós, filhos, irmãos, irmãs, tias, tios, sobrinhas e sobrinhos. A ênfase está na história de diagnóstico de câncer na família, o que envolve fornecer idades aproximadas no momento do diagnóstico e o ano de nascimento de parentes que tenham tido câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata.<sup>10</sup>

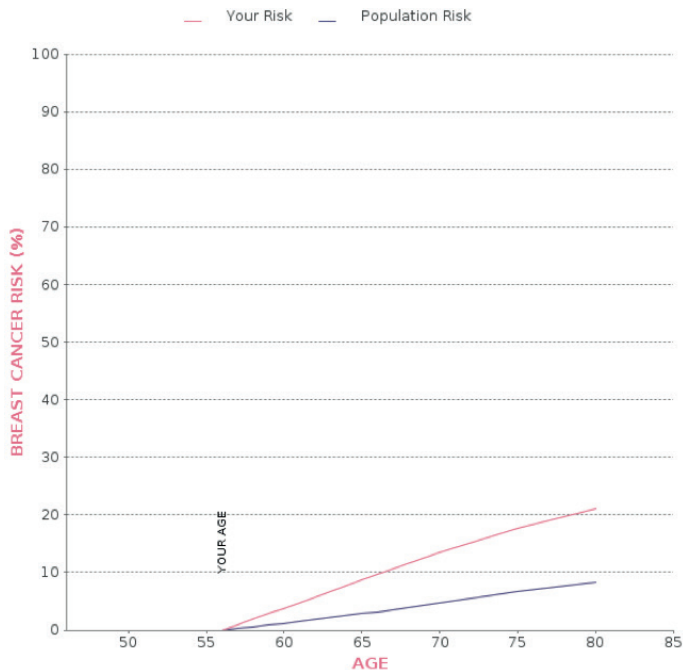


Figura 6: Curvas comparativas entre o risco pessoal da paciente ter câncer de mama e a população geral em diversas idades.

Fonte: *iPrevent*<sup>10</sup>

Ao analisar o gráfico (Figura 6), podemos concluir que a paciente em questão apresenta um risco maior para o desenvolvimento de neoplasia maligna de mama em comparação com o risco da população. Além disso, é notável que a proporção entre o risco da paciente e o da população aumenta à medida que a idade avança.



Figura 7: Gráficos indicando o risco da paciente e o risco médio de se desenvolver câncer de mama a curto prazo (5 anos). Podemos observar que a paciente S.R. possui um menor risco de desenvolver câncer de mama em curto prazo, com base em seu histórico familiar e exame clínico.

Fonte: *iPrevent*<sup>10</sup>



Figura 8: Gráficos que indicam o risco da paciente e o risco médio de se desenvolver câncer de mama ao longo da vida. Podemos observar que a paciente também possui um menor risco de desenvolver câncer de mama a longo prazo, embasado pelo seu histórico familiar e exame clínico.

Fonte: *iPrevent*<sup>10</sup>

## DISCUSSÃO

Em 2000, em uma revisão denominada *The Hallmarks of Cancer*; os autores Robert Weinberg e Douglas Hanahan publicaram na revista *Cell* um visão sobre os tumores que ainda hoje é altamente relevante. Nela, eles descreveram os aspectos necessários para a transformação de células comuns em células cancerosas, gerando o conceito de "características adquiridas".<sup>11</sup> Inicia-se assim:

Depois de um quarto de século de rápidos avanços, a pesquisa em câncer gerou um complexo e rico corpo de conhecimento, revelando que o câncer é uma doença envolvendo mudanças dinâmicas no genoma. As bases foram estabelecidas na descoberta de mutações que produzem oncogenes com ganho dominante de função e genes supressores de tumor com perda excessiva de função; ambas as classes de genes do câncer foram identificadas por meio de sua alteração em células cancerosas humanas e de animais e por sua elisão em fenótipos de câncer em modelos experimentais. (2000, p.57)<sup>11</sup>

Existem dois tipos de risco para o surgimento de câncer: o ambiental e o intrínseco, ligado à constituição genética do indivíduo. O risco genético pode ser relevante em alguns tipos de câncer e menos importante em outros. A carcinogênese é um processo múltiplo, porém pode ser dividido de forma precisa em três etapas: a iniciação, a promoção e a progressão.<sup>13</sup>

A etapa de iniciação na carcinogênese é o evento inicial que leva ao processo. Isso ocorre devido a uma mutação permanente no genoma da célula somática, que afeta genes importantes na regulação do crescimento celular. As mutações podem ter origem em erros na reparação do DNA, incluindo mutações pontuais, deslocamentos do quadro de leitura e transposições. As mutações relevantes são aquelas que não matam a célula e causam a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores de tumores.<sup>14</sup>

Durante a fase de promoção em carcinogênese, não há mudanças na estrutura do DNA, mas sim na expressão do genoma. Agentes promotores desempenham um papel importante nesse processo, ao traduzir sinais ambientais para o genoma alterado



e influenciar sua expressão. Alguns agentes promotores também inibem a comunicação intercelular através de “gap junctions”. Isso pode levar a uma expressão repentina de genes previamente mascarados por uma comunicação celular normal. Em resumo, a promoção é uma fase crucial na carcinogênese que pode resultar em alterações na expressão do genoma sem modificações na sua estrutura.<sup>13</sup>

Dessa forma, vale salientar que na etapa de promoção não ocorrem mudanças genéticas e as alterações tissulares são reversíveis. Em contrapartida, na etapa de progressão, há a ocorrência de múltiplas alterações genéticas e a independência do processo proliferativo da persistência do estímulo. Nesta fase, a célula se torna imortalizada e há um aumento na instabilidade genômica, resultando em aberrações cromossômicas frequentes nas células neoplásicas.<sup>11</sup>

Neste relato de caso específico, podemos levantar a hipótese que a paciente tenha um tumor intrínseco, relacionado à sua constituição genética. Isso pode ser inferido ao examinar o histórico familiar da paciente (Figura 1), já que há vários casos de tumores de mama e ovário na família, incluindo uma irmã positiva para a mutação do *BRCA1*.<sup>6</sup>

O câncer de ovário é uma das principais causas de morte na população feminina. Atualmente, mesmo havendo discordância entre algumas pesquisas, é possível elencar alguns fatores, ou comportamentos, que estão associados ao pior prognóstico da doença. Sabendo que o câncer de ovário é o mais prevalente nas mulheres e que houve um grande aumento no número de diabéticos e obesos, vale buscar compreender a relação entre essas comorbidades. Diversas meta-análises apontam o estado pró-inflamatório crônico causado pela obesidade, a alteração dos níveis hormonais e a resistência à insulina como fatores patológicos no desenvolvimento do câncer de ovário e de outros tipos histológicos.<sup>16</sup> Além disso, alguns fatores de risco clássicos para o câncer ovariano já são conhecidos, como idade, histórico reprodutivo e as mutações genéticas, que serão descritas no tópico seguinte (Figuras 6 a 8).<sup>10</sup>

As células neoplásicas utilizam vias metabólicas altamente dependentes de glicose e de metabólitos lipídicos, como o colesterol e os ácidos graxos, com a finalidade de crescer rapidamente. Segundo o *Ovarian Cancer 2014 Report*, houve um aumento de 6% no risco de desenvolvimento de câncer a cada 5 unidades de Índice de Massa Corporal (IMC). Ainda não há uma compreensão completa dos mecanismos que relacionam o câncer com a obesidade, porém, já é bastante aceito que o tecido adiposo é uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias, as adipocitocinas. A alteração dos níveis normais de adipocitocinas leva à desregulação da imunovigilância e favorece a evasão tumoral. De modo similar, o tecido adiposo também hiperestimula as funções endócrinas, levando a um excesso de sinais pró-tumorigênicos. Associada à obesidade, a diabetes também promove um estado pró-inflamatório crônico que leva aos efeitos já mencionados, uma vez que a hiperglicemia devido à resistência à insulina leva a um aumento da leptina e a superexpressão do VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular).<sup>17</sup>

O câncer de mama e ovário hereditário tem um forte componente genético, associado a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (Figuras 2 e 3), além de outras mutações que vêm sendo recentemente identificadas. Tais síndromes familiares envolvem diversos genes supressores de tumor, sendo que algumas mutações hereditárias representam 24% dos cânceres ovarianos e, mesmo com os avanços na prevenção e detecção precoce ainda é uma importante causa de morte. A presença de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* aumenta o risco na pós-gravidez e dos 30 aos 45 anos.<sup>18</sup>

Diante desse cenário, é importante saber que o gene *BRCA1* participa de diversas vias intracelulares, como no reparo de DNA, controle do ciclo celular, remodelamento da cromatina e ubiquitinação de proteínas para degradação no proteossoma. O gene *BRCA2* também está envolvido no reparo das duplas fitas de DNA, atuando na mesma via do *BRCA1*. Em menor proporção, os genes *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* quando mutados também predisõem a cânceres de ovário, porque participam da via de reparo do material genético.<sup>18</sup>

As Diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para Testes Genéticos de Câncer Hereditário (2022) recomendam que indivíduos com parentes de sangue que tenham uma variação patogênica conhecida ou provável em um gene de suscetibilidade ao câncer sejam submetidos a testes genéticos. A paciente em questão, como mostra seu heredograma (Figura 1), tem uma irmã com uma variação positiva no gene *BRCA1*. Portanto, de acordo com as diretrizes, seria aconselhável que ela realizasse um teste para detectar variações genéticas relacionadas ao câncer de mama e ovário hereditário durante uma consulta de aconselhamento genético. Além de *BRCA1*, outros genes relacionados a essas doenças incluem *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53*.<sup>19</sup>

A Cancer Research UK, a maior organização de pesquisa independente sobre câncer do mundo, informa que é possível classificar populações com sintomas através da ferramenta criada pelo professor Willie Hamilton. Essa ferramenta utiliza uma tabela de associação de risco (Figura 5) para avaliar a necessidade de encaminhamento dos pacientes para o rastreamento de tumores. A tabela de suspeita de câncer de ovário permite classificar os valores preditivos para tumores em três categorias com base em intervalos de porcentagem: baixo, moderado e grave. No caso da paciente descrita no relato, a presença de dor abdominal e sudorese noturna resulta em um valor preditivo positivo para câncer de ovário de 1%, enquadrando-se na classificação moderada.<sup>9</sup>

Adicionalmente, de acordo com as diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE) do Reino Unido, mulheres com dor abdominal frequente ou persistente, especialmente se tiverem 50 anos ou mais, devem ser encaminhadas para exames na atenção básica. Além disso, é importante medir os níveis de CA125 séricos. Isso pode ajudar a identificar tumores de ovários precocemente e descartar qualquer condição de saúde subjacente que possa estar causando a dor abdominal.<sup>20</sup>

Detectar o câncer de ovário nos estágios iniciais pode ser difícil, mas existem vários exames que podem ajudar na identificação precoce. A ultrassonografia é um dos exames

mais usados para detectar tumores ou cistos anormais no ovário. A laparoscopia, por sua vez, é uma cirurgia minimamente invasiva que permite ao médico ver o interior do abdômen e ovários, além de coletar amostras de tecido para exame. Estas técnicas podem fornecer informações valiosas para avaliação de metástases, estadiamento e planejamento cirúrgico. Quando há suspeita de metástase, a Tomografia Computadorizada de tórax é uma opção preferível.<sup>19</sup>

Além disso, as diretrizes do NCCN (2022) recomendam a realização de hemograma e hepatograma para avaliar os níveis de biomarcadores como CA-125, HE4, transtirretina, apolipoproteína A1, transferrina e  $\beta$ -2 microglobulina. No entanto, é importante destacar que há controvérsias sobre o uso de vários biomarcadores, incluindo o CA-125, que mede a quantidade dessa proteína circulante. Embora seja encontrado em quantidades elevadas em 83% dos pacientes com câncer de ovário, apenas 50-60% destes casos estão em estágio I, o que o torna menos confiável para o diagnóstico em estágios iniciais. Além disso, níveis elevados desta mucina também são encontrados em outros tipos de tumores, doenças ovarianas benignas, menstruação e gravidez.<sup>19, 21</sup>

Em conclusão, existem vários exames que podem ser realizados para ajudar a identificar o câncer de ovário. Embora não exista um exame único que seja garantidamente eficaz para detectar o câncer de ovário, a combinação de vários exames pode ajudar a confirmar o diagnóstico.<sup>19-21</sup>

O próximo passo no aconselhamento é determinar o estágio do câncer na paciente. O tratamento é baseado no estágio do tumor, que é determinado de acordo com as diretrizes propostas pelo NCCN (Consenso Nacional de Câncer) para o câncer de ovário. A classificação é feita de acordo com a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), que divide o câncer ovariano em 4 estágios (I a IV), sendo I o mais precoce e IV o mais avançado. Além disso, os 4 subtipos primários são subdivididos em 14 estágios ao considerar a tríade TNM. A maioria dos casos de câncer no estágio I não precisa de tratamentos adicionais após a cirurgia, mas praticamente todos os outros pacientes precisam de quimioterapia. Alguns subtipos de câncer podem ser tratados com medicamentos hormonais e terapia adjuvante, enquanto pacientes frágeis podem ser aconselhados a fazer quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia. É importante destacar que o uso de inibidores da PARP tem ganhado importância para pacientes que não respondem bem aos quimioterápicos de primeira linha.<sup>19</sup>

Uma mutação nos genes supressores de tumor predispõe o paciente ao aparecimento precoce de câncer, tanto de mama quanto de ovário, além de ter uma prevalência ao longo da vida de desenvolver outros cânceres associados (Figura 4). Assim, lidar com o risco de desenvolvê-lo aliado ao resultado positivo no teste genético *BRCA* pode desencadear vários fatores psicológicos, como angústia ou outros sintomas mais relevantes clinicamente como ansiedade e depressão entre os pacientes.<sup>22, 23</sup>

Outrossim, o impacto psicológico do risco não acontece em todos, depende da experiência de um diagnóstico de câncer já presente na família e pelas preocupações em si com o câncer.<sup>24</sup>

A partir do resultado de um teste, é necessário que se tome decisões que deverão ser tomadas para que ocorra uma detecção precoce caso o câncer venha a se desenvolver, como mudanças de hábitos, cirurgias profiláticas, monitoramento frequente, quimioterapia preventiva e podem se sentir aflitos ao terem que informar os resultados dos testes para seus familiares.<sup>24</sup>

Além do mais, é importante a participação de um psicólogo nas equipes responsáveis pelos estudos genéticos a fim de realizar avaliação psicológica, elaboração de estratégias de atendimento e confecção de protocolos, além de participar em conjunto com a equipe para reflexões conjuntas e suporte psicológico para o paciente.<sup>25</sup>

Convém frisar, que existem fatores prognósticos para problemas psicológicos após testes genéticos para câncer. O mais importante é o sofrimento psicológico pré-existente.<sup>25</sup> Van Oostrom descobriram que o sofrimento psicológico pré-existente, o teste positivo, ouço complicado, parentes com câncer e fortes representações emocionais de doenças foram preditores significativos de problemas psicológicos após testes genéticos.<sup>26</sup>

Outra questão importante é o estigma que possa vir a aparecer em relação ao teste genético positivo. O câncer de ovário pode vir a ser incapacitante ou até mesmo fatal para o indivíduo, pode trazer consigo atitudes discriminatórias por parte de empregadores, visto que, as longas horas de tratamento e a ideia de que um dia esse indivíduo possa adoecer o impede de ter uma relação com o trabalho.<sup>27</sup>

## CONCLUSÃO

O câncer de ovário é de difícil diagnóstico e a mais letal das neoplasias ginecológicas, tendo seus sintomas aparecendo em estádios mais avançados. Sua incidência está associada a vários fatores, como genéticos, hormonais e ambientais. Dessa forma, faz-se necessário o uso da Oncogenética na identificação de indivíduos com risco aumentado de desenvolver câncer, podendo ser utilizadas ferramentas como o *iPrevent*, *QCancer* e o *IBIS*. No caso da paciente S.R., nota-se que as ferramentas utilizadas demonstraram risco aumentado para diversas neoplasias e uma forte herança genética ligada ao *BRCA1*. Diante desse cenário, torna-se perceptível que o uso dessas ferramentas tem potencial de auxiliar nos diagnósticos e mudar as condutas do médico de forma mais precisa à realidade de cada paciente. Outrossim, o uso do aconselhamento genético visa fornecer informações ao paciente e a sua família a respeito de uma condição genética, sendo importante no diagnóstico precoce do câncer de ovário. Por fim, há vários fatores psicológicos e socioeconômicos que influenciam a vida do paciente, podendo acarretar ansiedade e depressão. Com isso, faz-se necessário o acompanhamento desses indivíduos com equipes multiprofissionais capacitadas.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. Marques De Oliveira K, Marques De Oliveira M, Araujo R. CÂNCER DE OVÁRIO E DETECÇÃO PRECOCE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA LITERATURA OVARIAN CANCER AND EARLY DETECTION: LITERATURE REVIEW OF LITERATURE [Internet]. [citado em 11 de fevereiro de 2023] Available from: <https://revistacientifica.facmais.com.br/wp-content/uploads/2017/01/Artigo-05-C%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio-e-detec%C3%A7%C3%A3o-precoce-revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-da-literatura.pdf>
2. CÂNCER DE OVÁRIO [Internet]. [citado em 11 de fevereiro de 2023]. Available from: [http://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/10/20221010\\_Boletim-2022\\_outubro2.pdf](http://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/10/20221010_Boletim-2022_outubro2.pdf)
3. Correia Machado C, Anderson C, Andão B, Atiana, Da M, Bianchi Lemieszek M, et al. CÂNCER DE OVÁRIO OVARIAN CANCER [Internet]. [citado em 11 de fevereiro de 2023] Available from: <https://editora.pucrs.br/edipucrs/acessolivre//periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2017-2/arquivos/pdf/18.pdf>
4. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021 Feb;19(2):191–226.
5. Correia Machado C, Brandão C, Murieli Da Rosa K, Lemieszek M, Fernando. Câncer de Ovário Ovarian Cancer [Internet]. [citado em 11 de fevereiro de 2023] Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb\\_rev.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf)
6. Pedigree List - Invitae Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>.
7. Risk Evaluator Software [Internet]. [citado em 11 de fevereiro de 2023] [ems-trials.org](https://ems-trials.org). Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
8. Qcancer(female) [Internet]. [citado 6 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/>.
9. Cancer decision support tools overview [Internet]. Cancer Research UK. 2016 [citado 6 de fevereiro de 2023]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview>
10. iPrevent [Internet]. Peter MacCallum Cancer Centre. 2017 [citado 6 de fevereiro de 2023]. Available from: <https://www.petermac.org/iprevent>

11. Teixeira M. Explicação diversa para a origem do câncer, com foco nos cromossomos, e não nos genes, ganha corpo no establishment científico. *Rev latinoam psicopatol fundam* [Internet]. 2007 Dec;10 [citado 6 de fevereiro de 2023] (Rev. latinoam. psicopatol. fundam., 2007 10(4)). Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-47142007000400008>
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9
13. Gomes-Carneiro MR, Ribeiro-Pinto LF, Paumgarten FJR. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 1997 [citado em 3 de fevereiro de 2023];13(Cad. Saúde Pública, 1997 13 suppl 1). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1997000500004>
14. Cairns J. The origin of human cancers. *Nature*. 1981 Jan;289(5796):353–7.
15. Prognostic Factors for Distress After Genetic Testing for Hereditary Cancer By Jan S. Voorwinden, Jan P. C. Jaspers Year: 2015
16. Khanlarkhani N, Azizi E, Amidi F, Khodarahmian M, Salehi E, Pazhohan A, et al. Metabolic risk factors of ovarian cancer: a review. *JBRA Assisted Reproduction* [Internet]. 2021 [citado em 3 de fevereiro de 2023]. Disponível em: Metabolic risk factors of ovarian cancer: a review - PubMed (nih.gov)
17. Keeping the science current [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://www.wkof.nl/sites/default/files/Ovarian-Cancer-2014-Report.pdf>
18. Samuel D, Diaz-Barbe A, Pinto A, Schlumbrecht M, George S. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2 [Internet]. *Cells*. 2022 Feb 4 [citado em 11 de fevereiro de 2023];11(3):539. Disponível em: Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2 - PubMed (nih.gov)
19. Recommendations organized by symptom and findings of primary care investigations I Suspected cancer: recognition and referral I Guidance I NICE [Internet]. Nice.org.uk. NICE; 2015 [citado em 11 de fevereiro de 2023]. Available from:<https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-and-findings-of-primary-care-investigations>
20. Guidelines Detail [Internet]. NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=patients&id=32>
21. Serpa J, editor. Tumor Microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing; 2020.
22. Voorwinden JS, Jaspers JPC. Prognostic Factors for Distress After Genetic Testing for Hereditary Cancer. [Internet] *Journal of Genetic Counseling*. 2015 Oct [citado em 11 de fevereiro de 2023]. 16;25(3):495–503. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10897-015-9894-9>
23. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Ramessur R, Murray G, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *The Lancet Psychiatry*. 2014 Oct;1(5):343–50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221503661470313X?pes=vor>

24. Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature [Internet]. *Psycho-Oncology*. 2005 [citado em 5 de fevereiro de 2023];14(12):1060–74. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.933>
25. Lodder L, Petra G. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result [Internet]. 200 Dec 18 [citado em 5 de fevereiro de 2023]. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1096-8628\(20010101\)98:1%3C15::AID-AJMG1014%3E3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1096-8628(20010101)98:1%3C15::AID-AJMG1014%3E3.0.CO;2-0)
26. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, Bröcker-Vriends AHJT, van Asperen CJ, Sijmons RH, et al. Prognostic factors for hereditary cancer distress six months after BRCA1/2 or HNPCC genetic susceptibility testing. [Internet] *European Journal of Cancer*. 2007 Jan [citado em 6 de fevereiro de 2023];43(1):71–7. Disponível em: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(06\)00770-2/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(06)00770-2/fulltext)
27. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. *Psicologia para América Latina* [Internet]. 2007 Apr 1 [citado em 6 de fevereiro de 2023];(9). Available from: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-350X2007000100012](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012)

# ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA SOBRE CÂNCER DE OVÁRIO: RELATO DE CASO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Ana Clara Vaccari Sant'Anna Pontes**

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

### **Jéssica Oliveira de Souza**

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

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Lúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica maligna mais comum e a primeira mais letal. Isto ocorre principalmente porque a maioria das pacientes apresenta estadiamentos avançados no momento do diagnóstico. **RELATO DE CASO:** Paciente, 44 anos, apresentou quadro de dor em região epigástrica acompanhada de perda ponderal e sangramento vaginal de escape. Relata histórico familiar de câncer de mama e foi identificada com mutação no gene *BRCA1* após aconselhamento genético. **RESULTADOS:** Após o uso de ferramentas específicas foi constatado risco potencial para desenvolvimento de câncer de ovário, mama e pâncreas na paciente com mutação no gene *BRCA1*. **DISCUSSÃO:** Pacientes com mutação no gene *BRCA1* necessitam de tratamento e acompanhamento personalizado para prevenção e tratamento de possíveis tumores. **CONCLUSÃO:** O estudo mostra a importância do acompanhamento genético para melhor tratamento e prevenção de neoplasias malignas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Agressividade da doença 1. *BRCA1/2*. Câncer de ovário 3. Diagnóstico tardio 4. Histórico familiar 5. Mutação de genes 6.



## CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF OVARIAN CÂNCER: CASE REPORT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy and the first most lethal. This is mainly because most patients have advanced staging at the time of diagnosis. **CASE REPORT:** A 44-year-old patient presented with pain in the epigastric region accompanied by weight loss and breakthrough vaginal bleeding. She reports a family history of breast cancer and was identified with a mutation in the *BRCA1* gene after genetic counseling. **RESULTS:** After using specific tools, a potential risk for the development of ovarian, breast and pancreatic cancer was found in patients with a mutation in the *BRCA1* gene. **DISCUSSION:** Patients with a mutation in the *BRCA1* gene need treatment and personalized follow-up for the prevention and treatment of possible tumors. **CONCLUSION:** The study shows the importance of genetic monitoring for better treatment and prevention of malignant neoplasms.

**KEYWORDS:** Disease aggressiveness 1. *BRCA1/2*. Ovarian cancer 3. Late diagnosis 4. Family history 5. Gene mutation 6.

### INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma doença maligna que surge nos ovários, órgãos responsáveis pela produção de óvulos e hormônios femininos, como estrogênio e progesterona. Esse tipo de câncer pode se desenvolver nas células que revestem os ovários ou nos folículos responsáveis pela produção dos óvulos.<sup>1</sup> É uma neoplasia maligna extremamente agressiva, principalmente pelo fato da maioria dos casos ser de diagnóstico tardio, tendo em vista que nos estágios iniciais, geralmente, é assintomático.<sup>2</sup> Devido a sua agressividade, é a nona causa de morte por câncer em mulheres no mundo, de modo a representar 4,4% de mortes relacionadas ao câncer, sendo que o risco de morte antes do 75 anos é duas vezes maior em regiões desenvolvidas do que em menos desenvolvidas, com incidência superior a 7,5 por 100 mil habitantes.<sup>3</sup> Alguns fatores podem aumentar o risco para o câncer de ovário como: idade avançada, raça branca, obesidade, nuliparidade, estilo de vida (como tabagismo, consumo de carnes e gorduras e sedentarismo) e a história familiar. Nesse último caso, é fundamental a identificação de síndromes hereditárias de predisposição de câncer, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que apresentam 40-60% e 11-27%, respectivamente, de risco de desenvolver a doença ao longo da vida.<sup>2</sup>

Tendo em vista o alto grau de predisposição hereditária em pessoas com o gene *BRCA1* e *BRCA2*, a Oncogenética desempenha um papel fundamental no câncer de ovário, visto que testes genéticos podem identificar mutações que aumentam o risco de câncer de ovário e outras neoplasias relacionadas. Isso permite um aconselhamento genético adequado e estratégias de prevenção, como cirurgias profiláticas em casos de alto risco.

<sup>4</sup> O diagnóstico do câncer de ovário envolve avaliação inicial com exames de imagem e marcadores tumorais, seguida de avaliação cirúrgica quando há suspeita. Exames de abdome, pelve e tórax ajudam a determinar a extensão da doença. O diagnóstico definitivo é histopatológico, obtido através da cirurgia, que inclui a remoção do ovário e

outros procedimentos para estadiamento. Em casos específicos, outros procedimentos diagnósticos podem ser considerados.<sup>5</sup>

## RELATO DE CASO

R.J., mulher, 44 anos, branca, medindo 1,63 metros e pesando 60kg. Relata menarca aos 11 anos, primeira paridade aos 28 anos por parto normal e ciclo menstrual regular até os 41 anos, após isso fluxo menstrual irregular (possível perimenopausa). Nega etilismo. Relata tabagismo desde os 18 anos, com carga tabágica de 10 maços-ano. Afirma ter usado anticoncepcional oral entre os 17 e 26 anos. Apresenta quadro de dor abdominal em região hipogástrica, fadiga, perda de cerca de 3kg no último mês e sangramento vaginal de escape. Relata que sua avó, já falecida, foi diagnosticada com carcinoma ductal *in situ* na mama aos 50 anos. Mãe, 67 anos, aos 48 anos, apresentou 2 nódulos nas mamas classificados como BI RADS IV removidos por cirurgia. Tia materna, já falecida, diagnosticada com câncer de ovário aos 38 anos. A paciente procurou consulta de aconselhamento genético onde foi identificada mutação em *BRCA1*.

Abaixo, o heredograma ilustrando a história familiar da paciente (Figura 01):

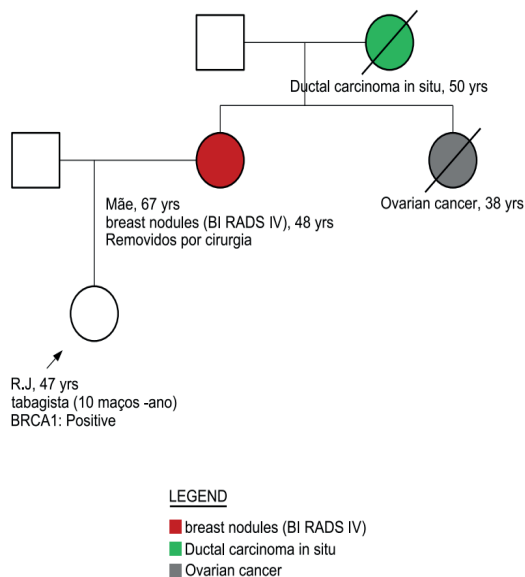


Figura 1: Heredograma da paciente. Mãe com nódulos em mamas (BI-RADS IV), tia materna falecida com câncer de ovário e avó materna falecida com carcinoma ductal *in situ*.

Fonte: INVITAE<sup>19</sup>

## RESULTADOS

### 1 | QCANCER

A ferramenta calcula o risco de ter, atualmente, câncer não diagnosticado, a partir dos dados sobre características pessoais, como idade, altura e peso, hábitos de vida e características clínicas. Entre os dados avaliados foram o histórico familiar de câncer de mama e ovário, o hábito tabagista (10 maços-ano), dor em região abdominal, perda de peso e sangramento vaginal de escape (Figura 2).<sup>18</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		77.65%
Any cancer		22.35%
	cervical	8.71%
	ovarian	7.83%
	uterine	3.69%
	other	0.9%
	colorectal	0.26%
	breast	0.22%
	pancreatic	0.22%
	blood	0.16%
	lung	0.14%
	renal tract	0.13%
	gastro-oesophageal	0.09%

Figura 2: Risco de câncer a partir de características pessoais, hábitos e características clínicas do paciente. A tabela mostra risco de 22,35% de qualquer câncer. Câncer cervical e câncer de ovário foram os com maior porcentagem, respectivamente, 8,71% e 7,83%.

Fonte: QCancer<sup>18</sup>

### 2 | ASK2ME

A ferramenta utiliza a presença de algum gene mutado para calcular o risco de câncer associado. No caso do paciente foi usado a mutação no gene *BRCA1* presente para calcular o risco de desenvolver cânceres associados, a partir da idade atual até 85 anos de idade, quando comparado com a chance de acometimento em um não portador (Figura 3). Também foi feita a abordagem direta da probabilidade do desenvolvimento de câncer de mama (Figura 4), câncer de ovário (Figura 5), e câncer pancreático (Figura 6) em comparação com pacientes, entre 44 e 85 anos de idade, não portadoras de mutação no gene *BRCA1*.<sup>17</sup>

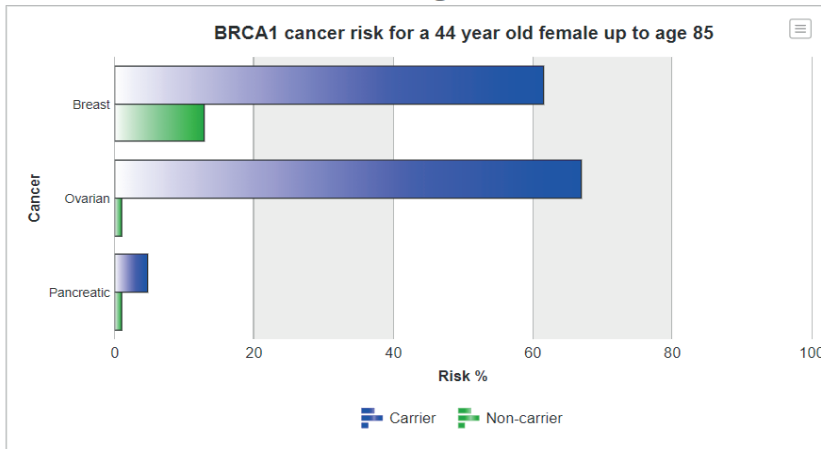


Figura 3: Risco de câncer de mama, de ovário e pancreático por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos.

Fonte: ASK2ME<sup>17</sup>

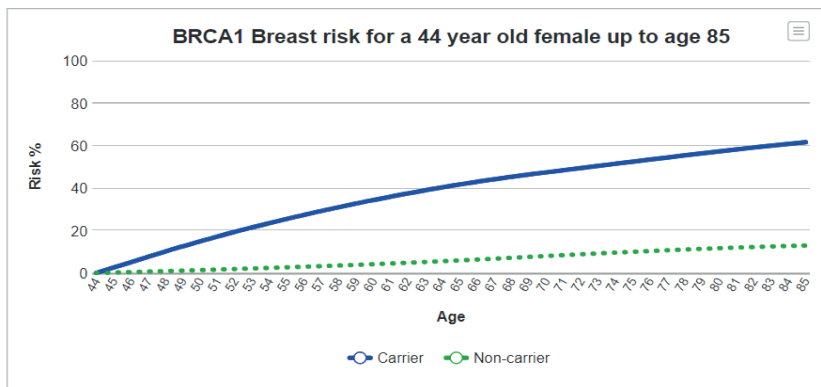


Figura 4: Risco do câncer de mama por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos. O gráfico mostra o resultado para mulheres portadoras (azul) e não portadoras (verde) da mutação.

Fonte: ASK2ME<sup>17</sup>

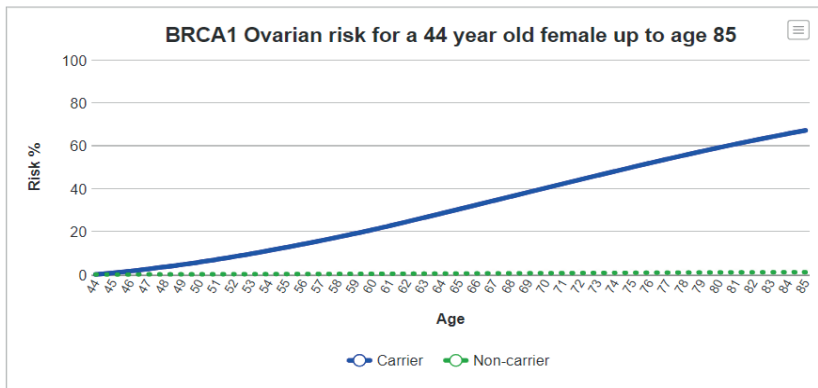


Figura 5: Risco do câncer de ovário por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos. O gráfico mostra o resultado para mulheres portadoras e não portadoras da mutação.

Fonte: ASK2ME<sup>17</sup>

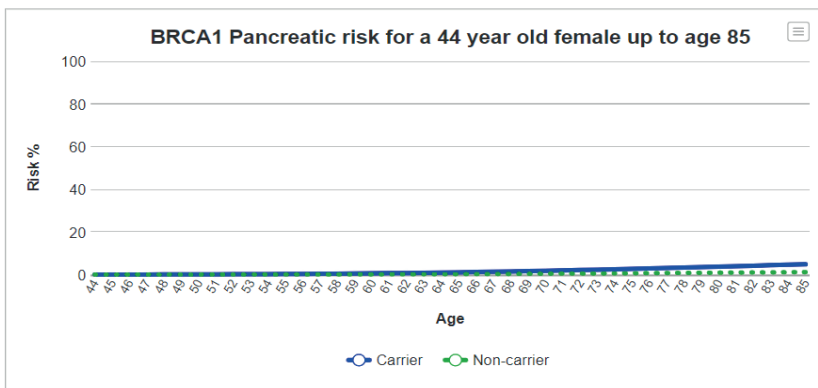


Figura 6: Risco do câncer pancreático por mutação em *BRCA1* para mulheres de 44 a 85 anos. O gráfico mostra o resultado para mulheres portadoras e não portadoras da mutação.

Fonte: ASK2ME<sup>17</sup>

### 3 | RISKASSESSMENTTOOL

O quadro a seguir mostra o valor preditivo positivo para câncer de ovário, de acordo com marcadores de risco individual, como inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. O valor preditivo positivo varia de acordo com o sintoma ou a combinação de sintomas que a paciente apresenta. O sintoma que isolado garante maior valor preditivo positivo é a distensão abdominal (4.3%), sua combinação com a perda de apetite aumenta para acima de 5% (Figura 7).<sup>16</sup>

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

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

Figura 7: Valor preditivo positivo para câncer de ovário para marcadores de risco individual e em combinação. No caso em questão, a paciente possui apenas dor abdominal, com valor preditivo baixo.  
Fonte: *RiskAssessmentTool*.<sup>16</sup>

## DISCUSSÃO

### Aspectos da doença:

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que o câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica maligna mais comum, atrás apenas do carcinoma de colo de útero e do endométrio. No mundo, no ano de 2022, foram diagnosticados quase 314 mil casos de câncer de ovário, com mais de 207 mil mortes por esta enfermidade. De acordo com o INCA estima-se que entre os anos de 2020 e 2022 sejam diagnosticados no Brasil 6.650 novos casos<sup>6</sup>. O câncer de ovário mais comum é o que começa nas suas células epiteliais (85%), ou seja, nas células de revestimento da parte externa dos ovários. Esse tipo de câncer se divide em serosos de alto grau (80%), endometriode, de células claras, mucinosos e seroso de baixo grau. O restante provém de células germinativas (que formam os óvulos) e células estromais (que produzem a maior parte dos hormônios femininos)<sup>7</sup>.

A elevada mortalidade do câncer (CA) de ovário decorre, em parte, da detecção tardia da doença, uma vez que os estágios precoces são muitas vezes assintomáticos, ou apresentam manifestações inespecíficas.<sup>4</sup> Quando diagnosticado precocemente, por outro lado, a sobrevida em cinco anos é superior a 90% e a cirurgia geralmente é o único tratamento necessário. Os fatores de prognóstico, definidos pela correlação com a sobrevida, em geral refletem a extensão da doença (estádio), a biologia intrínseca do tumor (tipo e grau histológico) e a capacidade do paciente tolerar o tratamento para a doença (performance status). Assim como estes fatores pré-tratamento, outros que podem ter impacto na sobrevida incluem o tipo de tratamento recebido (citorredução ótima,

quimioterapia baseada em derivados da platina) e o efeito da terapêutica sobre o tumor (ex. resposta completa) ou sobre a paciente (ex. mielossupressão)<sup>3</sup>. Entre estes fatores de prognóstico, o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia é considerado o mais importante. A sobrevida em cinco anos é de 95% para os casos de tumor localizado no ovário, 72% para os casos com implantação regional e 31% para os casos com tumor disseminado. No entanto, no momento do diagnóstico, 29% dos casos apresentam-se com tumor restrito aos ovários, 6% com tumores disseminados regionalmente e 59% com disseminação à distância.<sup>8</sup>

Atualmente, a identificação de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer é importante, pois alerta para a necessidade de monitorização precoce de pacientes com risco de desenvolver neoplasia. Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, por exemplo, apresentam risco durante a vida de 40-60% e 11-27%, respectivamente, de desenvolver a doença. Na população sem fatores de risco hereditários conhecidos, o risco é em torno de 1,39%<sup>4</sup>.

O quadro clínico das pacientes com câncer de ovário frequentemente se manifesta em estágios avançados. Pode se apresentar de forma aguda, subaguda, e em um menor número dos casos, ser diagnosticado incidentalmente durante um exame ou cirurgia realizados por outro motivo<sup>5</sup>. Na evolução da doença, podem surgir sintomas como dor ou desconforto abdominal, outros distúrbios gastrointestinais e até mesmo geniturinários, os quais passam despercebidos. A intensificação destes sintomas, bem como o aumento do volume abdominal e alterações menstruais fazem com que a paciente procure atendimento médico<sup>4</sup>.

### **Aspectos genéticos:**

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como genes supressores tumorais, os quais estão relacionados aos aspectos centrais do metabolismo celular, tais como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular. O efeito cancerígeno em células germinativas pode aparecer quando os dois genes supressores *BRCA1* e *BRCA2* perderem sua função nos dois alelos, com mutação na linhagem germinativa (herdada), seguida por outro evento que silencie o gene (mutação somática). Quando estes genes perdem sua função, eles não param o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, provocando o efeito carcinogênico<sup>9</sup>.

A mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* conduz ao câncer de mama e de ovário em mulheres com essa mutação hereditária. Mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* possuem até 80% de chance de desenvolver câncer de mama, e até 60% de desenvolver câncer de ovário em sua vida. Para diagnosticar essas mutações depende-se de técnicas moleculares, que estão cada vez mais sofisticadas<sup>9</sup>.

Para cada subtipo de mutação, tem-se características específicas da célula mutante e do tecido que sofre a mutação. Por exemplo, o subtipo de câncer de ovário seroso de alto grau (HGSOC), é uma das mutações comuns e é causado pela alteração do gene *P53* (Figura 8)<sup>10</sup>.

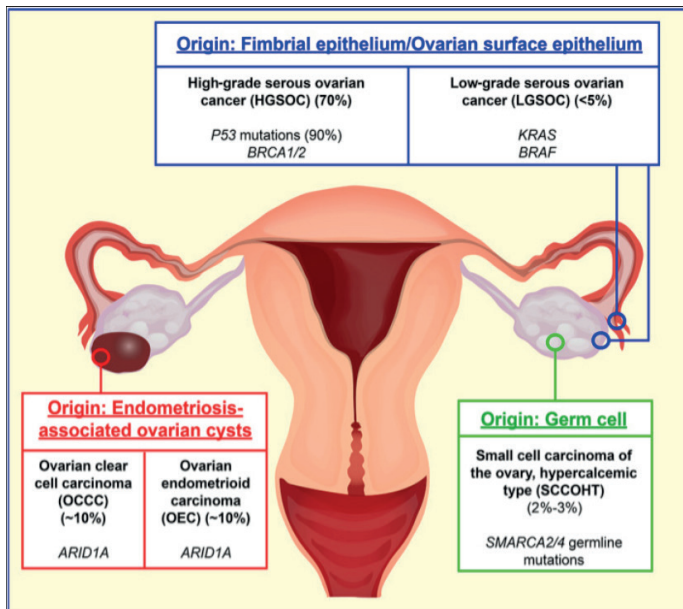


Figura 8: Compreensão atual dos tecidos de origem putativos para os principais subtipos de câncer de ovário e as mutações mais frequentes associadas a cada tipo.

Fonte: Adaptado de Coughlan AY, Testa G.<sup>10</sup>

O projeto Cancer Genome Atlas (TCGA) revelou que 10% dos casos de HGSC avançada estão associados à presença de múltiplas áreas de ganho ou perda cromossômica contendo mais de 30 ampliações de genes estimuladores do crescimento, sendo que a mutação no gene *P53* é uma marca comum desse subtipo.<sup>11</sup>

*BRCA1/2* foram encontrados inativados na análise de dos efetores de reparo e recombinação homóloga, em uma taxa de 20% dos pacientes.<sup>11</sup>

Outro subtipo é o carcinoma seroso de baixo grau (LGSC), que apresenta alterações mutagênicas de uma forma diferente de HGSC o qual, o primeiro subtipo obteve achados de menor expressão de instabilidade cromossômica e menor taxa de proliferação, ao contrário do segundo subtipo, que evidenciou altas taxas desses parâmetros. Ainda, a análise do LGSC evidenciou alterações em *BRAF* e *KRAS*, que ativam vias que aumentam a sobrevivência e proliferação de células tumorais.<sup>12</sup>

### Prevenção e tratamento:

O tratamento do câncer de ovário pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estágio da neoplasia e da diferenciação tumoral. Nos casos de potencial curativo, com doença virtualmente ressecável, a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante à intervenção cirúrgica<sup>13</sup>. As



diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para tratamento do CA de ovário incluem uma combinação de medidas preventivas e terapêuticas, dentre as quais estão<sup>15</sup>:

- Cirurgia: todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais as pacientes são candidatas à cirurgia citorrredutora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado. Cerca de 75% das mulheres são diagnosticadas com doença de estágio avançado, estágio IIIC ou IV. O tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia - ou mesmo quimioterapia pré-operatória (prévia ou neoadjuvante) - tem sido a conduta para essas mulheres<sup>13</sup>. Pacientes com mutação *BRCA1* ou *BRCA2* podem reduzir o risco de câncer de ovário fazendo ooforectomia profilática (remoção cirúrgica dos ovários), que também pode diminuir o risco de câncer de mama<sup>14</sup>.
- Obtenção do diagnóstico anátomo-patológico: o diagnóstico patológico deve ser obtido antes do início do tratamento para confirmar a existência de uma doença maligna, identificar o local de origem e planejar o tratamento adequado<sup>13</sup>.
- Quimioterapia prévia (neoadjuvante): nos casos em que não é possível proceder-se a uma cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente limitante, seja pela presença de ascite volumosa ou em razão de extensão tumoral maciça, indica-se a quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, no caso de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Ou seja, o número mínimo total é de seis ciclos de quimioterapia prévia e adjuvante no caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância. A taxa de resposta à quimioterapia de primeira linha é de cerca de 80%, podendo este tratamento auxiliar na busca da citorredução máxima, um dos fatores mais importantes no sucesso terapêutico<sup>13</sup>.
- Quimioterapia adjuvante: composto de platina associada a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução<sup>13</sup>.
- Terapia endócrina: a terapia endócrina é uma opção em pacientes com doença em progressão e oligossintomáticas<sup>13</sup>.

## CONCLUSÃO

Este relato de caso reforça a importância de se realizar estudos clínicos e genéticos em indivíduos com predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. A paciente R.J. apresentou alguns fatores que alertam para um possível desenvolvimento de um câncer ao longo de sua vida, como tabagismo, dor abdominal em região hipogástrica, perda

ponderal de peso, sangramento de escape, um histórico familiar de doenças relacionadas geneticamente e, por fim, a identificação da mutação em *BRCA1*. É possível identificar, através dos resultados obtidos pela plataforma Qcancer, que o risco de desenvolver qualquer câncer é de 22,35%, sendo que o câncer de ovário é 7,83%. Além disso, os resultados de ASK2ME, mostram uma chance significativa e crescente ao decorrer da idade de desenvolver câncer de ovário e de mama. Além disso, alguns fatores na história da doença atual dessa paciente, como a distensão abdominal e a perda de apetite juntas demonstram valores preditivos positivos acima de 5% para câncer de ovário. Logo, o aconselhamento genético é de suma importância para essa paciente de modo a definir uma conduta diagnóstica e, caso positivo, uma conduta de tratamento, de modo a diminuir as chances de um desenvolvimento de um tumor agressivo e aumentar a possibilidade de sobrevida.

Além disso, a avaliação genética também permite que o paciente e sua família estejam mais informados sobre a possibilidade de desenvolvimento de outras neoplasias hereditárias, facilitando a tomada de decisões quanto à prevenção e tratamento. Em suma, este relato enfatiza a importância da realização de estudos clínicos e genéticos em pacientes com predisposição ao desenvolvimento do câncer, como nos casos das mutações do *BRCA1* e *BRCA2*, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes e de suas famílias.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. What is Ovarian Cancer | Ovarian Tumors and Cysts [Internet]. Cancer.org. 2018 [citado em 3 de setembro de 2023]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/what-is-ovarian-cancer.html>
2. De Oliveira KM, De Oliveira MM, Araujo RS. Câncer de ovário e detecção precoce: revisão bibliográfica da literatura. Rev Cient FacMais. 2016;7(3). [citado em 3 de setembro de 2023] Disponível em: <https://revistacientifica.facmais.com.br/wp-content/uploads/2017/01/Artigo-05-C%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio-e-detec%C3%A7%C3%A3o-precoce-revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-da-literatura.pdf>. Acessado em 3 de setembro de 2023.

3. Santos MAP dos, Fernandes FCG de M, Santos EG de O, Bezerra de Souza DL, Barbosa IR. Tendências de Incidência e Mortalidade por Câncer de Ovário nos Países da América Latina. *Rev Bras Cancerol*. 2020;66(4 [citado em 3 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/813/766>. Acessado em 3 de setembro de 2023.
4. Machado CC, Brandão CA, Rosa KM, Lemieszek MB, Anschau F. Câncer de ovário / Ovarian cancer. *Acta méd. (Porto Alegre)*. 2017;38(7). [cited 2023 Sep 3] Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb\\_rev.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf). Acessado em 3 de setembro de 2023.
5. Câncer de ovário [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2023 [Acessado em 23 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>
6. CÂNCER DE OVÁRIO [Internet]. citado em 3 de setembro de 2023] Available from: [http://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/10/20221010\\_Boletim-2022\\_outubro2.pdf](http://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/10/20221010_Boletim-2022_outubro2.pdf)
7. A.C.Camargo Cancer Center. Especializado em Vida [Internet]. [citado em 5 de setembro de 2023] Available from: [https://accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/cartilha\\_cancerdeovario.pdf](https://accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/cartilha_cancerdeovario.pdf)
8. Correia Machado C, Brandão C, Murieli Da Rosa K, Lemieszek M, Fernando. Câncer de Ovário Ovarian Cancer [Internet]. [citado em 5 de setembro de 2023] Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb\\_rev.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf)
9. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura [Internet]. *Revista RBAC*. [citado em 5 de setembro de 2023] Available from: <https://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>
10. Coughlan AY, Testa G. Exploiting epigenetic dependencies in ovarian cancer therapy. *Int J Cancer*. 2021 Nov 15;149(10):1732-1743. doi: 10.1002/ijc.33727. Epub 2021 Aug 6. [cited 2023 Sep 5] PMID: 34213777; PMCID: PMC9292863
11. Krzystyniak J, Ceppi L, Dizon DS, Birrer MJ. Epithelial ovarian cancer: the molecular genetics of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27 Suppl 1(Suppl 1):i4-i10. doi: 10.1093/annonc/mdw083. PMID: 27141069; PMCID: PMC4852274
12. Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L, Chiva LM, Gershenson DM, Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):279-85. citado em 5 de setembro de 2023] doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.029. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22555104
13. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário [Internet]. Relatório de Recomendação. 2019 Jan 01:25-34. citado em 5 de setembro de 2023] Available from: [https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio\\_DDT\\_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario\\_2019.pdf](https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio_DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf)
14. Oncoguia I. Mutação BRCA1 ou BRCA2 e aumento do risco de câncer de mama e câncer de ovário [Internet]. [citado em 5 de setembro de 2023] Instituto Oncoguia. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/risco-de-cancer/13922/1227/>
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients: Ovarian Cancer. 2021
16. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [citado em 10 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.

17. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>

18. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator [citado em 30 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>

19. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com>

# CÂNCER DE OVÁRIO: ESTUDO DA SÍNDROME, SUA PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO APLICADOS A UM CASO CLÍNICO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Helena Napoli da Cunha**

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

### **Emanuelly Victória Andrade Fonseca**

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

### **Gabryella Haddad Torres**

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

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íuri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O Câncer de Ovário é o segundo câncer mais prevalente no Brasil, uma doença que começa silenciosamente e demora a ser detectada.

**RELATO DE CASO:** Mulher, 38 anos, etilista, refere dor abdominal, mudança no hábito intestinal, e alteração do sono. História familiar de câncer de mama e câncer de ovário. Mutações em *BRCA1*.

**RESULTADOS:** Paciente apresenta chance de 38.5% de apresentar câncer de ovário (QCancer).

**DISCUSSÃO:** Portadores de mutações em *BRCA 1* ou *2* possuem maior incidência de câncer de mama-ovário comparados à população. Esse fator somado aos sintomas e história familiar da paciente sugerem um câncer de ovário não diagnosticado. A prevenção mais comum é a salpingooforectomia.

**CONCLUSÃO:** A mutação em *BRCA1* é determinante no desenvolvimento da doença, mas também são determinantes na evolução do caso os aspectos sociais e familiares.

**PALAVRAS-CHAVE:** *BRCA1* 1. Câncer de Ovário 2. Neoplasias Ovarianas 3. Síndrome de Câncer de Mama e Ovários Hereditários 4.

## OVARIAN CANCER: STUDY OF THE SYNDROME, ITS PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT APPLIED TO A CLINICAL CASE

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Ovarian Cancer is the second most prevalent cancer in Brazil, a disease that begins silently and is late diagnosed. **CASE REPORT:** Female, 38 years old, alcoholic, complains of abdominal pain, change in bowel habits, and sleep disturbance. Family history of breast and ovarian cancer. *BRCA1* mutation. **RESULTS:** The patient has a 38.5% chance of having ovarian cancer (QCancer). **DISCUSSION:** Carriers of mutations in *BRCA* 1 or 2 have a higher incidence of breast-ovarian cancer compared to the general population. This factor, added to the patient's symptoms and family history, suggests non-acquired breast cancer. The most common prevention is salpingo-oophorectomy. **CONCLUSION:** The *BRCA1* mutation is determinant in the development of the disease, but social and family aspects are also determinant in the evolution of the case.

**KEYWORDS:** *BRCA1* 1. Ovarian Cancer 2. Ovarian Neoplasms 3. Hereditary Breast and Ovary Cancer Syndrome 4.

### INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. O número estimado de novos casos de câncer de ovário no Brasil no ano de 2023 é de 7.310 casos, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram, em 2020, 3.920 óbitos por câncer de ovário, equivalente a 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres. A quase totalidade das neoplasias ovarianas (95%) é derivada das células epiteliais, o restante provém de células germinativas e células estromais.<sup>1</sup> Os sinais iniciais são inespecíficos e muitas vezes passam despercebidos, por isso a doença avança sem causar alarme à mulher, sendo detectada na maioria das vezes tardiamente. Sinais e sintomas ligados a estágios mais avançados da doença são ascite, massa abdominal ou pélvica, distensão abdominal persistente, perda de apetite e peso, dor pélvica ou abdominal, mudança de hábitos intestinais e/ou urinários. O câncer de ovário detectado tardiamente apresenta pior prognóstico e por isso os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas, além dos fatores de risco como idade, histórico familiar, fatores genéticos, sobrepeso e fatores reprodutivos e hormonais. Nesse cenário, o Aconselhamento Genético (AG) é um recurso valioso para o diagnóstico precoce de mulheres que possuam diversos casos de câncer na família ou apresentem fatores de risco.<sup>2</sup> Neste trabalho, expõe-se um caso clínico em que a predisposição genética para o Câncer de Ovário pode ser explorada, observando-se a aplicabilidade do AG para casos semelhantes.

### RELATO DE CASO

M.V., mulher, 38 anos, branca, medindo 1,66 metros e pesando 72 kg. Relata menarca aos 16 anos, primeira paridade aos 24 anos, parto cesárea, e ciclo menstrual

irregular. Relata etilismo, ingerindo cerca de 2 doses de cachaça por dia há 5 anos. Nega tabagismo. Relata já ter tido pólipos endometriais, identificados em ultrassonografia (US) e retirada de nódulo na mama direita aos 35 anos. Relata perda de apetite, dor abdominal em região hipogástrica, mudança no hábito intestinal, fadiga e alteração do ciclo sono-vigília. Em uso de anticoncepcional oral desde os 34 anos, sem regularização do fluxo menstrual. Relata que sua avó paterna, já falecida, foi diagnosticada com câncer de mama unilateral invasivo aos 56 anos. Mãe, 63 anos, foi diagnosticada com câncer gástrico aos 44 anos. Irmã de 35 anos com diagnóstico de câncer de ovário aos 33 anos. Paciente relata consulta de AG, com teste positivo para mutação em *BRCA1*.

## RESULTADOS

No intuito de investigar o caso clínico em questão, utilizamos ferramentas digitais para calcular parâmetros como o risco do desenvolvimento de câncer de ovário

### 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 seus fatores de risco e sintomas atuais. Os dados do paciente considerados pela ferramenta foram: etilismo; história familiar de câncer gastrointestinal, de câncer de ovário e de câncer de mama; pólipos endometrial; perda de apetite; dor e distensão abdominal; ciclo menstrual irregular; nódulo na mama; mudança do hábito intestinal. A partir disso, o risco calculado para a paciente ter qualquer câncer não especificado é de 43.55%. Os riscos para a paciente ter câncer de ovário e câncer de mama foram, respectivamente, 38.5% e 3.25%. Foram calculados os riscos para outros tipos de neoplasias malignas, especificadas na (Figura 1).<sup>3</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		56.45%
Any cancer		43.55%
	ovarian	38.5%
	breast	3.25%
	other	1.19%
	colorectal	0.36%
	cervical	0.1%
	pancreatic	0.05%
	blood	0.04%
	uterine	0.04%
	gastro-oesophageal	0.01%
	renal tract	0.01%
	lung	0%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 43.55% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 38.5% para câncer de ovário, 3.25% 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 56.45% de não haver câncer.

Fonte: *QCancer*.<sup>3</sup>

## 2 | FERRAMENTA “RISK ASSESSMENT TOOLS”

A *Risk Assessment Tools* é baseada no uso de algoritmos que estimam o risco de um paciente ter um câncer não diagnosticado, expresso como um valor preditivo positivo (PPV) dos seus atuais sintomas. Na (Figura 2) estão demonstrados os PPV de Câncer de Ovário para marcadores de risco individuais ou para pares de marcadores de risco combinados, sendo eles: inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. O maior valor preditivo positivo (PPV>5%) é a combinação dos marcadores de risco de distensão abdominal e de perda de apetite combinados, ambos apresentados pela paciente em questão no relato de caso.<sup>4</sup>



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

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

Figura 2. Demonstra-se na tabela os PPV para cada marcador de risco (inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal) e para marcadores de risco combinados em pares.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.<sup>4</sup>

O Câncer de Mama é o segundo tipo de câncer mais provável da paciente possuir de acordo com o *QCancer*, mas não será analisado utilizando a *Risk Assessment Tools*, uma vez que a análise da ferramenta não inclui a faixa etária da paciente em questão.<sup>4</sup>

### 3 | 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 sua mutação em *BRCA1*. Para a paciente, o cálculo de risco demonstrado na (Figura 3) mostra uma chance de 65.67% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 67.56% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 4.84% 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 *BRCA1* cresce largamente à medida que a mulher envelhece, enquanto que para não portadoras da mutação, o risco é quase zero durante todo o período considerado (dos 38 aos 85 anos) (Figura 4).<sup>5</sup>

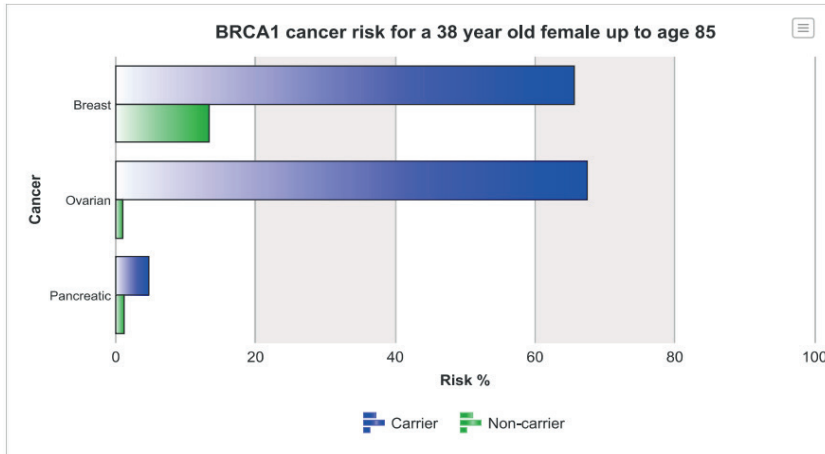


Figura 3. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora.

Fonte:ASK2ME.<sup>5</sup>

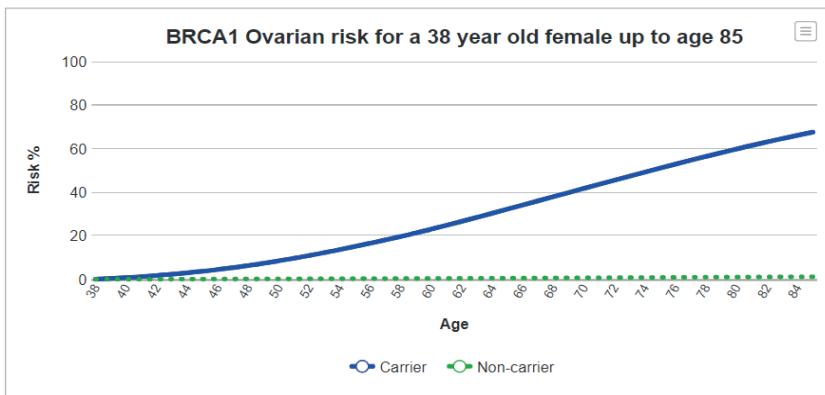


Figura 4. O risco de desenvolvimento de câncer de ovário aumenta com a idade em portadoras de mutação em *BRCA1*.

Fonte: ASK2ME.<sup>5</sup>

#### 4 | FERRAMENTA “IBIS”

O programa *IBIS* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de ovário considerando que a paciente é uma mulher de 38 anos, que passou pela menarca aos 16 anos, em perimenopausa, com mutação em *BRCA 1* e com o histórico familiar de câncer de ovário, de mama e de estômago (Figura 5). Os riscos obtidos foram de 12.6% em 10 anos e de 45.7% durante toda a vida, enquanto que para a população geral o risco em 10 anos é de 1.4% e de 13% durante toda a vida (Figura 6).<sup>6</sup>

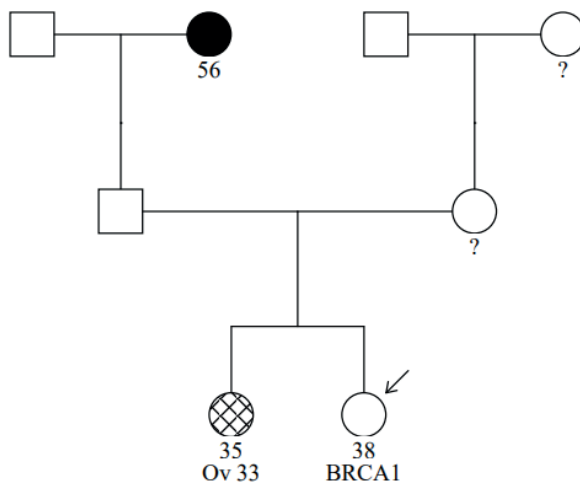


Figura 5: Heredograma da paciente. Avó paterna, falecida, com diagnóstico de câncer de mama unilateral invasivo aos 56 anos (símbolo preto). Mãe, 63 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 44 anos. Irmã de 35 anos com diagnóstico de câncer de ovário aos 33 anos (símbolo quadriculado).

Fonte: IBIS.<sup>6</sup>

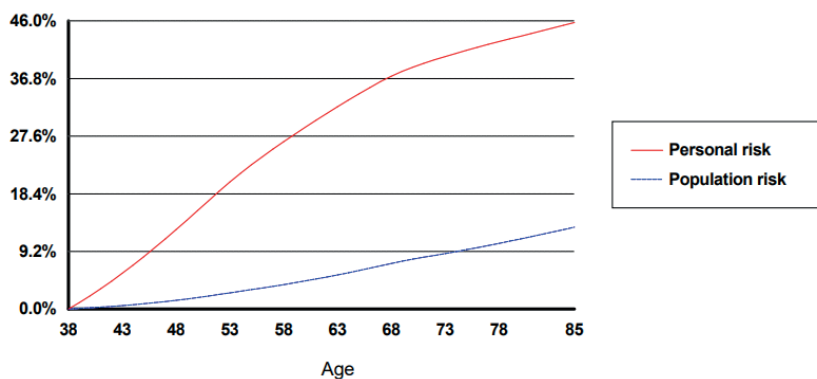


Figura 6. Risco de desenvolvimento de câncer de ovário durante a vida da paciente (45.7%) comparado com o risco da população geral (13%).

Fonte: IBIS.<sup>6</sup>

## DISCUSSÃO

### Aspectos Gerais

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovários Hereditário (SCMOH) consiste em uma síndrome que engloba duas neoplasias malignas que são o câncer de mama e o câncer de ovário, podendo ser unilaterais ou bilaterais. Essa síndrome afeta homens e mulheres de maneira desigual, sendo as mulheres as mais afetadas. Estimativas mostram que 5% dos cânceres de mama e 10% dos cânceres de ovário possuem mutações germinativas em

genes de alta penetrância com fenótipo associado à SCMOH. A herança apresenta padrão autossômico dominante e a penetrância chega a 85% para o desenvolvimento de câncer de mama e 40% para o de câncer de ovário. Portanto, comumente as famílias afetadas apresentam múltiplos casos de câncer, com expressões variadas no que tange à idade de desenvolvimento e aos tipos de tumores. O AG torna-se uma ferramenta fundamental para avaliação do risco de câncer, riscos de transmissão dos genes envolvidos para descendentes e para orientação de medidas preventivas e terapêuticas. Isso se faz especialmente importante considerando as manifestações diversas da mesma síndrome hereditária dentro da família, pois o oncogeneticista é capaz de abranger as individualidades de cada paciente.<sup>8</sup>

Ao realizar a análise do relato de caso, tem-se que a paciente apresenta sintomas abdominais, relata ter tido pólipos endometriais e nódulos na mama direita, além de um histórico com rica informação de cânceres na família. E, em decorrência desses fatores, levanta-se suspeita de que ela possua maior probabilidade de ter ou de desenvolver câncer de mama ou de ovário.

### **Câncer de Mama**

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente na população feminina mundial, tendo em 2020 surgido 2.3 milhões de novos casos confirmados e 627 mil mortes no mundo. No Brasil, estima-se que 66 mil casos de câncer de mama foram diagnosticados em 2021. Essa doença raramente acomete homens, representando somente 1% dos casos relatados. A causa dessa doença é multifatorial. Desse modo, diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver o câncer de mama, como a idade, os fatores endócrinos, a história reprodutiva, o comportamento do indivíduo, o ambiente em que está inserido e os fatores genéticos.<sup>8</sup> Embora a grande maioria dos casos ocorra de forma esporádica, 5 a 10% dos cânceres de mama têm como causa um fator hereditário, em sua maioria ligados a mutações nos genes *BRCA 1 e 2*.<sup>7</sup>

A paciente do caso abordado apresentou nódulos na mama direita que foram retirados aos 35 anos e possui familiares, como sua avó paterna (parente de 2° grau) que foi diagnosticada com câncer de mama unilateral aos 56 anos. Diante disso, suspeita-se de que a paciente pode ter maior risco de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral.

### **Câncer de Ovário**

O câncer de ovário é o nono mais incidente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 3,60% de todos os cânceres femininos em 2020.<sup>1</sup> Nesse contexto, a doença se caracteriza por ser silenciosa e ter uma alta taxa de mortalidade, uma vez que é responsável por 4,2% da mortalidade por câncer entre as mulheres.<sup>9</sup> Sabe-se que o risco de desenvolvimento do câncer de ovário é maior para um paciente que tenha histórico

familiar de câncer de mama ou ovário. Entretanto, apenas 10% dos cânceres de ovário são de causa genética.<sup>8</sup>

Alguns fatores que podem desencadear essa doença são a susceptibilidade genética, a infertilidade, as doenças infecciosas genitourinárias, presença de histórico prévio ou familiar de neoplasias relacionadas ao câncer de ovário, de mama ou câncer colorretal, e hábitos de vida, como a obesidade, menopausa, etilismo e tabagismo.<sup>10</sup>

Na fase inicial, os sintomas costumam ser inespecíficos, tais como: náuseas, distensão abdominal, dor pélvica ou abdominal, dificuldade para comer ou sensação rápida de plenitude e alterações na frequência ou urgência miccional.<sup>2</sup>

A paciente em questão apresenta quadro de dores abdominais em região hipogástrica, perda de apetite, ciclo menstrual irregular, mudanças no hábito intestinal, fadiga e alterações no sono. Em adição aos sintomas, o histórico familiar de câncer de mama, câncer de ovário e câncer gástrico levanta suspeitas para um câncer de ovário não-diagnosticado. De acordo com a Figura 1, obtida com ferramenta “*QCancer*”, existe um risco de 38.5% para câncer de ovário. E, a partir da Figura 3, feita através da ferramenta “*ASK2ME*”, há um risco de 65.67% da paciente desenvolver câncer de mama até os 85 anos e 67.56% de desenvolver câncer de ovário até os 85 anos.<sup>3,5</sup>

### **Rastreamento de Família de Alto Risco**

É de suma importância a avaliação do contexto familiar em busca da existência de outros casos da doença ou de outros cânceres que podem estar relacionados, uma vez que o câncer de mama hereditário tende a constar com outros casos da doença na história familiar, sendo eles:<sup>7</sup>

1. Ter pelo menos dois parentes de primeiro grau com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama;
2. Ter parentes afetados em duas gerações sucessivas;
3. Fenômeno da antecipação, ou seja, o 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 parentes com diagnóstico de mutação no *BRCA1* ou *BRCA2*;
9. Descendência de judeus Ashkenazi com história de câncer de mama/ovário.

A prevalência da presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* gira em torno de 0,11 a 0,12% na população em geral. Em contrapartida, essa taxa aumenta para 12,8 a 16% em famílias de alto risco. Nesses casos, é fortemente recomendado fazer o AG familiar.

Primeiramente, o teste será feito no paciente afetado pelo câncer de mama ou ovário (probando). Caso haja indicação de mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* é importante que os demais parentes façam o teste genético. No entanto, somente o geneticista pode solicitar tais exames, a fim de que sejam garantidas as coberturas pelos planos de saúde regulamentados pela Agência Nacional de Saúde (ANS).<sup>7</sup>

Com base nesses aspectos, no caso em tela, a paciente possui indicativos de que possa ter a Síndrome de Câncer de Mama e Ovários hereditário, uma vez que sua avó paterna teve diagnóstico de câncer de mama unilateral invasivo aos 56 anos, além da Irmã ter sido diagnosticada com câncer de ovário aos 33 anos. Além de ter testado positivo para mutação no *BRCA1*.

Assim, o processo de AG deve cursar com a entrevista do probando, de forma a esclarecer todas as dúvidas e medos da paciente, firmando o compromisso de sigilo médico-paciente e dando ênfase à necessidade do acompanhamento familiar. É preciso realizar os testes genéticos não só do paciente afetado, mas de toda a rede familiar direta, com vistas a rastrear possíveis portadores de mutações genéticas para os cânceres de mama, de ovários, de estômago, de pâncreas, entre outros. Pode ser válido o AG para avaliação das chances de ter filhos portadores dos mesmos genes mutados e as possíveis consequências dessa escolha, sempre respeitando a autonomia e a vontade do sujeito.<sup>7</sup>

### **Genética da Síndrome de Câncer de Mama e de Ovários Hereditário**

Existem dois tipos de genes responsáveis por controlar a apoptose: proto-oncogenes, que estimulam o crescimento celular, e genes supressores tumorais, que são capazes de interromper a multiplicação das células. Os oncogenes, genes criados a partir de mutações nos proto-oncogenes ou supressores tumorais, permitem que as células cancerosas realizem um crescimento celular autônomo, logo não há necessidade de sinais que induzem seu crescimento.<sup>11</sup>

Existem vários genes correlacionados com a SCMOH, sendo os principais o *BRCA1* (Breast Cancer 1, o qual favorece o aparecimento do câncer de mama e de ovário) e o *BRCA2* (Breast Cancer 2, relacionado ao câncer de mama, tanto na mulher quanto no homem) responsáveis por cerca de 90% dos casos diagnosticados. Os genes *BRCA 1* e *2* são genes supressores tumorais que codificam proteínas que executam reparos no DNA e manutenção da integridade do genoma humano.<sup>7</sup>

O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17 e sua ação supressora consiste na codificação de uma fosfoproteína nuclear, a qual desempenha um papel na manutenção da estabilidade genômica. Esse gene é expresso quando há uma instabilidade genômica mediada por estrogênio, a fim de regular o ciclo celular e reparar o DNA por recombinação homóloga, por excisão de nucleotídeos.<sup>12</sup>

O *BRCA2* se encontra no braço curto do cromossomo 13 e é um supressor tumoral

que age na manutenção da estabilidade do genoma, atuando especificamente na via de recombinação homóloga para reparo do DNA de fita dupla. O *BRCA2* desempenha seu papel através da interação com a proteína RAD51 para reparar as quebras na dupla fita de DNA.<sup>12</sup>

Estudos demonstram que portadores de mutações do tipo deleção em regiões dos genes *BRCA1* ou *BRCA2* possuem maior incidência de câncer de mama-ovário em relação à população. O risco cumulativo de mulheres com até 70 anos para desenvolver câncer de mama está estimado entre 50% a 75% para as portadoras de *BRCA1* e da ordem de 33-54% nas portadoras de *BRCA2*. Por outro lado, para o câncer de ovário, estima-se, respectivamente, 22 a 51% e 4 a 21% de risco.<sup>7</sup>

Alguns outros genes que podem estar relacionados ao desenvolvimento do câncer mama-ovário mas que possuem frequência menor que 1% na população são: *PTEN*, *STK11*, *TP53*, *CHEK2*, *ATM*, *NBS1*, *RAD51*, *BRIP1* e *PALB2*.<sup>13</sup>

### **Diagnóstico Molecular**

O diagnóstico do câncer de ovário ocorre principalmente por meio de exames como ultrassonografia transvaginal e dosagem sérica de CA-125. Também pode-se utilizar a ressonância magnética e a tomografia computadorizada de abdome e pelve para a detecção inicial, confirmando a doença, local do tumor, tamanho e metástase. Haja vista a incerteza sobre quais são os métodos mais precisos para a detecção do câncer de mama ou de ovários, é comum referenciar vários tipos de exames, que variam na melhor capacidade de sensibilidade ou de especificidade.<sup>17</sup>

Um dos testes genéticos consiste em avaliar a presença de mutações nos receptores de estrogênio, nos receptores de progesterona e no gene que codifica a proteína HER2. Nesse sentido, os indivíduos portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, 90% dos casos são caracterizados como “triplo-negativo”, ou seja, existe uma deficiência nos três receptores celulares, como: receptor de estrógeno (ER), de progesterona (PR) e de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2).<sup>12</sup>

Entre os testes validados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) – órgão institucional norte-americano responsável pela liberação e fiscalização, equivalente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil – somente o *Oncotype DX*® e o *MammaPrint* estão liberados para a rotina clínica. Os demais são complementares e realizados por um consenso entre paciente e médico.<sup>16</sup>

O aspecto comum a todos esses testes moleculares é que são painéis genéticos de pesquisa por possíveis mutações, no genoma do paciente, nos principais oncogenes da SCMOH, como o *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *STK11*, *HER2*, entre outros. Vale destacar que tais mutações têm característica acumulativa de risco em desenvolver o câncer de mama-ovário.<sup>16</sup>

Critérios gerais para realização dos testes genéticos compreendem cenários como

o probando ter um parente que possui uma variante patogênica/provavelmente patogênica em um gene de suscetibilidade ao câncer. Outro critério consiste em histórico pessoal de câncer epitelial de ovário (incluindo câncer das tubas de falópio ou câncer peritoneal) em qualquer idade. Além disso, o probando pode não ser afetado, mas pode possuir história familiar de câncer, com uma parente de primeiro ou segundo grau que tenha câncer epitelial de ovário (incluindo câncer das tubas de falópio ou câncer peritoneal). Ou ainda, o probando pode não preencher os critérios anteriores, mas ter probabilidade maior que 5% de possuir uma variante patogênica de *BRCA1/2*, de acordo com modelos probabilísticos.<sup>14</sup>

No caso da paciente, foi feito o teste genético para mutação no gene *BRCA1*, que acusou positivo para mutações. Os gráficos 1 e 2 da ferramenta “ASK2ME” apontam que mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA1* têm chances muito elevadas de desenvolvimento do câncer de ovário (65%) em comparação com não-portadoras da mutação (5% de chances) até os 85 anos de idade.<sup>5</sup>

### **Tratamento e Prevenção**

A prevenção mais comum para pacientes que tenham teste positivo para mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* é a realização da salpingooforectomia redutora de risco e a mastectomia bilateral. A efetividade da salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) em portadores de variantes patogênicas de *BRCA1/2* já foi explorada em uma série de estudos, chegando a demonstrar aproximadamente 80% de redução de risco para câncer de ovário e de tubas uterinas após a realização da cirurgia. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam a SORR para pacientes de 35 a 40 anos portadoras de variante patogênica do *BRCA1*. Uma vez que o câncer de ovário tende a surgir mais tarde em portadores de variantes patogênicas de *BRCA2*, a SORR é em geral indicada na faixa dos 40 a 45 anos. Estudos mostram que a mastectomia bilateral profilática reduz o risco de câncer de mama, entretanto as diretrizes do NCCN indicam que a realização da cirurgia deve ser avaliada caso-a-caso. Isso porque o AG deve discutir o risco associado à cirurgia, opções de reconstrução de mama, manejo da menopausa, histórico familiar, qualidade de vida e aspectos psicossociais envolvidos.<sup>14</sup>

A recomendação atual do NCCN para mulheres com mutação deletéria e que não se submeteram à cirurgia é que realizem ecografia transvaginal e a dosagem do Ca 125 a cada 6 a 12 meses a partir dos 35 anos, ou que iniciem o rastreamento 10 anos antes da idade do parente mais jovem afetado.<sup>14</sup>

O estadiamento do Câncer de Ovário é graduado de acordo com a gravidade e é fundamental para orientar a conduta cirúrgica e quimioterápica: Estágio I: o câncer está limitado ao ovário ou ovários; Estágio IA: o câncer está em um ovário; Estágio IB: o câncer está nos dois ovários; Estágio IC: o câncer está em um ou ambos os ovários, mas também na superfície do ovário, ou no fluido abdominal ou uma cápsula com fluido se rompeu; Estágio II: o câncer está em um ou ambos os ovários e se espalhou para outras partes



da pelve; Estágio IIA: o câncer atingiu o útero, as trompas de falópio ou ambos; Estágio IIB: o câncer atingiu a bexiga, o reto ou o cólon; Estágio III: o câncer está em um ou ambos os ovários, se disseminou pelos gânglios linfáticos próximos ou para outros órgãos abdominais, exceto para o fígado; Estágio IIIA: o câncer se espalhou pelo revestimento do abdome, não pode ser visto ou atingiu os gânglios linfáticos; Estágio IIIB: o câncer se espalhou pelo abdome e é visível (mas tem menos de 2 cm); Estágio IIIC: o câncer se espalhou pelo abdome e é visível (tem mais de 2 cm); Estágio IV: o câncer atingiu o pulmão, fígado ou outros órgãos distantes.<sup>2</sup>

O tratamento primário para pacientes que desejam ser mães e possuem câncer de ovário em Estágio IA é a salpingo-ooforectomia unilateral e para aquelas em Estágio IB é a salpingo-ooforectomia bilateral. Para pacientes que não desejam ser mães, têm câncer ovariano de estágios IA-IV e são candidatas à cirurgia com boa probabilidade de citorredução ótima, o tratamento indicado é histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral e citorredução tumoral. Para as mulheres que não são candidatas à cirurgia ou têm baixa probabilidade de ter citorredução ótima, o tratamento indicado consiste em terapia neoadjuvante. A depender da resposta dessas pacientes, com melhora ou estabilização da doença, o tratamento cirúrgico pode se tornar viável. Entretanto, para aquelas em que o câncer progredir a despeito da terapia, o NCCN encoraja, além de terapias para recorrência e cuidados paliativos, a participação em ensaios clínicos.<sup>2</sup>

Quimioterapia é recomendada após a cirurgia para todos os cânceres de ovário de estágios II a IV recém-diagnosticados e para a maioria dos cânceres de ovário de estágio I recém-diagnosticados. Substâncias baseadas em platina como Cisplatina, Oxaliplatina e mais comumente Carboplatina são recomendadas para quimioterapia do câncer de ovário. Os fármacos de platina são frequentemente associados com Taxano, como Paclitaxel e Docetaxel, para o tratamento quimioterápico, sendo a combinação de Paclitaxel com Carboplatina a opção preferida para qualquer estadiamento. Há ainda a possibilidade de adicionar Bevacizumab (Avastin) a alguns esquemas terapêuticos, especialmente para cânceres ovarianos de estágios II, III e IV.<sup>15</sup>

### **Aspectos Psicossociais**

O indivíduo, uma vez que inicia o processo do AG para investigação do risco de desenvolvimento do câncer nele e em sua família, está submetido a um intenso estresse emocional causado pelos seus medos e seu sofrimento.<sup>18</sup> Estudos mostram que os pacientes envolvidos com o AG apresentam níveis elevados de ansiedade e de sintomas depressivos e, ainda, que seus parentes, passando pela avaliação do risco familiar, também manifestam quadros ansiosos ligados ao medo dos procedimentos oncológicos de prevenção e de tratamento.<sup>19</sup>

Dessa forma, tem-se que o AG do paciente e do seu núcleo familiar causa um

impacto psicológico que pode modificar bruscamente o funcionamento social do grupo e sua percepção sobre a vida. À luz dessa conjuntura, deve-se analisar as possibilidades de melhora do acolhimento aos pacientes no contexto do AG, considerando um atendimento integral com suporte psicológico que os auxilie nas tomadas de decisões, promova a comunicação entre os familiares e o manejo da saúde mental.<sup>19</sup>

Portanto, é fundamental que o profissional que atue no AG compreenda a percepção dos pacientes em relação ao risco de desenvolvimento de câncer, suas preocupações, sintomas de ansiedade e depressão, bem como busque entender as dinâmicas familiares e as crenças envolvidas no contexto de saúde e doença (particularmente na avaliação do risco de câncer). Garantir que as necessidades individuais sejam abordadas com humanidade assegura a orientação adequada da família e a auxilia a enfrentar as tomadas de decisões. Essa conduta desempenha um papel essencial na eficácia do AG, uma vez que gera adesão da família ao planejamento recomendado.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

Diante da complexidade e da importância da SCMOH, torna-se evidente a necessidade de uma abordagem integrativa e atenta a diversos aspectos médicos e emocionais. A análise detalhada das características clínicas da paciente, seu histórico familiar e os fatores genéticos envolvidos podem revelar quadros suspeitos de câncer e ser determinante no diagnóstico precoce e prognóstico.

A detecção precoce e a estratificação de risco por meio de testes genéticos, como o realizado para a mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são ferramentas fundamentais para a identificação de indivíduos com alta probabilidade de desenvolver esses tipos de câncer. Essas informações não apenas guiam ações preventivas e de tratamento, mas também proporcionam uma visão mais clara dos riscos envolvidos.

O acompanhamento médico, incluindo exames de rastreamento e AG, é crucial para ajudar a paciente e a sua família a tomar decisões informadas sobre o tratamento e as medidas preventivas mais adequadas. Além disso, é essencial reconhecer o impacto psicossocial significativo que o diagnóstico e a avaliação de risco têm sobre os pacientes e seus entes queridos. Portanto, a oferta de suporte psicológico, informações precisas e um ambiente compreensivo os auxilia a lidar com as preocupações e as decisões difíceis. O entendimento e a colaboração entre profissionais de saúde, oncogeneticistas e especialistas em saúde mental, bem como a participação ativa da paciente e de sua família, são determinantes no enfrentamento do câncer de ovário.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. 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. 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 Ago 19. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
3. QCCancer [Internet]. ClinRisk: QCCancer® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.qccancer.org/>.
4. 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>.
5. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
6. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
7. 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 Ago 19. Available from: <http://crrmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/415/405>
8. 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 Ago 19. doi:10.5327/Z201400030005RBM.
9. 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 Ago 19. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
10. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta. American Cancer Society; 2020. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cited 2023 Ago 19.

12. Coelho AS, Santos MADS, Caetano, RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, Furini AADC. 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
13. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi31-4. Cited 2019 Feb 13. doi: 10.1093/annonc/mdr373. PMID: 21908500.
14. 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 Ago 19. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
15. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Guidelines for Patients: Ovarian Cancer (Version 5.2022 - September 16, 2022). Cited 2023 Ago 19. Available from: <http://www.nccn.org/patients>
16. Godone RLN. Identificação de Marcadores Moleculares Para Diagnóstico, Predição E Prognóstico de Câncer de Mama. July 9, 2018. Teses de Doutorado - Biologia Aplicada à Saúde. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/32876>
17. Konzen D. Caracterização Clínica e Molecular de Pacientes Diagnosticadas com Câncer de Ovário Epitelial, Peritoneal Primário e de trompas de Falópio no Rio Grande do Sul/Daniele Konzen. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2018. Cited 2023 Ago 19. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/188983>
18. Campacci N, Galvão HCR, Garcia LF, Ribeiro PC, Grasel RS, Goldim JR, Ashton-Prolla P, Palmero EI. Genetic cancer risk assessment: A screenshot of the psychosocial profile of women at risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Psychooncology*. 2020 Apr;29(4):681-687. Cited 2023 Ago 27 doi: 10.1002/pon.5305. Epub 2020 Feb 6. PMID: 31984583.
19. Cicero G, De Luca R, Dorangricchia P, Lo Coco G, Guarnaccia C, Fanale D, Calò V, Russo A. Risk Perception and Psychological Distress in Genetic Counselling for Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer. *J Genet Couns*. 2017 Oct;26(5):999-1007. Cited 2023 Ago 27. doi: 10.1007/s10897-017-0072-0. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28283917.

# CÂNCER DE MAMA, UM RELATO DE CASO: A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE

Data de aceite: 01/11/2023

### **Carolina Lavanholle Ventorin**

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

### **Paulo Victor Schultz Passon**

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

### **Sayuri Honorio de Paula Segáua**

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

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Íluri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer (CA) de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres, e sua incidência segue crescendo globalmente, tornando essencial estabelecer perfis de risco.

**RELATO DE CASO:** Mulher, 53 anos, branca, tabagista e utiliza terapia hormonal combinada. Menarca aos 16 anos. Menopausa aos 50. Mãe: CA de mama bilateral, mutação *BRCA1*. Avó falecida da mesma doença. Mamografia: BI-RADS III.

**RESULTADOS:** Risco da paciente já estar acometida: 16,09%. Risco em 10 anos: 13,5% a 17,2%. Risco vitalício: 28,1% a 30,4%. Probabilidade de mutação *BRCA1*: 21,95%.

**DISCUSSÃO:** O câncer de mama é uma doença influenciada por fatores endócrinos, comportamentais e genéticos, principalmente mutações nos genes *BRCA1* e 2. Avaliar o risco genético permite prosseguir com o tratamento segundo as diretrizes adequadas. **CONCLUSÃO:** O câncer de mama é uma doença insidiosa, sendo vital seu diagnóstico precoce. A paciente estudada está provavelmente acometida, contudo, não há cobertura para sua testagem.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético 1. Câncer de Mama 2. Gene *BRCA1* 3. Gene *BRCA2* 4.

## BREAST CANCER, A CASE REPORT: THE IMPORTANCE OF GENETIC COUNSELING FOR EARLY DIAGNOSIS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Breast cancer is the leading cause of death by cancer in women, and its incidence continues to increase globally, making it essential to establish risk profiles. **CASE REPORT:** Female, 53 years old, Caucasian, smoker and using combined hormone therapy. Menarche at age 16. Menopause at 50. Mother: Bilateral breast CA, *BRCA1* mutation. Grandmother died of the same disease. Mammography: BI-RADS III. **RESULTS:** Risk of the patient already being affected: 16.09%. Risk in 10 years: 13.5% to 17.2%. Lifetime risk: 28.1% to 30.4%. *BRCA1* mutation probability: 21.95%. **DISCUSSION:** Breast cancer is determined by endocrine, behavioral and genetic factors, mainly mutations in the *BRCA1* and *2* genes. Assessing the genetic risk allows the treatment to proceed according to the appropriate guidelines. **CONCLUSION:** Breast cancer is an insidious disease, and its early diagnosis is vital. The patient that was studied is probably affected, however, there is no coverage for her testing.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. *BRCA1* Gene 3. *BRCA2* Gene 4.

### INTRODUÇÃO

O câncer (CA) de mama mantém-se como a principal causa de morte relacionada a câncer dentre as mulheres, sendo a incidência de câncer de mama crescente em âmbito internacional. Destaca-se que a mortalidade por conta do câncer de mama declina em países desenvolvidos, ao passo que a mesma eleva-se em países subdesenvolvidos, em virtude de dificuldades na detecção e tratamento precoces, além de alterações no perfil de fatores de risco.<sup>1</sup>

As principais variáveis exploradas para o estabelecimento de um perfil de risco para câncer de mama incluem idade, etnia, histórico familiar, características da mama, padrões reprodutivos, histórico de menarca, uso de hormônios, etilismo, tabagismo, dieta, prática de atividade física e, em especial, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Além disso, como são poucos os sinais e sintomas associados aos estágios iniciais do câncer de mama, tornam-se relevantes estratégias para detecção, como o diagnóstico precoce e rastreamento, as quais diferem em relação à faixa etária e perfil de risco. A identificação de mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2* é recomendada e intervenções preventivas como mudanças de hábito e opções cirúrgicas encontram-se disponíveis para mulheres com mutações dos genes *BRCAs* presentes.<sup>1</sup>

Sendo assim, cresce a demanda por ferramentas de bioinformática que possam calcular e expor o risco de ocorrência de câncer de mama de maneira individualizada para cada paciente, de acordo com seus atributos, auxiliando no estabelecimento de seu manejo.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

L.B., mulher, 53 anos, branca, medindo 1,74 metros e pesando 80 kg. Paciente relata menarca aos 16 anos, primeira paridade aos 21 anos, por parto normal. Relata menopausa aos 50 anos, com amenorreia desde então. Relata tabagismo, com início aos 30 anos, carga tabágica de 20 maços-ano. A paciente pratica atividades físicas 3x por semana por uma média de 30 minutos/dia. Relata uso de terapia de reposição hormonal combinada desde os 48 anos. Realizou mamografia há 2 meses, observando-se mamas muito densas, com contornos normais. Classificação BI RADS III. Paciente relata que sua mãe, 75 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 50 anos, devido a variante *BRCA1*. Avó materna, já falecida, diagnosticada com câncer de mama aos 46 anos. Irmã, 45 anos, apresenta nódulos na mama esquerda, classificados como BI RADS II.

## RESULTADOS

### 1 | QCANCER

O risco apontado por essa ferramenta para a paciente ter um câncer ainda não diagnosticado de qualquer tipo de câncer foi estimado em 17,16% (Figura 1). Já o risco apontado para a paciente ter um câncer ainda não diagnosticado de mama foi estimado em 16,09%, estando o restante da porcentagem distribuída entre câncer colorretal, gastroesofágico, de ovário, renal, cervical, pancreático, uterino, de pulmão, leucemia, e outros.<sup>2</sup>

Os atributos utilizados para a pesquisa foram: idade (53), condição de fumante (fumante inveterado - 20 maços-ano ou mais), história familiar de câncer de mama, nódulo na mama, altura (174 cm) e peso (80kg).

Além disso, a ferramenta calculou o risco relativo da paciente, quando comparado com todas as pessoas da sua idade e sexo sem nenhum sintoma (pessoa típica), doença anterior ou histórico familiar. o valor estimado foi de 24,5. A pontuação no *QCancer* da paciente foi de 17,16%, enquanto o da pessoa típica foi de 0,7%.<sup>2</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		82,84%
Qualquer câncer		17,16%
	seio	16,09%
	de outros	0,51%
	pulmão	0,25%
	sangue	0,06%
	colorretal	0,06%
	gastroesofágico	0,05%
	ovário	0,05%
	trato renal	0,03%
	cervical	0,02%
	pancreático	0,02%
	uterino	0,01%

Figura 1. Risco da paciente ter cânceres ainda não diagnosticados. Utilizando dados clínicos, epidemiológicos e psicossociais da paciente, a ferramenta calculou seu risco de ter um câncer não diagnosticado em 17,16%, e 16,09% de ter câncer de mama. Esse risco é consideravelmente elevado em comparação à pontuação de uma pessoa típica, que foi calculado em 0,7%, com base nos mesmos parâmetros.

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

## 21 ASK2ME

Utilizou-se o *software Ask2Me* com o intuito de calcular o risco de ocorrência de câncer de mama associado à mutação de *BRCA1* na paciente, uma vez que a genotipagem de sua mãe determinou variação neste gene. Os atributos da paciente utilizados para o cálculo foram: sexo (feminino); idade (53); gene mutado (*BRCA1*); realização de hysterectomia, ooforectomia e mastectomia bilateral (NDA) e cânceres antecedentes (NDA).<sup>3</sup>

O *software* calculou o risco para ocorrência de cânceres de mama, ovário e pâncreas para portadores e não-portadores de *BRCA1*, demonstrando associação extremamente significativa para os cânceres de mama e ovário (Figura 2a). Nesse âmbito, considerando-se as especificações supracitadas, o risco de ocorrência de câncer de mama para portadores foi de 52,32%, em contraste com 11,28% para não portadores (Figuras 2a e 2b) e o risco de ocorrência de câncer ovariano para portadores foi de 65,14% em comparação com 0,95% para não-portadores, ao passo que o risco de ocorrência de câncer pancreático para portadores foi de 4,74% em contraste com 1,15% para não-portadores (Figura 2a).<sup>3</sup>



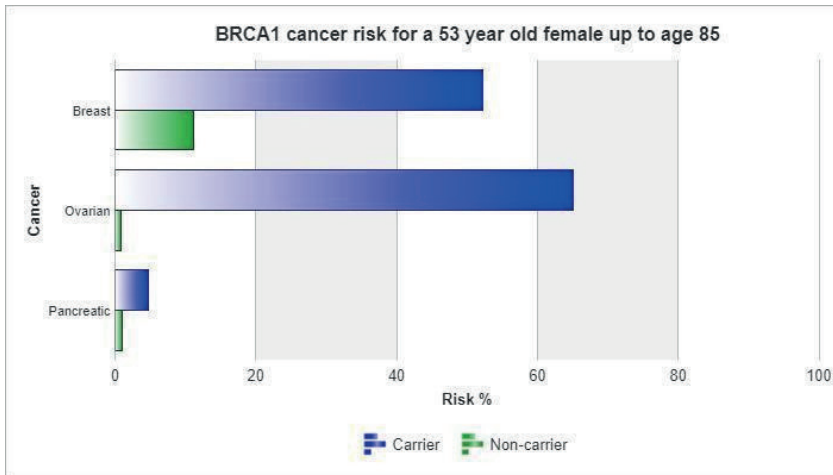


Figura 2a. Gráfico de barras comparando o risco de desenvolvimento de CA de mama, ovário e pâncreas para mulheres de 53 anos, afetadas ou não pela mutação no gene *BRCA1*. Observa-se que mulheres na faixa etária da paciente possuem 11,28% de risco de desenvolver CA de mama caso não sejam portadoras da mutação em *BRCA1*, e 52,32% caso sejam portadoras. Esse aumento de risco é ainda mais expressivo para o CA ovariano, que varia de 0,95% a 65,14%. O risco de desenvolver CA pancreático é baixo em ambos os casos, mas cerca de 4 vezes maior para portadoras de mutação em *BRCA1*.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

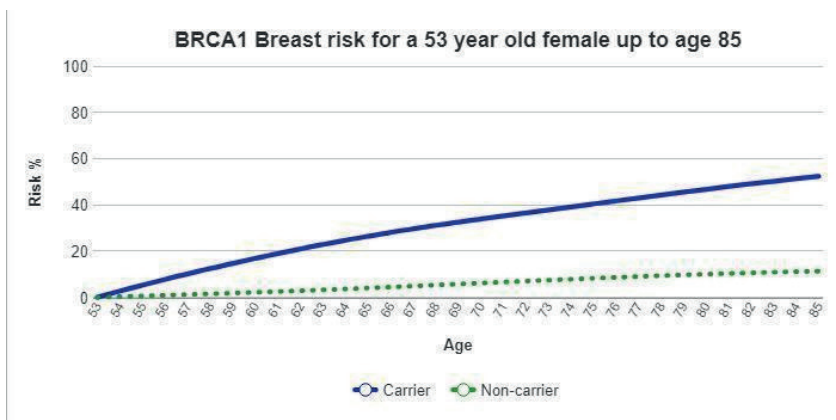


Figura 2b. Gráfico de linhas comparando o risco de desenvolvimento de CA de mama para mulheres afetadas ou não pela mutação no gene *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. Nota-se que, a despeito de ambos os grupos apresentarem um aumento no risco conforme a idade, a diferença é mais relevante nos casos de mutação, em que o risco supera 50%.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

O *software* elaborou gráficos e tabelas expondo o risco de ocorrência de cânceres de mama, ovário e pâncreas *BRCA1*-positivo em função da idade, estendendo-se dos 53 aos 85 anos (Figuras 3 a 5). No contexto do câncer de mama e câncer ovariano, ocorre

aumento do risco tanto no grupo de portadores quanto de não-portadores, existindo, no entanto, continuamente um risco consideravelmente maior para os portadores (Figuras 3, 4a e 4b). Além disso, cabe expor que o câncer ovariano apresenta risco baixíssimo para os não-portadores (Figura 4b).<sup>3</sup>

### BRCA1 Breast risk for a 53 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
58	12.39	1.46
63	22.79	3.18
68	31.07	5.25
73	37.77	7.39
78	44.21	9.3
83	50.18	10.82
85	52.32	11.28

Figura 3. Risco de desenvolver CA de mama para mulheres de 53 anos, com ou sem mutação *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. Observa-se que, apesar do aumento no risco em ambos os grupos, os valores são consideravelmente mais expressivos no grupo que apresenta a mutação.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

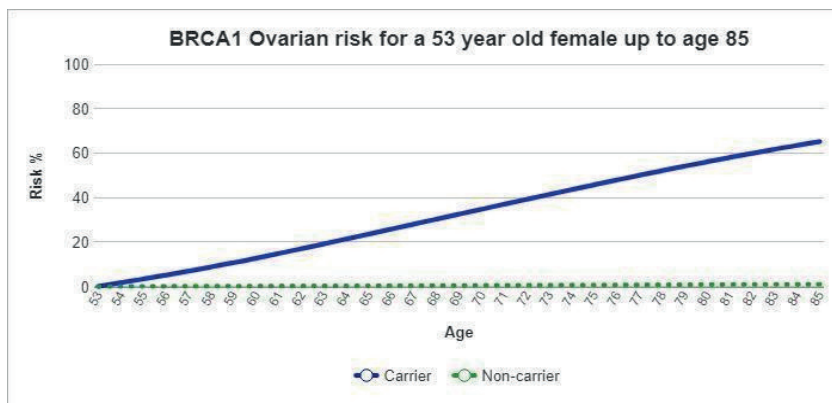


Figura 4a. Gráfico de linhas ilustrando o risco de desenvolver CA de ovário para mulheres afetadas ou não por mutação no gene *BRCA1*, entre 53 e 85 anos. Conclui-se que a mutação aumenta significativamente o risco para essa doença, que chega a mais de 60% aos 85 anos, em contraste com o grupo sem mutação, no qual a diferença entre as idades é mínima.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

### BRCA1 Ovarian risk for a 53 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
58	8.73	0.11
63	19.1	0.24
68	30.24	0.4
73	41.36	0.57
78	52.03	0.74
83	61.68	0.89
85	65.14	0.95

Figura 4b. Risco de desenvolver CA de ovário para mulheres de 53 anos, com ou sem mutação *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. O risco de desenvolver essa doença é baixíssimo entre pessoas não portadoras da mutação, mas chega a 65,14% nos indivíduos portadores.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

No âmbito do câncer pancreático, menor foi a correlação estabelecida entre mutação em *BRCA1* e o risco de ocorrência de câncer de mama, ocorrendo um pequeno aumento no risco tanto no grupo de portadores quanto de não-portadores (Figuras 5a e 5b).<sup>3</sup>

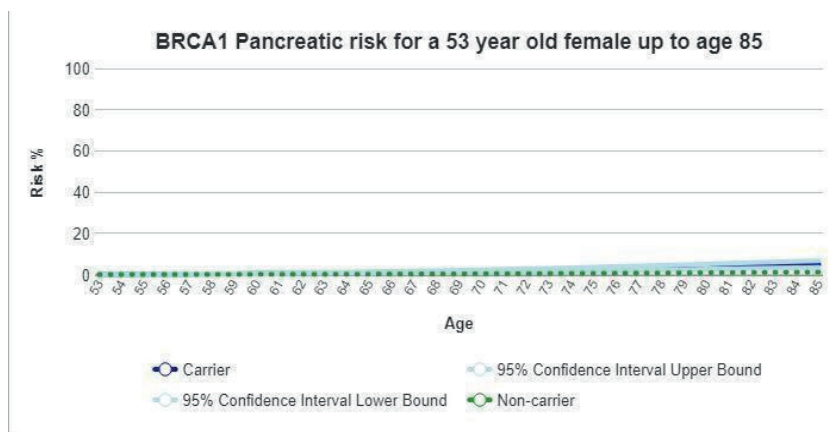


Figura 5a. Gráfico de linhas ilustrando o risco de desenvolver CA de pâncreas para mulheres afetadas ou não por mutação no gene *BRCA1*, entre 53 e 85 anos. Há um ligeiro aumento no risco em ambos os grupos, dificultando o estabelecimento de uma correlação entre a mutação e a doença.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

### BRCA1 Pancreatic risk for a 53 year old female up to age 85

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
58	0.26	0.19	0.36	0.06
63	0.68	0.49	0.95	0.16
68	1.31	0.94	1.84	0.32
73	2.16	1.54	3.03	0.52
78	3.2	2.28	4.48	0.78
83	4.31	3.08	6.05	1.05
85	4.74	1.15		

Figura 5b. Risco de desenvolver CA de pâncreas para mulheres de 53 anos, com ou sem mutação *BRCA1*, entre os 53 e 85 anos. O risco é baixo em ambos os grupos e aumenta discretamente conforme a idade. Apesar do aumento do risco ser maior no grupo com a mutação (4,48%, em contraste a 0,99% no grupo não carreador), a diferença não é tão expressiva quanto nos cânceres de mama e de ovário.

Fonte: Ask2Me.<sup>3</sup>

### 3 | IPREVENT

Utilizou-se o *software iPrevent* objetivando o cálculo do risco de ocorrência de câncer de mama em mulheres a partir de características físicas, hábitos de vida e histórico familiar. Os atributos utilizados para cálculo foram: histórico médico, incluindo peso, altura, resultados de possíveis biópsias (NDA) e consumo de álcool e tabaco; histórico familiar, incluindo idade de diagnóstico e data de nascimento de todos os familiares anteriormente acometidos por cânceres de mama, ovário, pâncreas e próstata.<sup>4</sup>

O *software* calculou que o risco de ocorrência de câncer de mama em um período de dez anos futuros seria de 17,2% para as condições supracitadas, enquanto o mesmo risco seria de 2,9% para uma mulher mediana (Figura 6).<sup>4</sup>

Além disso, foi calculado o risco de ocorrência de câncer de mama no restante da vida da paciente, o qual seria de 28,8%, enquanto o mesmo risco seria de 9,1% para uma mulher mediana (Figura 7).<sup>4</sup>

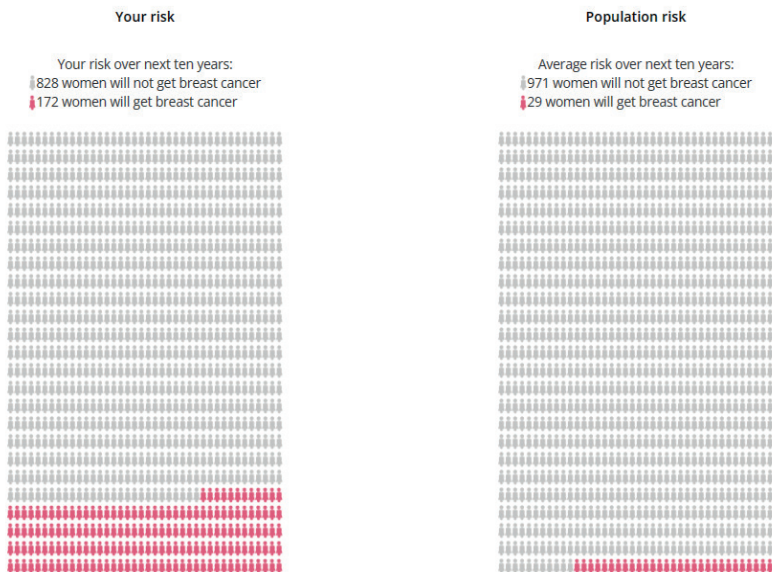


Figura 6. Representação visual do risco para CA de mama da paciente L.B. dentro de dez anos, em comparação ao risco populacional. À direita está representado o risco populacional, no qual entre mil mulheres, 29 desenvolvem CA de mama em 10 anos. À esquerda, representa-se o risco da paciente, se aplicado a uma amostra de mesmo tamanho. Nesse caso, 172 mulheres desenvolveriam a doença.

Fonte: *iPrevent*.<sup>4</sup>

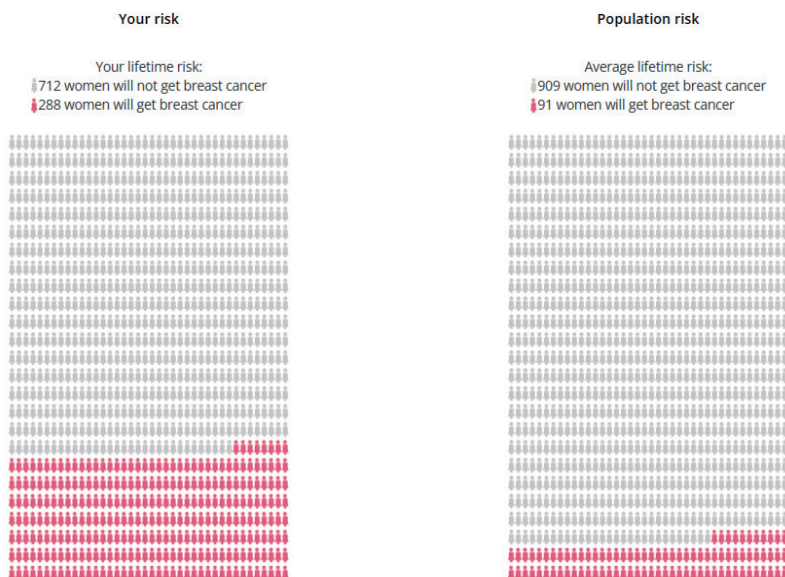


Figura 7. Representação visual do risco para CA de mama da paciente L.B. ao longo da vida, em relação ao risco populacional, no mesmo padrão descrito na Figura 6. Observa-se que o risco da paciente é cerca de três vezes maior que o risco populacional.

Fonte: *iPrevent*.<sup>4</sup>

## 4 | BCRISKTUOL

O risco apontado por essa ferramenta para a paciente é maior que o risco médio da população (Figura 8). Foi aferido que o risco estimado da paciente desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos é de 4,1%, enquanto o risco da população geral é de apenas 1,4%, sendo, portanto, 2,9 vezes mais alto. Já o risco vitalício da paciente desenvolver câncer de mama estimado foi de 28,1%, comparado ao risco da população geral de 10,6%, sendo 2,6 vezes mais alto.<sup>5</sup>

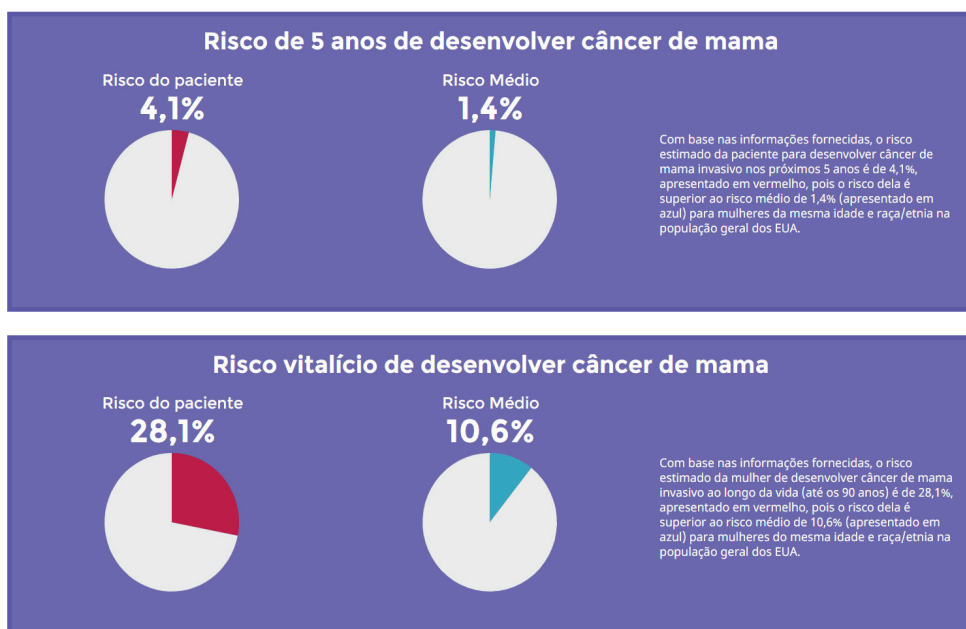


Figura 8. Gráficos representativos do risco para CA de mama da paciente L.B., dentro de 5 anos e vitalício, comparado ao risco médio populacional. Segundo os cálculos da ferramenta, o risco da paciente é quatro vezes maior que o risco populacional dentro de 5 anos (4,1% comparado a 1,4%) e cerca de três vezes maior levando em conta o risco vitalício (28,1% e 10,6%).

Fonte: *BCRiskTool*.<sup>5</sup>

Os atributos utilizados para a pesquisa foram: “NÃO tem histórico médico de câncer de mama ou de carcinoma ductal *in situ* (DCIS) ou carcinoma lobular *in situ* (LCIS) ou recebeu radioterapia anterior no tórax para tratamento de linfoma de Hodgkin; DESCONHECIDO para a mulher ter uma mutação no gene *BRCA1* ou *BRCA2* ou um diagnóstico de uma síndrome genética que pode estar associada a um risco elevado de câncer de mama”; idade (53); raça/etnia (branca); NÃO para “a paciente já fez uma biópsia de mama com diagnóstico benigno (não câncer)”; idade da mulher na época de sua primeira menstruação (16); idade da mulher quando ela deu à luz seu primeiro filho (21); e quantos parentes de primeiro grau da mulher (mãe, irmãs, filhas) tiveram câncer de mama (mãe e avó).<sup>5</sup>

## 5 | IBIS

O *software* estimou o risco de desenvolvimento de câncer de mama para esta paciente em 13,5% nos próximos dez anos e 30,4% ao longo da vida (Figura 9). Ademais, a probabilidade de mutação no gene *BRCA1* é de 21,95%, enquanto para o *BRCA2* é de 0,05%. Os atributos avaliados foram: idade (53 anos), menarca aos 16 anos e menopausa aos 50, altura (1.74m), peso (80 kg), uso de terapia de reposição hormonal há cinco anos, histórico familiar, incluindo mutação no gene *BRCA1* encontrada na mãe, e densidade BI RADS III na última mamografia.<sup>6</sup>

ID: L.B.

Age is 53-yrs.

Age at menarche 16-yrs.

Age at first birth 21-yrs.

Age at menopause 50 years.

Height is 1.74 m.

Weighs 80 kg.

On HRT last 5 years.

BI-RADS® density c (heterogeneous)

Risk after 10 years is 13.5%.

10 year population risk is 2.9%.

Lifetime risk is 30.4%.

Lifetime population risk is 10.8%.

Probability of a *BRCA1* gene is 21.95%.

Probability of a *BRCA2* gene is 0.05%.

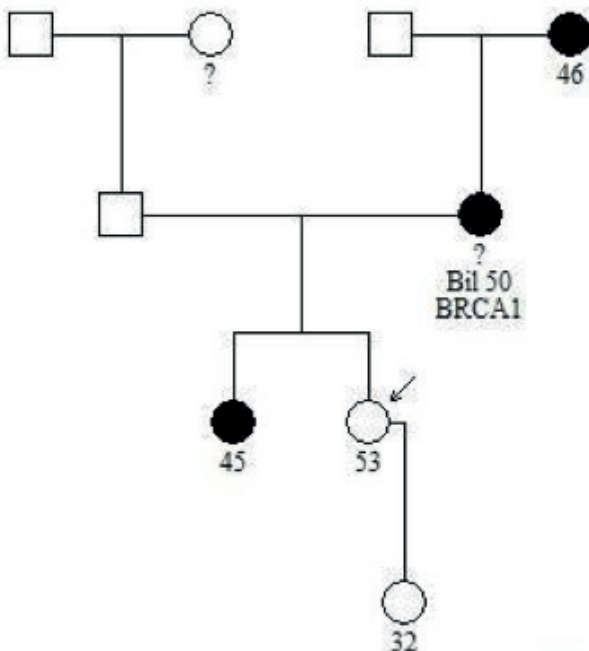


Figura 9a. Heredograma da paciente. Utilizaram-se os dados colhidos na história da paciente, que está indicada pela seta. Na figura, parentes do sexo feminino diagnosticadas com nódulos ou CA de mama estão indicadas pelos círculos pretos. Estão indicadas em texto as demais condições agravantes da mãe da paciente (mastectomia bilateral aos 50 anos e mutação em *BRCA1*).

Fonte: IBIS.<sup>6</sup>

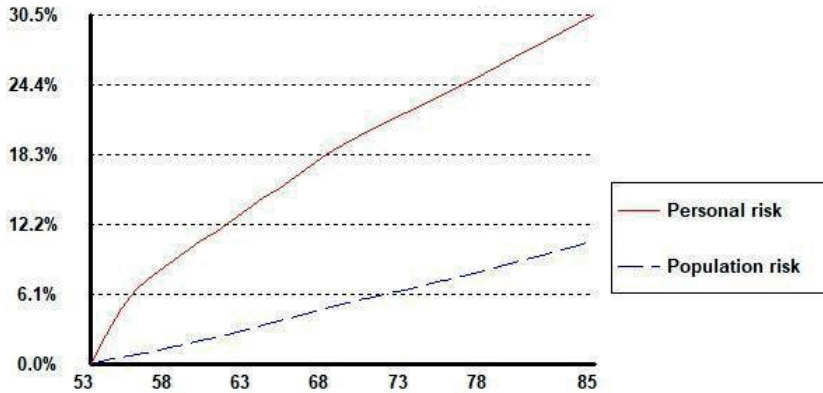


Figura 9b. Gráfico de risco pessoal e populacional. O risco vitalício da paciente desenvolver CA de mama é cerca de três vezes superior ao risco populacional (30,4% e 10,8%, respectivamente).

Fonte: IBIS.<sup>6</sup>

## 6 | RISKASSESSMENTTOOL:

Utilizou-se o conjunto de tabelas do *Cancer Research UK*, que correlacionam determinados sintomas com o risco da ocorrência de câncer em pacientes não diagnosticados previamente, auxiliando nas decisões acerca do manejo do paciente (Figura 10).<sup>7</sup>

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

Figura 10. Tabela de riscos, elaborada a partir dos sintomas presentes, como dor nos seios, presença de secreção ou retração nos mamilos e nódulo na mama (colunas) relacionados à faixa etária (linhas). Essa paciente está na faixa de 50 a 59 anos e apresenta nódulo de mama, o que representa um risco de 8,5 para câncer de mama.

Fonte: *Cancer Research UK*.<sup>7</sup>



A análise da tabela permitiu a atribuição de um risco de 8,5 para ocorrência de câncer de mama no caso da paciente supracitada. No caso, cabe rememorar que a paciente apresenta idade de 53 anos, situando-se na linha para a faixa etária que se estende entre os 50 e 59 anos, e os resultados de sua mamografia foram classificados como BI-RADS 3, indicando lesões provavelmente benignas, como cistos não-palpáveis complicados e massas ovaladas, situando-se na coluna que expõe nódulos mamários.<sup>7</sup>

## DISCUSSÃO

### 1 | ASPECTOS DA DOENÇA E FATORES DE RISCO

O câncer de mama é o câncer mais diagnosticado entre mulheres. É uma doença multifatorial, cujo principal fator de risco, segundo o Instituto Nacional do Câncer, é o avanço da idade, por conta das exposições acumuladas ao longo da vida, bem como pelas diversas alterações biológicas próprias do envelhecimento. Além disso, há outros fatores de risco bem definidos, relacionados à história reprodutiva, a hábitos de vida e a fatores genéticos/hereditários.<sup>1</sup>

O estímulo estrogênico, seja ele endógeno ou exógeno, é a principal influência no âmbito dos fatores endócrinos.<sup>1</sup> A liberação desse hormônio no tecido adiposo mamário estimula a proliferação celular via receptores de estradiol, o que leva a mutações e a erros na replicação do DNA, conseqüentemente associando-se ao surgimento e ao desenvolvimento de diversas malignidades. Essa via foi explorada em diversas pesquisas ao longo das últimas décadas, nas quais destacou-se a ação da aromatase, enzima catalisadora da conversão de androgênios em estrogênios, que consiste em um importante alvo terapêutico na prevenção de neoplasias mamárias.<sup>8</sup> Quanto mais prolongada for a exposição a esses estímulos, maior o risco de desenvolver a doença. Nesse sentido, é vital analisar a história reprodutiva da paciente, avaliando fatores como menarca precoce (com menos de 12 anos), menopausa após os 55 anos de idade, nuliparidade ou gravidez tardia (após 30 anos) e uso de hormônios exógenos, tanto na forma de contraceptivos orais, quanto de terapia hormonal pós-menopausa.<sup>1</sup>

Com relação aos fatores comportamentais, destaca-se o uso de álcool, o qual possui ação ativadora sobre a aromatase, além de influenciar a duração do ciclo menstrual, de maneira a causar aumento dos níveis de estrogênio na fase lútea ou diretamente no plasma, a depender da frequência de ingestão. O aumento endógeno desse hormônio possui um efeito cumulativo sobre as glândulas mamárias, que favorece o aparecimento de câncer. Há também evidências sólidas que correlacionam o sedentarismo e a obesidade a uma maior ocorrência de câncer de mama, mediante sua influência sobre o metabolismo hormonal, aumento na produção de fatores de crescimento (IGF e VEGF), inflamação crônica e estresse oxidativo. Esses fatores são mais relevantes em mulheres pós-menopausa.<sup>9</sup> A

exposição à radiação ionizante também configura um aspecto pertinente, visto que o risco para a doença aumenta proporcionalmente à frequência, à intensidade e/ou à magnitude da exposição que a paciente sofre ao longo da vida. Por fim, existem evidências sugestivas para classificar o tabagismo como fator de risco para o câncer de mama, mas essas são limitadas e não possibilitam conclusões precisas.<sup>1</sup>

Segundo dados fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), 5% a 10% dos casos de câncer de mama são do tipo hereditário. Conseqüentemente, observa-se a relevância do componente genético na caracterização dessa doença. As mutações mais comuns envolvem os genes *BRCA1* e *BRCA2*, podendo também ocorrer nos genes *PALB2*, *CHEK2*, *BARD1*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* e *TP53*.<sup>1</sup> A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários é definida por mutações envolvendo os dois primeiros genes. As proteínas BRCA, codificadas por esses genes, possuem importante ação em complexos macromoleculares envolvidos no reparo de DNA, na reativação da replicação e progressão mitótica. Garantem, portanto, a integridade cromossômica, de modo que a inativação de um ou ambos os alelos resultam em instabilidade genômica, desencadeando carcinogênese.<sup>10</sup> Indicadores de predisposição hereditária ao câncer de mama são: múltiplos casos de câncer de mama ou no mínimo um caso de câncer de ovário em parentes consanguíneos, câncer de mama em parente consanguíneo do sexo masculino. O risco é mais alto quanto mais cedo tenha sido obtido o diagnóstico.<sup>1</sup>

## 2 | CRITÉRIOS DE TESTAGEM E VIGILÂNCIA

Seguindo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2018, anexo II, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, não há preenchimento de critério suficiente para a realização de testagem de mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* dessa paciente. Para tanto, seria necessário que a paciente já tivesse sido diagnosticada com câncer de mama, pâncreas ou ovário.<sup>11</sup>

Consoante à diretriz para rastreio de diagnóstico de câncer de mama de 2022, da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o achado BI RADS III encontrado na paciente tem menos de 2% de chances de ser câncer. Mas, como não há completa certeza de que seja benigno, é indicado o acompanhamento com exames de imagem, repetidos em 6 a 12 meses e regularmente após isso até que o achado seja estável, o que normalmente se verifica após 2 anos de acompanhamento.<sup>12</sup>

Além disso, seguindo essa mesma diretriz, a categoria de risco da paciente é de risco aumentado de desenvolver câncer de mama, devido aos seguintes critérios: histórico familiar altamente sugestivo de predisposição genética a câncer de mama, além de risco vitalício para desenvolvimento da doença acima de 20% (28,1%, 28,8% ou 30,4%, a depender da ferramenta utilizada para os cálculos).<sup>4,5,6,12</sup> Portanto, as recomendações para triagem incluirão uma mamografia de triagem anual e/ou ressonância magnética da mama, bem como consultas regulares, nas quais a paciente deve questionar o médico

sobre estratégias para redução de risco. No geral, recomenda-se a mulheres que iniciem os exames de rastreamento aos 40 anos de idade, porém, para aquelas pertencentes à categoria de risco aumentado, a triagem pode começar mais cedo, aos 30 ou mesmo 25 anos, a depender da severidade dos fatores predisponentes.<sup>12</sup>

A diretriz também recomenda o direcionamento dessa paciente para o aconselhamento genético. Nos casos em que o histórico familiar da paciente indica predisposição a câncer de mama, ovário e/ou pâncreas, ou quando há algum caso de mutação *BRCA1* ou *BRCA2*, indica-se o encaminhamento para um profissional de saúde especializado em genética do câncer. Demais medidas, como realização de biópsia ou de tratamento para a doença, somente são recomendadas caso a paciente apresente sintomas ou resultado igual/superior a BI-RADS 4.<sup>12</sup>

### 3 | CÂNCER DE MAMA E A PACIENTE DO CASO CLÍNICO

Organizando os dados colhidos a partir das ferramentas utilizadas, foi elaborada a tabela abaixo (Tabela 1), que utilizou como critério o risco da paciente desenvolver câncer de mama e o tempo estimado para isso, seguindo os critérios de cada plataforma.<sup>2-7</sup>

Tabela 1. Resultados obtidos por cada plataforma referentes ao risco de CA de mama para a paciente L.B., em diversos períodos da vida. Observa-se que, a despeito de variações, o risco foi significativamente elevado em todas as análises.

Fonte: *QCancer, Ask2Me, iPrevent, BCRiskTool, IBIS e Cancer Research UK.*<sup>2-7</sup>

Ferramenta	Risco de desenvolver CA de mama	Tempo estimado
<i>QCancer</i>	16,09%	Já existente
<i>Ask2Me</i>	52,32%	Aos 53 anos (com mutação em <i>BRCA1</i> )
<i>Ask2Me</i>	11,28%	Aos 53 anos (sem mutação em <i>BRCA1</i> )
<i>iPrevent</i>	17,2%	Dentro de 10 anos
<i>iPrevent</i>	28,8%	Ao longo da vida
<i>BCRiskTool</i>	4,1%	Dentro de 5 anos
<i>BCRiskTool</i>	28,1%	Ao longo da vida
<i>IBIS</i>	13,5%	Dentro de 10 anos
<i>IBIS</i>	30,4%	Ao longo da vida
<i>RiskAssessmentTool</i>	8,5	Aos 53 anos

Pode-se observar que o risco calculado para o desenvolvimento de câncer de mama foi muito alto em todas as plataformas, sendo maiores do que a expectativa geral da população. Ainda, segundo a ferramenta *QCancer*, o risco da paciente já estar acometida é de 16,09%. Há variações pouco significativas nos dados encontrados, o que demonstra que há grande chance de haver predisposição genética para o desenvolvimento da doença pela paciente.<sup>2-7</sup>

## CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, conclui-se que o câncer de mama pode ser uma condição insidiosa, apresentando escassos sinais e sintomas em seus estágios iniciais, de modo que seja necessário dar a devida atenção ao estado das mamas, com o intuito de promover-se o diagnóstico precoce. O relato de caso apresentado enquadra-se em um potencial caso de câncer de mama, uma vez que o probando apresenta inúmeros fatores de risco, tais quais idade relativamente avançada (53 anos) e histórico familiar com múltiplos casos de câncer e outras manifestações nas mamas, além de sua última mamografia indicar a existência de massas de classificação BI-RADS 3, as quais requerem acompanhamento médico de rastreamento, tendo em vista a chance de vir a se tornar um achado maligno.

Para esta paciente, mesmo com a existência de um histórico familiar que corrobora para a suspeita da síndrome hereditária para câncer de mama e ovário, o Rol de Procedimentos da ANS não concede o direito à testagem para as mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Entretanto, caso esteja ao alcance financeiro, o médico responsável deve solicitar que a paciente realize a testagem, arcando com os custos para tal.

Caso a suspeita se concretize e a paciente apresente a mutação, a conduta adequada é a mastectomia bilateral e a ooforectomia bilateral, ambos como forma de profilaxia. Além disso, a testagem também é recomendada para os parentes próximos à probanda. A realização de exames de diagnóstico precoce como a mamografia e ressonância magnética também continuam fazendo parte da conduta a ser seguida.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. Câncer de mama [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>
2. Qcancer [Internet]. [www.qcancer.org](http://www.qcancer.org). Available from: <https://www.qcancer.org/>
3. ASK2ME™ - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. [ask2me.org](http://ask2me.org). Available from: <https://ask2me.org/>

4. iPrevent [Internet]. Peter MacCallum Cancer Centre. 2017. Available from: <https://www.petermac.org/iprevent>
5. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
6. IBIS [Software] - Risk Evaluator Software [Internet]. ems-trials.org. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
7. 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](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0)
8. Mohammed Alwan A, Tavakol Afshari J, Afzaljavan F. Significance of the Estrogen Hormone and Single Nucleotide Polymorphisms in the Progression of Breast Cancer among Female. Archives of Razi Institute [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 11];77(3):943–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9759246/>
9. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM [Internet]. 2017;24(4):549–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284222>
10. Venkitaraman AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? DNA Repair [Internet]. 2019 Sep;81:102668. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568786419302216>
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar, Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II: proposta de diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde. Ano de publicação: 2018. Available from: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/consultas\\_publicas/cp61/Anexo\\_II\\_DUT\\_Rol\\_2018\\_final\\_26.06.2017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf).
12. National Comprehensive Cancer Network, Diretriz de Rastreo e Diagnóstico para Câncer de Mama. Ano de publicação: 2022. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breastcancerscreening-patient.pdf>.

# BIOINFORMÁTICA: MUTAÇÕES E CÂNCER DE MAMA

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Taissa dos Santos Uchiya**

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

### **Augusto Henrique de Oliveira**

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

### **Marcus Vinicius de Almeida**

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

### **Matheus Correia Casotti**

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

### **Débora Dummer Meira**

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

### **Lúri Drumond Louro**

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

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é muito prevalente entre as mulheres e pode ser influenciado por fatores genéticos e ambientais. Nesse sentido, ferramentas de bioinformática emergem como meios de se estimar o risco de desenvolvimento de cânceres associados a mutações genéticas. **RELATO DE CASO:** Mulher, branca, 46 anos. Possível perimenopausa, histórico de uso de terapia de reposição hormonal, diagnosticada com carcinoma ductal invasivo. Histórico familiar de múltiplos cânceres e mutação *BRCA2* associada. **RESULTADOS:** A história clínica da paciente revela importante risco para mutações nos genes *BRCA*, apresentando probabilidade de 65,7% de desenvolver câncer ao longo da vida. Caso as mutações sejam confirmadas, o risco torna-se ainda maior. **DISCUSSÃO:** A paciente possui indicação para realizar o teste genético, essencial para o tratamento personalizado de câncer de mama. **CONCLUSÃO:** Há elevado risco de desenvolvimento de câncer, caso a paciente seja portadora das variantes *BRCA1/2*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bioinformática  
1. *BRCA1* 2. *BRCA2* 3. Câncer de mama 4. Câncer de Ovário 5.

## BIOINFORMATICS: MUTATIONS AND BREAST CANCER

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Breast cancer is very prevalent among women and can be influenced by genetic and environmental factors. In this sense, bioinformatics tools emerge as means of estimating the risk of developing cancers associated with genetic mutations. **CASE REPORT:** Female, caucasian, 46 years old. Possible perimenopause, history of hormone replacement therapy, diagnosed with invasive ductal carcinoma. Family history of multiple cancers and associated *BRCA2* mutation. **RESULTS:** The patient's clinical history reveals an important risk for mutations in the BRCA genes, with a probability of 65.7% of developing cancer throughout her life. If the mutations are confirmed, the risk becomes even greater. **DISCUSSION:** The patient has an indication for genetic testing, which is essential for the personalized treatment of breast cancer. **CONCLUSION:** There is a high risk of developing cancer if the patient is a carrier of the *BRCA1/2* variants. **KEYWORDS:** Bioinformatics 1. *BRCA1* 2. *BRCA2* 3. Breast cancer 4. Ovarian cancer 5.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres e o mais frequente no mundo entre os cânceres recém-diagnosticados. A priori, existem muitas evidências mostrando a influência do estilo de vida e dos fatores ambientais no desenvolvimento do câncer de mama (dieta hiperlipídica, consumo de álcool, falta de exercícios físicos), cuja eliminação (prevenção primária) pode contribuir para a diminuição da morbidade e mortalidade.<sup>2</sup>

Segundo o *National Cancer Institute* (NIH), *BRCA1* e *BRCA2* produzem proteínas supressoras do tumor. Essas proteínas reparam o DNA danificado e, portanto, desempenham um papel na garantia da estabilidade do material genético de cada célula. Quando um desses genes sofre uma mutação ou alteração, de forma que seu produto proteico não funcione corretamente, o dano ao DNA pode não ser reparado de maneira adequada. Como resultado, as células têm maior probabilidade de desenvolver alterações genéticas que podem levar ao desenvolvimento do câncer. Mutações hereditárias específicas em *BRCA1* e *BRCA2* aumentam o risco de câncer de mama e de câncer de ovário em mulheres, mas também já foram associadas ao aumento do risco de outros tipos de câncer. Pessoas que herdaram mutações *BRCA1* e *BRCA2* tendem a desenvolver câncer de mama e câncer de ovário em idades mais jovens do que aquelas que não têm essas mutações. Uma mutação *BRCA1* ou *BRCA2* pode ser herdada de qualquer um dos pais. Se um pai possui a mutação, cada um de seus filhos terá 50% de chance de herdar a mutação.<sup>3</sup>

A Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e/ou Ovário (HBOC) é caracterizada por famílias com história de câncer de mama e/ou ovário e associada a um padrão de herança autossômica dominante. Esta síndrome abrange cerca de 10% e 15% de todos os casos de câncer de mama e de ovário, respectivamente. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são genes de alta penetrância associados ao aumento de até 20x no risco para o desenvolvimento do câncer de mama e/ou ovário, apresentando maior predisposição ao câncer de pâncreas, ao melanoma e ao câncer de próstata.<sup>2</sup>

O diagnóstico sindrômico é realizado por meio do sequenciamento do DNA e da identificação das mutações dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. O teste é solicitado pelo profissional na medida em que o paciente apresenta histórico da doença e familiar compatíveis com os critérios indicados pelos órgãos de referência no assunto. A prevalência das variantes patogênicas dos genes *BRCA* na população é de 1/400-500, desconsiderando-se judeus da etnia Ashkenazi, entre os quais a prevalência é de 1/40.<sup>3</sup>

Nesse sentido, o uso de ferramentas de bioinformática, como o *software IBIS* e a ferramenta *ASK2ME*, desponta promissor na avaliação de riscos de desenvolvimento de câncer, analisando a probabilidade de uma paciente ser portadora de genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*. Utilizando essas plataformas de bioinformática, conseguimos estimar o risco de uma paciente diagnosticada com câncer de mama ser portadora de *BRCA1/2*, assim como de desenvolver cânceres relacionados, sendo revelado que ela possui risco aumentado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida.<sup>13,14</sup>

## RELATO DE CASO

P.V., mulher, 46 anos, branca, medindo 1,68 m de altura e pesando 83 kg. Paciente relata menarca aos 14 anos, primeira paridade aos 26 anos e ciclo menstrual irregular (possível perimenopausa). Relata ter iniciado terapia de reposição hormonal combinada há 2 anos, mas precisou interromper o uso, ao descobrir carcinoma ductal invasivo há 2 meses. Paciente relata que a mãe, 67 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos. Avó paterna, já falecida, também foi diagnosticada com câncer de ovário aos 50 anos. Irmã, 42 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral. Irmã, 43 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 38 anos e, ao realizar o teste genético, descobriu mutação em *BRCA2*. Irmã de 39 anos, sem alterações conhecidas.

Abaixo, heredograma ilustrando a história familiar da paciente (Figura 01):



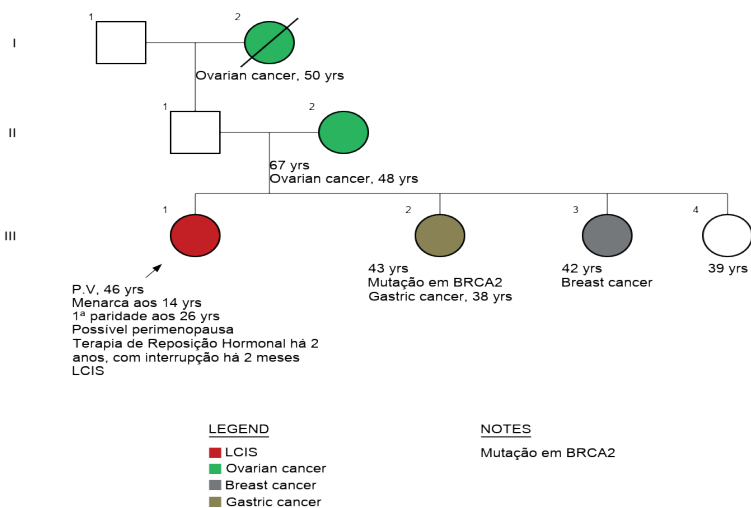


Figura 01: Heredograma da paciente do caso, evidenciando rico histórico familiar de cânceres relacionados à síndrome de câncer de mama e ovários hereditária.

Fonte: INVITAE.<sup>12</sup>

## RESULTADOS

### 1 | GRÁFICO IBIS

A paciente possui grandes chances de apresentar mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, que são associadas a um risco aumentado de desenvolver diversos tipos de câncer, especialmente de mama e de ovário. Nesse caso, segundo o *software* IBIS, a paciente apresenta a probabilidade de 22,55% de apresentar a variante *BRCA1* e 6,71% de apresentar a variante *BRCA2*, à medida que a população em geral apresenta 0,12% e 0,20%, respectivamente. Além disso, a paciente tem um risco maior de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos e ao longo de sua vida, em comparação com a média da população geral, apresentando um risco de 18,1% em 10 anos e de 65,7% em toda a vida, ao passo em que a população geral apresenta um risco de 2,4% e 12,2%, respectivamente (Figura 02).<sup>13</sup>

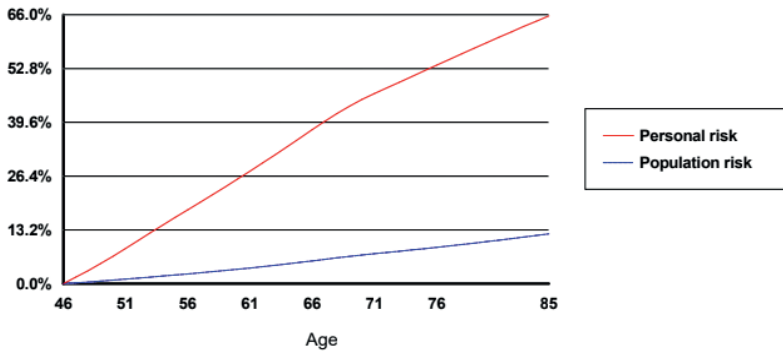


Figura 02: Risco de desenvolvimento de câncer na paciente (vermelho) e na população em geral (azul) de acordo com a idade. A paciente está em risco quando comparada à média da população geral, apresentando um risco de 18,1% em 10 anos e de 65,7% em toda a vida de desenvolver esse tipo de câncer.

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

## 2 | GRÁFICOS ASK2ME - BRCA1

### - Câncer de Mama

Para uma paciente portadora do gene *BRCA1* apresenta um aumento de risco de 12.79%, aos 51 anos de idade, para 59.94%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA1* apresentam um aumento de 1.18%, aos 51 anos de idade, para 12.59%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama (Figura 03).<sup>14</sup>

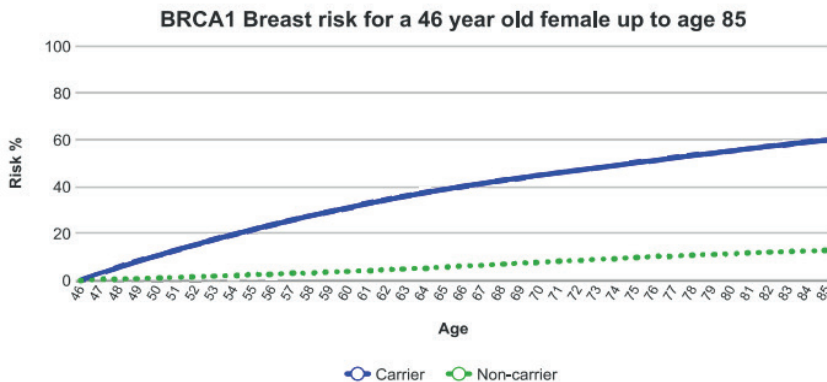


Figura 03: Risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente se ela for portadora de *BRCA1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 12.79% aos 51 anos, subindo para 59.94% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME<sup>14</sup>

### - Câncer de ovário

Para uma paciente portadora do gene *BRCA1* apresenta um aumento de 5.51%, aos 51 anos de idade, para 66.83%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA1* apresentam um aumento de 0.08%, aos 51 anos de idade, para 1.04%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário (Figura 04).<sup>14</sup>

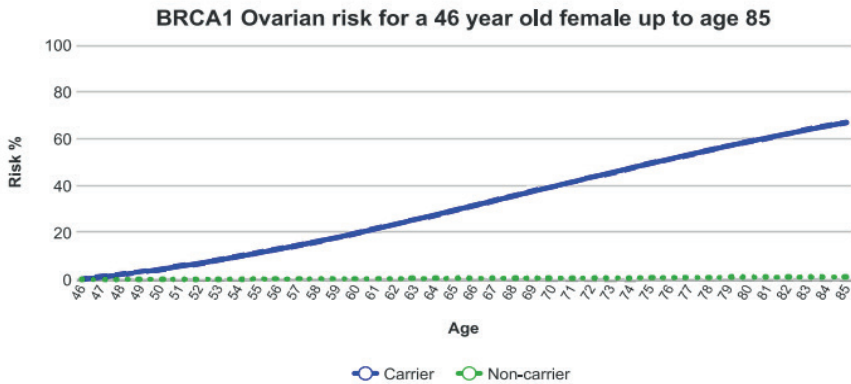


Figura 04: Risco de desenvolvimento de câncer de ovário pela paciente se ela for portadora de *BRCA1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 5,51% aos 51 anos, subindo para 66,83% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

### - Câncer de pâncreas

Para uma paciente portadora do gene *BRCA1* apresenta um aumento de 0,11%, aos 51 anos de idade, para 4,82%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA1* apresentam um aumento de 0.03%, aos 51 anos de idade, para 0,96%, aos 81 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas (Figura 05).<sup>14</sup>

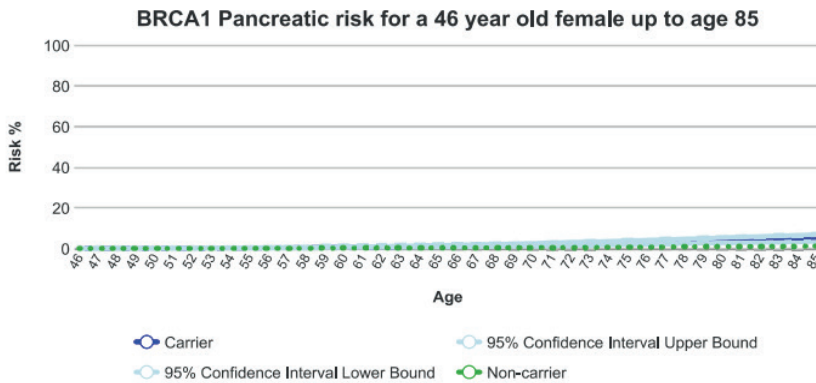


Figura 05: Risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas pela paciente se ela for portadora de *BRCA1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 0,11% aos 51 anos, subindo para 4,82% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

### - Sumário

Os riscos estimados para os tipos de câncer abordados em pacientes portadores *BRCA1* em comparação aos não portadores são resumidos no gráfico abaixo (Figura 06):<sup>14</sup>

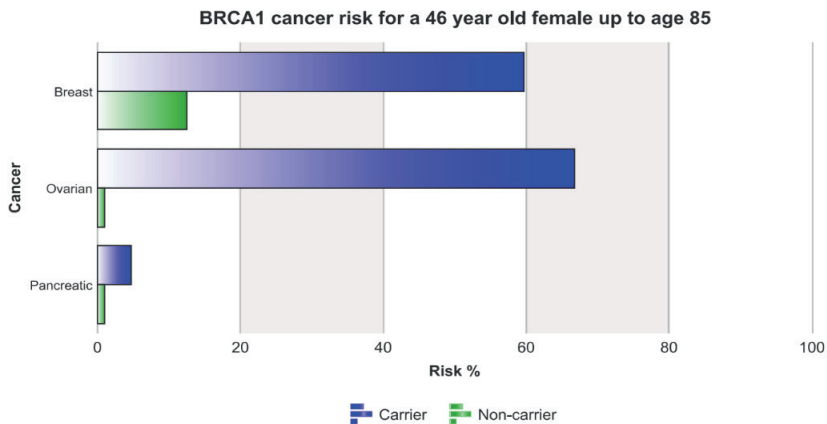


Figura 06: Risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher portadora de mutação de *BRCA1* de 46 anos até 85 anos. Caso a paciente tenha *BRCA1* mutado, o risco dela desenvolver tais cânceres, especialmente os primeiros, agrava-se quando comparado à média populacional.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

### 3 | GRÁFICOS ASK2ME - *BRCA2*

#### - Câncer de mama

Para uma paciente portadora do gene *BRCA2*, há um aumento de 9.63%, aos 51 anos de idade, para 54.26%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA2* apresentam um aumento de 1.18%, aos 51 anos de idade, para 12.59%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama (Figura 07).<sup>14</sup>

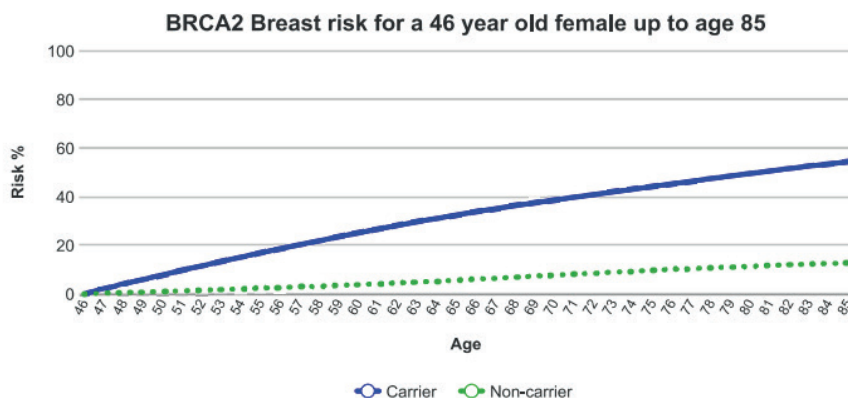


Figura 07: Risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente se ela for portadora de *BRCA2* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 9,63% aos 51 anos, subindo para 54,26% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

#### - Câncer de ovário

Para uma paciente portadora do gene *BRCA2* apresenta um aumento de 1.67%, aos 51 anos de idade, para 36.08%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA2* apresentam um aumento de 0.08%, aos 51 anos de idade, para 1.04%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de ovário (Figura 08).<sup>14</sup>

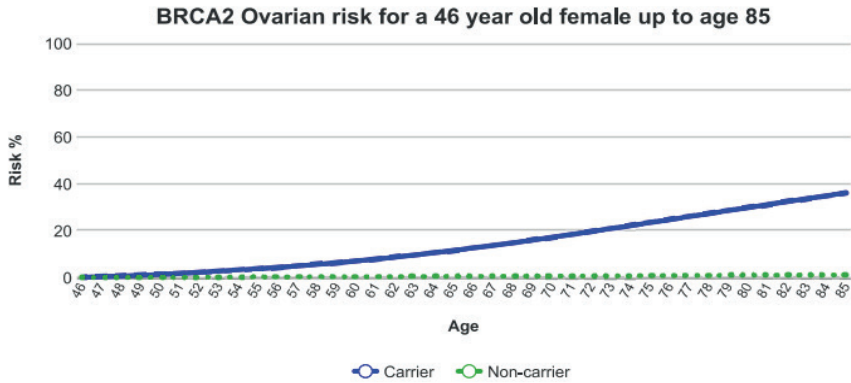


Figura 08: Risco de desenvolvimento de câncer de ovário pela paciente se ela for portadora de *BRCA2* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 1,67% aos 51 anos, subindo para 36,08% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

### - Câncer de pâncreas

Para uma paciente portadora do gene *BRCA2* apresenta um aumento de 0.11%, aos 51 anos de idade, para 4.82%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas. Já os pacientes que não são portadores do gene *BRCA2* apresentam um aumento de 0.03%, aos 51 anos de idade, para 0.96%, aos 81 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de pâncreas (Figura 09).<sup>14</sup>

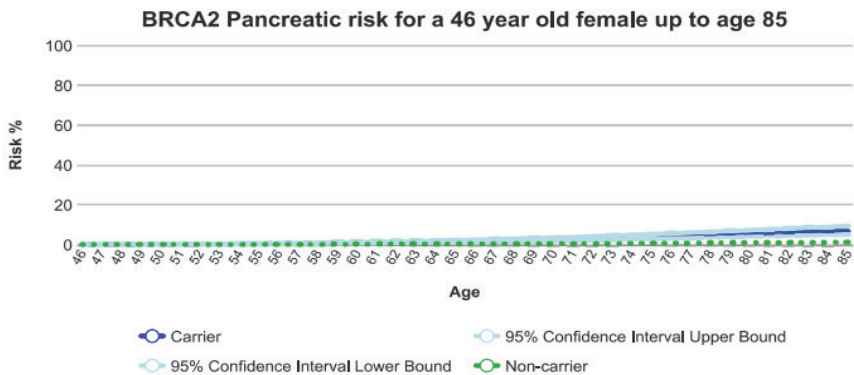


Figura 09: Risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas pela paciente se ela for portadora de *BRCA2* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver esse câncer aumenta, sendo 0,11% aos 51 anos, subindo para 4,82% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

## - Sumário

Os riscos estimados para os tipos de câncer abordados em pacientes portadores *BRCA2* em comparação aos não portadores são resumidos no gráfico abaixo (Figura 10):<sup>14</sup>

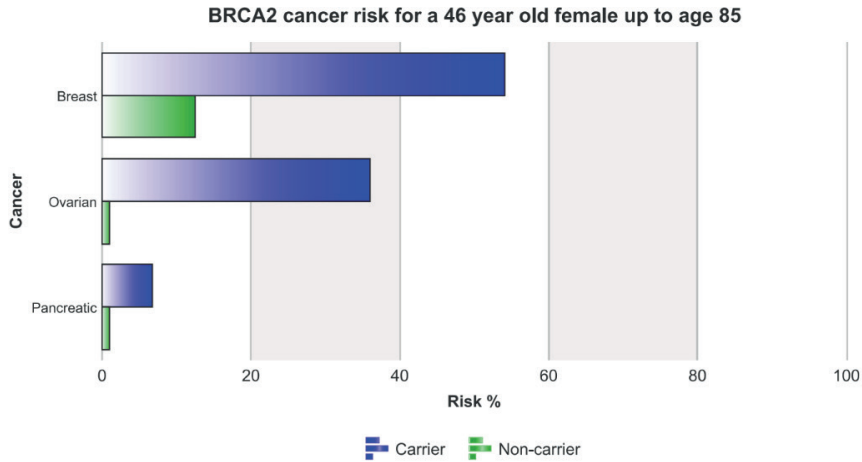


Figura 10: Risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher portadora de mutação de *BRCA2* de 46 anos até 85 anos. Caso a paciente tenha *BRCA2* mutado, o risco dela desenvolver tais cânceres, especialmente os primeiros, agrava-se quando comparado à média populacional.

Fonte: ASK2ME.<sup>14</sup>

## 4 | TABELAS *BCRISK TOLL*

Com base nas informações fornecidas a respeito da paciente, observa-se que ela tem um risco aumentado de desenvolver câncer de mama invasivo tanto nos próximos 5 anos quanto ao longo da vida, em comparação com mulheres da mesma idade e raça/etnia na população geral dos EUA. Nesse sentido, o risco estimado da paciente de desenvolver câncer de mama invasivo nos próximos 5 anos é de 1,5%, apresentado em vermelho em comparação ao risco médio de 1% (apresentado em azul) (Figura 11). Já o risco estimado da paciente de desenvolver câncer de mama invasivo ao longo da vida (até os 90 anos) é de 16,3%, apresentado em vermelho, ao passo em que o risco médio é de 11,8% (Figura 12).<sup>15</sup>

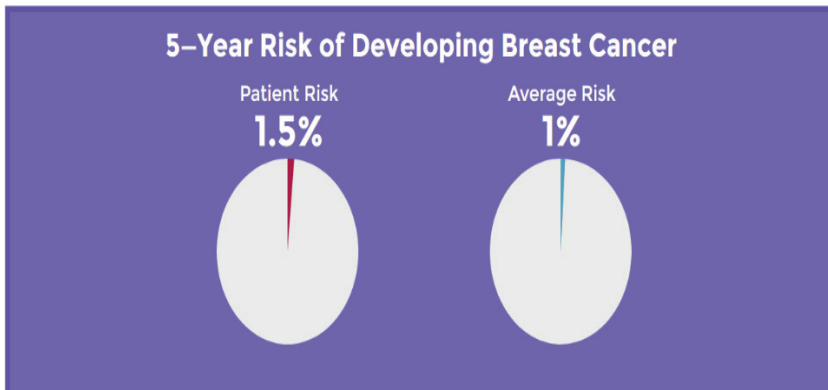


Figura 11: Risco de a paciente desenvolver câncer de mama nos próximos cinco anos em comparação com a população geral. Ela possui 1,5% de risco de desenvolver esse câncer, enquanto o risco médio é de 1% nesse intervalo de tempo.

Fonte: *BCRISKTOOL*.<sup>15</sup>

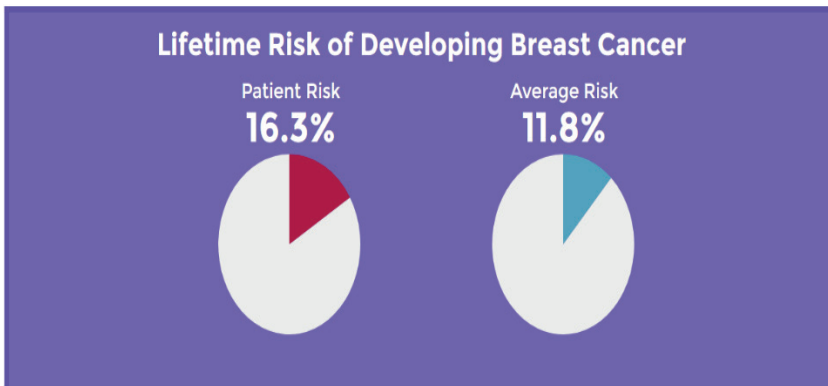


Figura 12: Risco de a paciente desenvolver câncer de mama ao longo da vida em comparação com a população em geral. Ela possui 16,3% de risco de desenvolver esse câncer, enquanto o risco médio é de 11,8% nesse intervalo de tempo.

Fonte: *BCRISKTOOL*.<sup>15</sup>

## DISCUSSÃO

Primeiramente, a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* estabelece, em sua diretriz intitulada *“Breast Cancer Risk Reduction”*, elementos básicos de risco para o câncer de mama nos casos em que não se sabe o risco familiar ou em que há resultado negativo para predisposição genética, ou seja, os fatores de risco que são comuns a toda a população (Quadro 01):<sup>11</sup>



Quadro 01: Adaptado pelos autores, indicando fatores que influenciam o desenvolvimento de câncer de mama.

Fonte: *NCCN Guidelines Version 1.2022: Breast Cancer Risk Reduction: Elements of Risk (BRISK-3)*.<sup>11</sup>

Elementos de aumento do risco:

- Histórico familiar positivo para câncer de mama e ovários
- Idade avançada
- Etnia/raça
- Estilo de vida
  - Alto Índice de Massa Corporal
  - Consumo de álcool
  - Ação atual ou anterior de terapia hormonal
- História reprodutiva
  - Idade da menarca
  - Nuliparidade / poucos partos
  - Idade avançada no nascimento do primeiro filho vivo
  - Idade na menopausa
- Outros
  - Histórico de neoplasias ou hiperplasias mamárias
  - Número de biópsias
    - Procedimentos feitos com a intenção de diagnosticar o câncer;
  - Densidade da mama na mamografia (heterogeneidade e/ou densidade aumentada);
  - Radioterapia e exposição geral à radiação

Elementos de redução de risco

- Menopausa precoce
- Agente anterior de redução de risco
- Exercício físico
- Amamentação

Observando-se os fatores de aumento de risco da paciente ao câncer de mama com base no seu histórico, é possível listá-los da seguinte forma: (1) Terapia de reposição hormonal com duração de 2 anos; (2) Histórico familiar de Câncer de mama e de ovário (desconsiderando a detecção de mutação de *BRCA1*); e (3) Nuliparidade. Um adendo que deve ser explicitado é que não se tem informações sobre o estilo de vida da paciente, o que impactaria positiva e concomitantemente aos outros aspectos de sua história clínica, entretanto, a paciente reúne elementos que aumentam as chances de origem do câncer e que motivam a realização de uma investigação mais minuciosa.<sup>11</sup>

## CRITÉRIOS GERAIS DE TESTAGEM

De acordo com a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), pelo fato dessa paciente ter sido diagnosticada com câncer de mama e sua mãe diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos, sua avó paterna, já falecida, também diagnosticada com câncer de ovário aos 50 anos, além de sua irmã diagnosticada com câncer de mama aos 42 anos, ela atende aos critérios de solicitação do teste genético dos genes *BRCA1* e *BRCA2*:<sup>9</sup>

- Critério (110.7 – 1.b.II): Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com  $\geq 1$  familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e/ou ovário;

- Critério (110.7 – 1.d.I): Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com  $\geq 1$  familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama feminino em idade  $\leq 50$  anos;
- Critério (110.7 – 1.d.III): Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com  $\geq 1$  familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de ovário em qualquer idade.

## RASTREIO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

A educação acerca dos sinais e sintomas do câncer de mama, especialmente daqueles associados às variantes patogênicas de *BRCA*, é vital para o diagnóstico precoce e para um melhor prognóstico. Nesse sentido, entre mulheres, a NCCN recomenda que sejam promovidas orientações sobre aspectos gerais e de funcionamento das mamas desde os 18 anos, embora, antes dessa idade, seja comum que os profissionais de saúde já providenciem esse tipo de orientação, especialmente se a mulher possui histórico familiar de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Em relação à realização do exame clínico da mama, a partir dos 25 anos, mulheres que atendem aos critérios já discutidos são orientadas a realizá-lo a cada 6-12 meses, sendo o autoexame uma técnica que deve ser estimulada. Já no caso dos homens, a partir dos 35 anos, ocorre o início da educação e do treino do autoexame da mama, com exame clínico anualmente.<sup>10</sup>

Especificamente sobre a parte do rastreio, mulheres com idade entre 25 e 29 anos devem realizar Imagem por Ressonância Magnética (IRM) com contraste anual (ou mamografia com consideração de tomossíntese, se a ressonância estiver indisponível) ou individualizada com base na história familiar se houver diagnóstico de Câncer de mama antes dos 30 anos. Já se ela tiver entre 30 a 75 anos, como no caso clínico, é preferida a mamografia anual com consideração de tomossíntese e IRM da mama com contraste. Durante o aconselhamento genético, deve haver discussão sobre o grau de proteção, opções de reconstrução e riscos quando for desejada a mastectomia para redução de riscos. Além disso, a história familiar e o risco residual de câncer de mama com idade e expectativa de vida devem ser considerados durante o aconselhamento, sendo a abordagem de aspectos psicossociais e de qualidade de vida dessa intervenção importante na adesão ao tratamento, incluindo considerar outros agentes de redução de risco, incluindo discussão de riscos e de benefícios. Em contrapartida, quando o paciente for homem, deve-se ponderar rastreio com mamografia anual quando ele apresentar ginecomastia a partir dos 50 anos ou 10 anos após o caso mais precoce de câncer de mama masculino conhecido na família (o critério que ocorrer primeiro).<sup>10</sup>

Assim, após avaliar o histórico familiar e pessoal da paciente, percebe-se que ela atende a alguns critérios de rastreio genético, especialmente para variantes patogênicas comumente associadas a câncer de mama, como *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse sentido, a fim

de se estruturar o melhor plano de manejo, a NCCN recomenda a realização da testagem genética, visto que quanto mais precoce for a identificação da mutação causadora do câncer, maiores são as chances de uma intervenção adequada e um prognóstico positivo. Dessa forma, o esquema abaixo resume bem as etapas a serem seguidas após a confirmação de que os pacientes atendem aos critérios de triagem para rastreamento (Figura 13):<sup>10</sup>

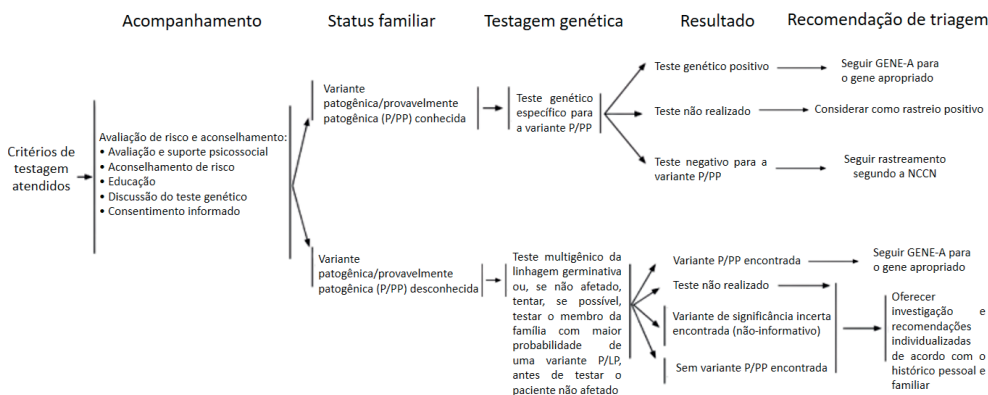


Figura 13: Fluxograma criado pelos autores, indicando as etapas a serem seguidas após a confirmação de que o paciente atende aos critérios para testagem e rastreamento de câncer de mama.

Fonte: *NCCN Guidelines Version 2.2023: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Genetic Testing Process (GENE-1)*.<sup>10</sup>

Resumidamente, após o diagnóstico de câncer e antes da realização do teste genético, é imprescindível que o profissional se comprometa a realizar o acompanhamento do paciente ao longo de seu tratamento. Nessa conjuntura, através da criação do vínculo médico-paciente, será possível entender a realidade desse indivíduo, suas subjetividades e suas fragilidades. Estabelecido esse elo, o bom profissional de saúde deve confirmar o quanto o paciente entende sobre o teste genético, seus riscos e suas implicações para a sua vida, e esclarecer eventuais dúvidas. Em seguida, após essas etapas, caso seja identificada uma variante patogênica/provavelmente patogênica, a exemplo do *BRCA1*, o aconselhamento genético deverá abranger, além da intervenção medicamentosa, esclarecimento acerca de possíveis indicações de mudanças para que o acometimento do paciente seja o mais brando possível.<sup>10</sup>

Por fim, como na família dela há alguns casos de câncer, além da confirmada presença de *BRCA1* no câncer de sua irmã, os demais membros da família da paciente podem se submeter ao teste genético. Nesse contexto, esses indivíduos também devem ser orientados acerca dos fatores de risco de câncer modificáveis e das manifestações dos sinais e sintomas das neoplasias malignas do espectro do Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Dessa forma, o rastreamento, obedecendo às recomendações de faixa etária, são indispensáveis para o acompanhamento familiar e para o diagnóstico da doença em estágio inicial.<sup>10</sup>

## FATORES BIOLÓGICOS DA DOENÇA

O *BRCA1* é composto por 22 exons codificantes distribuídos em 100 kb de DNA genômico. Este gene codifica 1.863 aminoácidos, e mais de 200 diferentes mutações germinativas associadas à suscetibilidade ao câncer foram identificadas. Muitos alelos de *BRCA1* que predisõem a doenças têm mutações de perda de função, a maioria das quais resulta em truncamento prematuro da proteína.<sup>4</sup>

O *BRCA1* tem sido implicado na regulação transcricional de vários genes ativados em resposta a danos no DNA. A primeira linha de evidência veio de uma observação de que o terminal C de *BRCA1* se liga e ativa a maquinaria transcricional basal. Uma série subsequente de estudos demonstrou que o terminal C do *BRCA1* humano (aminoácidos 1528-1863) forma complexos com a RNA polimerase II através da RNA helicase. Essa interação parece envolver várias proteínas associadas ao complexo central da polimerase.<sup>4</sup>

Mais recentemente, outras regiões do *BRCA1* também contribuíram para a regulação da transcrição em conjunto com a holoenzima da RNA polimerase II. A porção interna do *BRCA1* se liga a um grande número de fatores de transcrição, que podem mediar sinais para a RNA polimerase II. De fato, a ativação transcricional por *BRCA1* é suportada por sua capacidade de interagir direta ou indiretamente com vários fatores transcricionais.<sup>4</sup>

Além disso, um estudo recente relata que *BRCA1* e *STAT1* cooperam para regular a proteína p21. *BRCA1* se liga ao domínio de ativação transcricional de *STAT1*. A ligação de *BRCA1* a *STAT1* leva à indução de um subconjunto de genes regulados por IFN- $\gamma$ . A ativação transcricional mediada por *STAT1* por radiação UV depende da fosforilação de Ser727 por p38/ MAPK, e *BRCA1* associa-se principalmente com *STAT1* fosforilado por Ser727. Essas descobertas levantam a possibilidade intrigante de que o *BRCA1* funcione como uma proteína de ligação, conectando danos ao DNA e vias de resposta ao estresse para executar respostas celulares específicas, como a parada do ciclo celular ou a apoptose (Figura 14).<sup>4</sup>

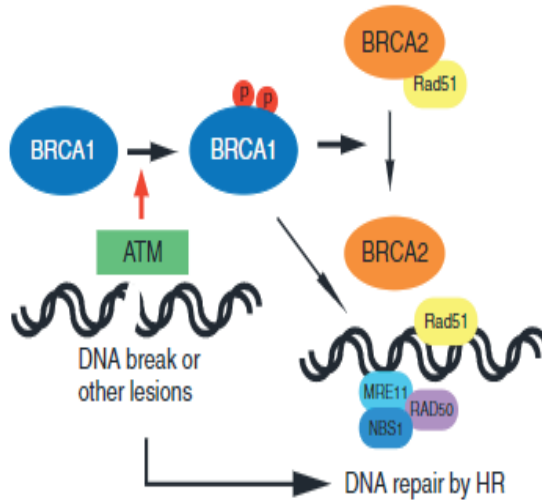


Figura 14: Representação esquemática das proteínas BRCA1 e BRCA2 no reparo ao dano do DNA. A figura ilustra a cadeia de eventos protagonizada pelos genes *BRCA*, no contexto celular.

Fonte: *Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage.*<sup>4</sup>

Os papéis desempenhados por *BRCA1* e *BRCA2* no reparo de fitas duplas de DNA (DSB) parecem diferir. As evidências disponíveis indicam um papel mais direto do *BRCA2*. Células deficientes em *BRCA2* exibem maior sensibilidade à radiação ionizante, indicativo de um defeito no reparo de DSB, enquanto o ponto de verificação do ciclo celular, a apoptose e as respostas aos danos no DNA permanecem intactas. Além disso, as células deficientes em *BRCA2* acumulam quebras cromossômicas e trocas mitóticas aberrantes durante o cultivo. Células deficientes em Rad51 apresentam fenótipos semelhantes, fornecendo evidências genéticas de que as interações de *BRCA2* com Rad51 são fundamentais para a manutenção da divisão celular e da estrutura cromossômica.<sup>4</sup>

Estudos recentes mostraram que o *BRCA2* regula a localização intracelular e a função de Rad51, sendo um membro da família de proteínas RAD51 que assistem na reparação de quebras na dupla cadeia de DNA. Em células deficientes em *BRCA2*, o transporte nuclear de Rad51 é prejudicado, sugerindo que *BRCA2* move Rad51 do local de síntese para o local de processamento de danos ao DNA. Um modelo possível é que o complexo *BRCA2*-Rad51 reside em dois estados na Vivo: um estado inativo, que impede a ligação do DNA de fita simples por Rad51, e um estado ativo, no qual Rad51 forma filamentos de nucleoproteínas para serem transferidos para locais de dano ao DNA por *BRCA2*. Especula-se que a transição do estado inativo para o ativo envolve modificações pós-traducionais, como a fosforilação induzida por danos no DNA, desencadeando uma mudança estrutural substancial no complexo *BRCA2*-Rad51 para liberar Rad51 de *BRCA2*.<sup>4</sup>

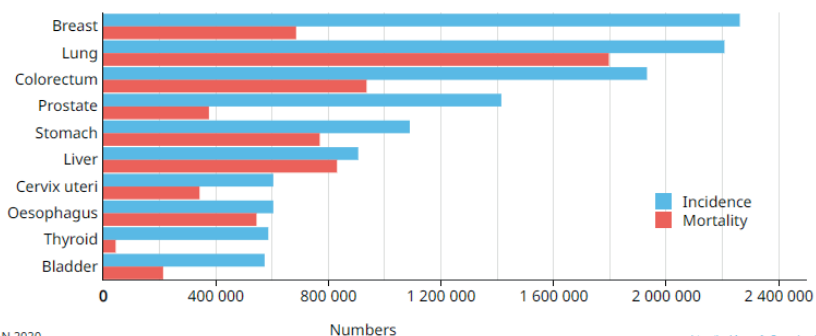
## EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres, sendo que 5 a 10% dos pacientes com câncer de mama são geneticamente predispostos ao câncer. Nesse sentido, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, o número de novos casos de câncer de mama ultrapassou 2 milhões o estimado, representando 11,6% de todos os novos casos de câncer no mundo, em ambos os sexos. Geograficamente, observa-se que, por exemplo, na faixa etária de 0 a 74 anos, o risco cumulativo de desenvolver esse tipo de câncer foi de 9,32 na América do Norte, 2,81 a 4,17 na Ásia e, na Austrália e na Nova Zelândia, houve o valor mais alto, de 10,16. Dessa forma, ao redor do mundo, percebe-se que esse tipo de câncer é comum e afeta um número grande de pessoas, sendo o risco cumulativo de desenvolvê-lo variável. Ademais, famílias com história de múltiplos cânceres de mama ou ovário representam aproximadamente 15% de todos os pacientes com câncer de mama, evidenciando importante influência genética nessa doença.<sup>5</sup>

De maneira geral, cabe comentar que mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são umas das principais causas de câncer de mama. Nesse sentido, estima-se que a prevalência dessas variantes patogênicas na população em geral, excluindo-se judeus Ashkenazi, seja de aproximadamente 1 caso a cada 400-500 indivíduos. À luz desse entendimento, em judeus Ashkenazi, importante grupo de risco para essa doença, a prevalência das variantes c.68\_69delAG de *BRCA1*, c.5266dupC, e c.5946delT de *BRCA2* são de 1 caso em 40 indivíduos. Portanto, quando selecionados casos de câncer de mama sem distinção de grupos específicos, observa-se que mutações de *BRCA1/2* correspondem a 4.2%-6.1% dos casos, enquanto tais mutações correspondem a 8.3%-14.7% dos casos de câncer de ovário.<sup>5</sup>

Por fim, vale salientar que, segundo a OMS, o câncer de mama é o câncer mais diagnosticado no mundo, tendo ultrapassado o câncer de pulmão em 2020 (Figura 15).<sup>16</sup> Nesse sentido, nas últimas décadas, a quantidade de pessoas diagnosticadas com câncer aumentou consideravelmente, assim como o número de mortes: se em 2000 eram diagnosticadas 10 milhões de pessoas por ano, havendo 6,2 milhões de mortes por conta da doença, em 2020, esses números subiram para aproximadamente 19,3 milhões de diagnósticos e 10 milhões de mortes. Dessa forma, pode-se dizer que “uma a cada cinco pessoas desenvolverá câncer”, assim como “mais de uma em cada seis mortes é devido ao câncer”, sendo que as projeções atuais indicam que esses números tendem a aumentar, caso não haja mudanças de estilo de vida na população. Para tanto, a adoção de medidas de redução de comportamentos de risco, como detalhado no quadro 01, podem ser úteis: dietas saudáveis, atividade física regular, abstenção de álcool e tabaco, assim como qualidade de vida para um envelhecimento saudável, são fatores chave para a reversão dessa carga de câncer.<sup>6</sup>

## Estimated number of incident cases and deaths World, both sexes, all ages (excl. NMSC)



Data source: GLOBOCAN 2020  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2023

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

Figura 15: Número estimado de casos e mortes por câncer no mundo (geral), incluindo pessoas de todos os sexos e idades. Na figura, as maiores incidências de câncer são dos seguintes tipos: mama, pulmão e colorretal.

Fonte: GLOBOCAN 2020<sup>19</sup>

## TRATAMENTO

Após o diagnóstico de câncer de mama, deve-se realizar novamente o exame clínico da paciente, pedir uma mamografia bilateral, determinar o estadiamento do tumor, o tipo histológico e qual status de receptor, além de realizar o aconselhamento genético e a quantificação de riscos. Em seguida, de maneira conjunta com a paciente, deve-se abordar as duas principais formas de tratamento: cirurgia e quimioterapia.<sup>10</sup>

### Cirurgia

Na abordagem cirúrgica, há diferenças entre cânceres com e sem as variantes patogênicas *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse sentido, portadoras dessas mutações têm maiores chances de desenvolver um câncer secundário ao câncer de mama, seja ele do mesmo lado (ipsilateral) ou do lado oposto (contralateral).<sup>7</sup> Desse modo, é relatado que a realização de mastectomia bilateral, quando comparada à mastectomia unilateral é mais eficaz no aumento da sobrevivência geral da paciente, sendo essa abordagem a mais indicada.<sup>8</sup> Assim, no caso da paciente, caso seja confirmada mutação *BRCA1/2*, o médico responsável pode recomendar essa abordagem.<sup>10</sup>

### Quimioterapia

Dentre os principais agentes utilizados na quimioterapia, vale destacar:<sup>8</sup>

- I. Taxanos: estabilizadores de microtúbulos que têm ação de bloquear a proliferação celular e, conseqüentemente, ativar vias de apoptose. Nesse sentido, destacam-se os taxanos docetaxel e paclitaxel;
- II. Agentes de platina: ligantes de DNA que conseguem quebrar a dupla fita.

Nessa conjuntura, cabe comentar que o uso de terapia neoadjuvante, nessa abordagem, têm apresentado resultados promissores de exacerbar os efeitos dos agentes de platina;

- III. Inibidores de PARP: bloqueadores das enzimas Poli (ADP-ribose) polimerases, responsáveis por etapas vitais dos mecanismos de reparo de danos no DNA. Nesse sentido, essa inibição provoca instabilidade cromossômica, trava o ciclo celular e ativa vias de morte celular programada;

No caso da paciente, o uso dos inibidores de PARP emerge como uma boa abordagem quimioterápica, caso seja confirmada a presença das variantes patogênicas *BRCA1/2*. Nesse cenário, urge salientar que nesses tipos de mutações, tal classe de medicamentos, além dos efeitos já citados, também estimulam quebras de fita simples do DNA (SSBs), gerando, após a replicação celular, fitas duplas irreparáveis, resultando em células cancerosas *BRCA1* e *BRCA2* defeituosas e inviáveis.<sup>8</sup>

## PREVENÇÃO

A mastectomia bilateral de redução de risco e a salpingo-ooforectomia redutora de risco são os métodos mais eficazes para reduzir respectivamente o risco de câncer de mama e de ovário entre as portadoras da mutação *BRCA1/2*.<sup>10</sup>

Sabendo-se que as portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm mais chances de desenvolver câncer de mama e ovário, há algumas estratégias de prevenção. Estas estão baseadas nos guidelines publicados pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (Quadro 02):<sup>10</sup>



Quadro 02: Estratégias de prevenção do câncer de mama e de ovário para as portadoras da mutação *BRCA1/2*. Dependendo da histórica clínica da paciente, ela pode atender a critérios específicos que são base para indicação de exames de rastreio e prevenção.

Fonte: *NCCN Guidelines Version 2.2023: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Genetic Testing Process (GENE-1)*<sup>9</sup>

Procedimento	NCCN
<b>Mama</b>	
Auto-exame de Mama	Iniciar aos 18 anos de idade
Exame Clínico da Mama	Iniciar aos 25 anos de idade. Repetir a cada 6-12 meses.
Mamografia	Iniciar aos 30 anos de idade (20-29 apenas se RM indisponível ou histórico familiar positivo. Repetir anualmente
Mastectomia Redutora de Risco	Considerar como opção viável, mas discutir o grau de proteção, as opções de reconstrução e os riscos potenciais.
Quimioprevenção	Considerar como opção.
Ressonância Magnética	Iniciar aos 25 anos de idade. Repetir anualmente.
Ultrassom da Mama	Não relevante
<b>Ovário</b>	
Exame de CA-125	Considerar aos 30-35 anos de idade (combinado com ultrassom transvaginal), se não houver salpingo-ooforectomia redutora de risco.
Quimioprevenção	Considerar o uso de contraceptivos orais.
Salpingo-ooforectomia Redutora de Risco	Recomendável entre 35-40 anos de idade (razoável adiar até a idade de 40-45 anos) e após a conclusão da gravidez.
Ultrassom Transvaginal	Considerar a partir dos 30-35 anos de idade (combinando com o CA-125), se não tiver havido salpingo-ooforectomia redutora de risco.

## CONCLUSÃO

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais diagnosticado em mulheres, sendo que a tendência é de que o número de casos e mortes continue a aumentar nas próximas décadas. Entre os principais riscos para o desenvolvimento desse tipo de câncer, vale citar envelhecimento, histórico familiar positivo e mutações genéticas, a exemplo da presença das variantes patogênicas *BRCA1* e *BRCA2* na história clínica. Nesse sentido, o rastreio e a prevenção são fatores chave para o diagnóstico precoce e, na maioria dos casos, melhor prognóstico, com possibilidade de terapias mais brandas e com menos sequelas. Dessa forma, o uso das ferramentas de bioinformática é valioso, principalmente em situações como a da paciente do relato: mesmo sem o teste genético, foi possível inferir que ela possui risco elevado para o desenvolvimento de cânceres de mama, ovário e pâncreas, principalmente caso sejam confirmadas mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Assim, no caso de suspeita de câncer de mama, o paciente deve procurar assistência médica o quanto antes, apoiando-se nos profissionais da rede de saúde para acesso a informações e esclarecimentos. Já quando o paciente se encaixa nos critérios para acompanhamento e testagem genética para mutações relacionadas com esse tipo de câncer, como no relato

de caso, é importante que ele seja acolhido durante todas as etapas desse processo, a fim de que ele tenha uma rede de apoio, caso seja necessário avançar para um tratamento mais insidioso. Com o diagnóstico, é imprescindível que o médico responsável tenha conhecimento sobre os mecanismos de ação dessa doença, assim como esteja atualizado sobre os tratamentos mais indicados, especialmente em tumores *BRCA1/2*. Contudo, além de conhecer os sinais e os sintomas indicativos da doença, é preciso que o profissional de saúde consiga discutir e esclarecer ao paciente e a sua família o quadro, enfatizando a importância da adesão ao tratamento, da adoção de medidas protetivas e da testagem dos demais membros da família, caso eles se encaixem nos critérios estabelecidos.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

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

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

## REFERÊNCIAS

1. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM* [Internet]. 2017;24(4):549–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284222>
2. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - NCI. 25 de novembro de 2020, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
3. CARVALHO, Simone da Costa e Silva. Caracterização molecular da Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e/ou Ovário. 2019. Tese (Doutorado em Genética) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. doi:10.11606/T.17.2020.tde-11022020-144232
4. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004 Nov;95(11):866-71. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x. PMID: 15546503.
5. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2020 Aug 29;
6. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acessado 11 de fevereiro de 2023.

7. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2017 Feb;4(1):10.15761/ICST.1000228. doi: 10.15761/ICST.1000228. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28706734; PMCID: PMC5505673.
8. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, Kim-Sing C, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B, Sun P, Narod SA. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014 Feb 11;348:g226. doi: 10.1136/bmj.g226. PMID: 24519767; PMCID: PMC3921438.
9. PROPOSTA DE DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE. [S. l.], 2018. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/consultas\\_publicas/cp61/Anexo\\_II\\_DUT\\_Rol\\_2018\\_final\\_26.06.2017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf). Acesso em: 11 fev. 2023.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)Genetic/Familial. High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2023 — January 10, 2023
11. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Citado em 11 fev 2023. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_risk.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf)
12. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
13. Risk Evaluator Software [Internet]. ems-trials.org. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
14. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
15. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
16. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. larc.fr. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

**ÁLVARO SOUZA COZER:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0091596230954562>

**ANA CLARA VACCARI SANT'ANNA PONTES:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3547304315249732>

**ANDRÉ MANHÃES MACHADO:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0364675276490227>

**AUGUSTO HENRIQUE DE OLIVEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2587095766521881>

**CAROLINA LAVANHOLLE VENTORIN:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3241811449244810>

**CAROLINA LOZER SANTANA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9499518999894478>

**DAVID GONÇALVES DOS SANTOS:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/4639655121225616>

**DÉBORA DUMMER MEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**EMANUELLY VICTÓRIA ANDRADE FONSECA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/8388775032998243>

**FELYPE TONINI VIAL:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0946813097751952>

**GABRYELLA HADDAD TORRES:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0913843624596376>

- HELENA NAPOLI DA CUNHA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória – Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/1946955072346146>
- IÚRI DRUMOND LOURO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória  
– Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>
- JÉSSICA OLIVEIRA DE SOUZA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/  
Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/2011555443653158>
- JOÃO LUCAS NASCIMENTO:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/  
Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/6844750852041789>
- JOÃO PEDRO GREGÓRIO DE ALMEIDA E SILVA:** Universidade Federal do  
Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/0352467306276025>
- LETÍCIA ALVES PEREIRA COELHO:** Universidade Federal do Espírito Santo-  
UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/9313285456026772>
- LUCAS FERREIRA GAMA MARQUINI:** Universidade Federal do Espírito Santo -  
UFES/Vitória - Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/9718185798374535>
- LUMA SANTOS DE OLIVEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória - Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/2869229681882296>
- MARCUS VINICIUS DE ALMEIDA:** Universidade Federal do Espírito Santo-  
UFES/Vitória-Espírito Santo.  
<https://lattes.cnpq.br/0678862195103035>
- MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/  
Vitória – Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>
- MELISSA DOS SANTOS MATOS:** Universidade Federal do Espírito Santo -  
UFES/Vitória – Espírito Santo.  
<http://lattes.cnpq.br/9167155720911178>

**PÂMELA DE SOUZA CAMPANHA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2689098502453979>

**PAULO VICTOR SCHULTZ PASSON:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/8811589469440236>

**PEDRO SANTANA PRATES:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9485492779927051>

**SAYURI HONORIO DE PAULA SEGÁUA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3587861047094781>

**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>

**VINGRID CAROLINE VARGAS SILVA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6079240845672655>

**VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>

**MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas do Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) pertencente ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Goiabeiras - Vitória. Atualmente, mestrando e doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (UFES e RENORBIO/UFES). Desenvolve pesquisas holísticas, multidisciplinares e colaborativas nas áreas de biologia molecular, genética, biologia de sistemas, biologia computacional e bioinformática translacional. Realizou estágio no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), por meio do Programa Aristides Pacheco Leão sob investimento da Academia Brasileira de Ciências (ABC), sob tutela do Prof. Dr. Roger Chammas. Realizou de Curso de Verão no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com a participação no minicurso sobre Bioinformática aplicada em RNA-seq sob a tutela central da Profa. Dra. Mariana Lima Boroni Martins e seus alunos. Desenvolve atualmente pesquisas sob tutela do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e a Profa. Dra. Débora Dummer Meira, em pesquisas com múltiplas temáticas tais como: Biologia Computacional, Biologia de Sistemas, Bioinformática, Saúde Mental (Relação Depressão e Eixo Intestino-cérebro), Biologia Regenerativa (Tecido Nervoso e a via PIWI/piRNA), Epigenética, Biologia Celular e Citologia em Poliploides (Sincícios, Células Poliploides Cancerígenas Gigantes - PGCCs e etc.), Oncologia (Glioblastoma Multiforme, Gliomas Pediátricos de Alto Grau, Microambiente Tumoral, Resistência Tumoral, Recidiva Tumoral, Dormência Tumoral, Evolução Tumoral e PGCCs), assim como desenvolve o projeto de pesquisa intitulado: Câncer Holístico e Variações de Ploidia frente às potenciais inovações biotecnológicas bioprospectivas e bioeconômicas.

**LUANA SANTOS LOURO:** 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. Lúri Drumond Louro, Profa. Dra. Débora Dummer Meira e Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success;* *2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End;* *3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases;* *4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges.* Publicou recentemente o livro intitulado "CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?" pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**GABRIEL MENDONÇA SANTANA:** Graduando em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**THOMAS ERIK SANTOS LOURO:** Graduando em Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), monitora voluntária da disciplina de Genética médica para o curso de medicina e desenvolve atualmente pesquisa sob orientação do Dr. Luiz Fernando Torres Gomes em Cardiologia. Membro da Liga Acadêmica de Pediatria e Ginecologia e Obstetrícia do Espírito Santo. Diretora Científica das ligas acadêmicas de Geriatria e Clínica Médica da UFES. Diretora da Coordenação Local de Estágios e Vivências. Possui curso técnico em Eletrotécnica pelo Instituto Federal do Espírito Santo, campus São Mateus.



**VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Graduando em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e monitor voluntário da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Membro da Liga Acadêmica de Psiquiatria do Espírito Santo. Foi membro da Liga Acadêmica de Nefrologia (2022-2023) e Liga Acadêmica de Clínica Médica (2022-2023). Recentemente publicou o capítulo *Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Possui curso técnico em Administração pelo Instituto Federal do Espírito Santo, campus Colatina.

**TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), monitora bolsista da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Diretora científica da Liga de Endocrinologia e Metabologia (LAEM) e secretária-chefe da Liga de Medicina de Família e Comunidade (LAMFAC). Recentemente publicou o capítulo *Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges* e participou como coautora em seis publicações para o Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia - CBAEM de 2023.

**FLÁVIA DE PAULA:** Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e doutorado em Biologia/Genética pela Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é professora do Dept Ciências Biológicas/CCHN/UFES e orientadora do curso de pós-graduação em Biotecnologia/Renorbio/CCS/UFES. Tem experiência na área de Genética Humana, com ênfase nos seguintes temas: Estudo Celular e Molecular da Osteogênese Imperfeita, Aspectos genéticos da Doença de Alzheimer e Estudo dos aspectos genéticos da longevidade humana.

**ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO:** Bacharel em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da UERJ (1977). Mestre em Ciências Biológicas (1981) e Doutor em Ciências (1989) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Pesquisador Associado/Pós-Doutoramento na Washington University in Saint Louis, USA (1990). Bolsista do Programa TDR para Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (1990). Professor Titular do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da UERJ (1981-atual). Pesquisador do CNPq (1991 a 1996). Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia, área de concentração em Biociências Nucleares, do Instituto de Biologia da UERJ (1991 a 1996), atualmente Programa de Pós-Graduação em

Biociências - nível 6 da CAPES. Coordenador da Implantação do Programa de Doutorado (Aprovação pelo Conselho Superior de Pesquisa e Extensão da UERJ em 1993 e pela CAPES em 1995) e Reestruturação do Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Biologia-Biociências Nucleares (Aprovação pela CAPES em 1995). Diretor do Instituto de Biologia da UERJ (1996 a 2000). Membro do Conselho Superior de Ensino e Pesquisa e do Conselho Universitário da UERJ (1993 a 2000, 2011 a 2015, 2018 a 2021). Membro da Sociedade Internacional de Genética Forense - ISFG (1997 - atual). Organizador dos I, II, III e IV Simpósios Internacionais de Identificação Humana por DNA do Rio de Janeiro, nos anos de 1999, 2003, 2008 e 2017, respectivamente, sendo a FAPERJ, o TJRJ e a UERJ as instituições promotoras. Organizador da XII Jornada do Grupo Espanhol e Português da ISFG (2008). Conselheiro do Conselho Regional de Biologia (1999 a 2003). Conselheiro do Conselho Federal de Biologia (2003 a 2007, 2007 a 2011, 2011 a 2015, 2015 a 2020). Experiência profissional na área da Biologia Molecular. Atua na formação de recursos humanos especializados (mestrado e doutorado) na área da genética forense e de populações. Coordenador Adjunto do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2012 a 2016). Coordenador do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2016 a 2021). Coordenador da implantação do Laboratório de Diagnósticos por DNA da UERJ, do qual é Coordenador Geral (1996 a 2023). Coordenador e Pesquisador Responsável de Projetos de Pesquisa financiados pela FAPERJ, FINEP e da CAPES.

**IÚRI DRUMOND LOURO:** Médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o Posdoc em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. É Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética, oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, University of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Johns Hopkins University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

**DÉBORA DUMMER MEIRA:** Iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003-2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Após o doutoramento, realizou estágio de curta duração no Weizmann Institute of Science (WIS, Israel). Durante o Doutorado, especializou-se em Oncologia Molecular e Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas em “Novas Terapias para o Tratamento do Câncer” e “Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos”. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada e atuando como Coordenadora da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2004-2013). Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora (40h DE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática/Biologia Computacional Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Atualmente, Dra. Débora Dummer Meira é bolsista DTI-A do CNPq (Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A) e pós-doutoranda na renomada Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado “A genética da COVID Longa”. Na UFES, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética para alunos da Graduação em Medicina e Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas e Nutrição. Outrossim, Professora Doutora Débora Dummer Meira é coorientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte da Comissão Permanente de Pessoal Docente (CPPD) da UFES e do Colegiado de Farmácia, do Colegiado de Enfermagem e do Colegiado de Ciências Biológicas EAD da Universidade Federal do Espírito Santo. Profa. Dra. Débora Dummer Meira coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo realizado mais de 120 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: *Genes*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Diagnostics*, *Genetics and Molecular*

*Research, British Journal of Cancer Research, International Journal of Cancer, Industrial Crops and Products, Letters in Applied Microbiology, Journal of Advances in Biology Biotechnology, Infarme Scielo, Agriculture and Natural Resources, The Philippine Agriculture Scientist, African Journal of Pharmacy and Pharmacology, Journal of Plant Protection Research, Scientia Agriculturae Bohemica, African Journal Of Agricultural Research, Horticulturae e Journal of Applied Microbiology e faz parte do "Editorial Board" na área de Bioquímica e Oncologia do Journal of Research in Pharmacy e do Journal of Translational Biotechnology.*



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

Volume II

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)



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

Volume II

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)