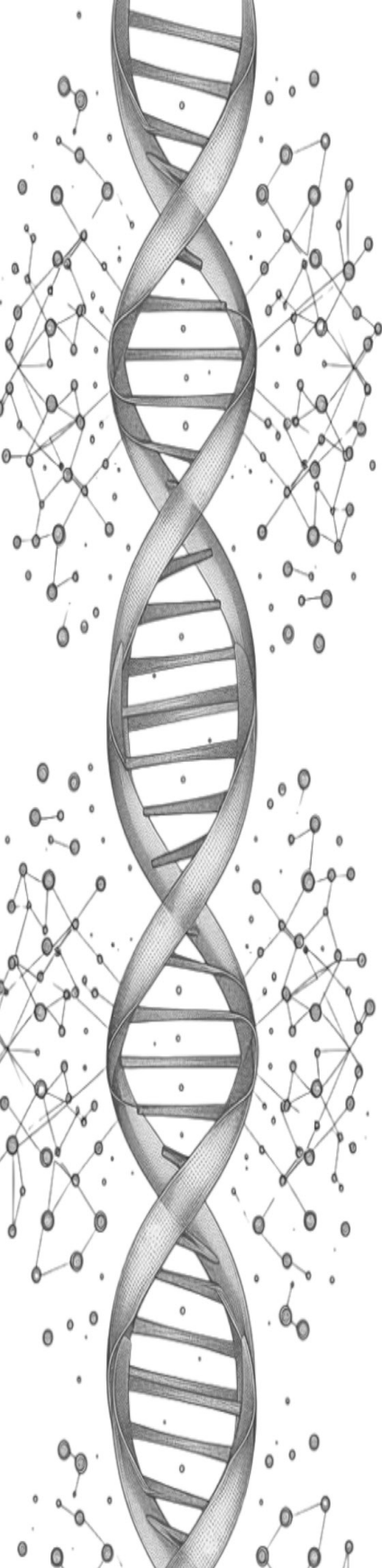




Bioinformática aplicada à
Oncogenética: uma nova
ferramenta para casos
complexos
Volume V

Débora Dummer Meira
Elizeu Fagundes de Carvalho
Íuri Drumond Louro
Taissa dos Santos Uchiya
Vinicius Eduardo Daleprane
Ludmila Coelho Mendonça
(Organizadores)


Ano 2024



Bioinformática aplicada à
Oncogenética: uma nova
ferramenta para casos
complexos
Volume V

Débora Dummer Meira
Elizeu Fagundes de Carvalho
Íuri Drumond Louro
Taissa dos Santos Uchiya
Vinicius Eduardo Daleprane
Ludmila Coelho Mendonça
(Organizadores)


Ano 2024

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 O autor

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à

Atena Editora pelo autor.

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 da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do autor, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos ao autor, 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

- Prof. Dr. Bruno Edson Chaves – Universidade Estadual do Ceará
- Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
- Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
- Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense
- Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
- Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
- Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
- Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
- Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
- Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
- Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
- Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
- Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
- Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
- Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
- Profª Drª 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
- Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
- Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
- Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr
- Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
- Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
- Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
- Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
- Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
- Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
- Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª 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

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci 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

Prof. Dr. Renato Faria da Gama – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

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 Thais Fernanda Tortorelli Zarili – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

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

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

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
B615	<p>Bioinformática aplicada à oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume V / Organizadores Débora Dummer Meira, Elizeu Fagundes de Carvalho, Lúri Drumond Louro, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.</p> <p>Outros organizadores Taissa dos Santos Uchiya Vinicius Eduardo Daleprane Ludmila Coelho Mendonça</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-3062-9 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.629241111</p> <p>1. Bioinformática. 2. Oncogenética. I. Meira, Débora Dummer (Organizadora). II. Carvalho, Elizeu Fagundes de (Organizador). III. Louro, Lúri Drumond (Organizador). IV. Título. CDD 570.285</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' será utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e/ou comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação à obra publicada; 2. Declara que participou ativamente da elaboração da obra, 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 da obra para submissão; 3. Certifica que a obra publicada está completamente isenta de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza 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 da obra publicada, 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. A editora pode disponibilizar a obra em seu site ou aplicativo, e o autor também pode fazê-lo por seus próprios meios. Este direito se aplica apenas nos casos em que a obra não estiver sendo comercializada por meio de livrarias, distribuidores ou plataformas parceiras. Quando a obra for comercializada, o repasse dos direitos autorais ao autor será de 30% do valor da capa de cada exemplar vendido; 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. Em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), a editora não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como quaisquer outros dados dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Este livro é fruto de um projeto acadêmico de escrita científica, desenvolvido pelos alunos do curso de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), no contexto da disciplina de Genética Médica. A oncogenética, especialidade dedicada à investigação da predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias, é explorada ao longo dos capítulos deste livro pelos estudantes, revelando como a identificação de riscos genéticos, comportamentais e clínicos é essencial para a adoção de estratégias preventivas e terapêuticas contra o câncer.

Diante desse contexto, a presente obra se dedica a examinar o uso de ferramentas digitais e *softwares* voltados à estimativa da probabilidade de desenvolvimento de câncer, com base nas características genéticas individuais. Nesse sentido, cada capítulo contempla o estudo de casos clínicos fictícios, nos quais essas são aplicadas, buscando avaliar sua precisão e relevância. À luz dessa compreensão, o objetivo primordial do livro é analisar a eficácia dessas tecnologias de predição de risco oncológico, confrontando suas projeções com a literatura científica atual. Assim, os resultados, as discussões e as conclusões apresentados refletem o aprendizado e a análise crítica dos alunos, destacando o papel central dessas inovações no campo da Genética Médica. Espera-se, portanto, que o leitor compreenda tanto a relevância da Oncogenética na prática médica contemporânea quanto o funcionamento das principais ferramentas computacionais aplicadas nesse campo em constante evolução.

Dessa maneira, os alunos do curso de Medicina, ao se apropriarem de ferramentas de bioinformática como *ASK2ME*, *QCancer* e a plataforma *Invitae*, aprofundam sua compreensão sobre a relevância dessas tecnologias na estimativa do risco genético em pacientes potencialmente portadores de mutações associadas ao câncer. Ademais, ao longo da elaboração dos capítulos, eles são incentivados a explorar as principais bases de dados em saúde, favorecendo, assim, o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais personalizadas e eficazes. Desse modo, desde a graduação, os estudantes da UFES são orientados quanto à importância da escrita científica, da medicina baseada em evidências e da constante busca por informações atualizadas acerca dos avanços tecnológicos e das descobertas genéticas que, nas últimas décadas, têm transformado radicalmente a abordagem do câncer.

À luz do exposto, este projeto consolida-se como um marco na formação acadêmica dos estudantes, promovendo a integração entre a clínica e a bioinformática, assim como a incorporação da oncogenética no raciocínio médico. Dessa forma, essa abordagem multidisciplinar aprimora significativamente a prática dos futuros profissionais de saúde, ao proporcionar uma abordagem voltada para o cuidado personalizado, adaptado às necessidades específicas de cada paciente.

Este livro, em seu quinto volume, parte integrante de um projeto contínuo desenvolvido na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), reforça o compromisso com o aprimoramento das habilidades de escrita científica dos alunos de Genética Médica. Ao empregar tecnologias digitais de análise clínica e genômica, os estudantes têm a oportunidade de explorar casos clínicos fictícios para avaliar o risco individual de desenvolvimento de câncer. Durante a elaboração dos capítulos, destaca-se a ênfase no desenvolvimento da capacidade dos alunos em traduzir conceitos complexos de oncogenética em uma linguagem científica clara e acessível. Esse enfoque ativo na escrita científica não apenas fomenta uma compreensão mais profunda dos avanços e desafios da Medicina contemporânea, mas também integra o conhecimento teórico à prática clínica de maneira mais eficaz. Assim, ao longo da obra, os alunos são instigados a utilizar ferramentas de bioinformática e a explorar as nuances da genética clínica, contribuindo para uma formação acadêmica robusta e alinhada à importância da pesquisa e da comunicação científica no contexto médico.


PALAVRAS-CHAVE: Câncer 1. Estratégias Personalizadas 2. Mutações Genéticas 3. Oncogenética 4. Risco Genético 5. Tecnologias Digitais 6.

This book, in its fifth volume, an integral part of an ongoing project developed at the Federal University of Espírito Santo (UFES), reinforces the commitment to enhancing the scientific writing skills of Medical Genetics students. By employing digital technologies for clinical and genomic analysis, students have the opportunity to explore fictional clinical cases to assess individual cancer risk. During the development of the chapters, special emphasis is placed on the students' ability to translate complex oncogenetic concepts into clear and accessible scientific language. This active focus on scientific writing not only fosters a deeper understanding of the advances and challenges in contemporary medicine but also integrates theoretical knowledge with clinical practice more effectively. Throughout the work, students are encouraged to use bioinformatics tools and explore the nuances of clinical genetics, contributing to a robust academic foundation and an awareness of the importance of research and scientific communication in the medical field.

KEYWORDS: Cancer 1. Personalized Strategies 2. Genetic Mutations 3. Oncogenetics 4. Genetic Risk 5. Digital Technologies 6.

CAPÍTULO 1 1**CÂNCER DE MAMA: ANÁLISE DE UM CASO COM HISTÓRICO FAMILIAR DE MUTAÇÃO NO GENE *TP53***

Laiza Schmidt Mantovaneli
Karina D'Avila Demuner
Eduardo Cota Guimarães
Letícia Saúde Silva Florentino Santos
Ludmila Coelho Mendonça
Taissa dos Santos Uchiya
Matheus Correia Casotti
Débora Dummer Meira
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411111>

CAPÍTULO 2 14**CÂNCER DE OVÁRIO E GENÉTICA *BRCA1*: PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

Lucas Tonon Ventura
Germano Levandovski Fumian
Guilherme Schwan Justo de Carvalho
João Victor Serafim da Rocha
Ludmila Coelho Mendonça
Taissa dos Santos Uchiya
Matheus Correia Casotti
Débora Dummer Meira
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411112>

CAPÍTULO 3 28**CÂNCER DE PÂNCREAS ASSOCIADO À MUTAÇÃO NO *BRCA2*: IMPLICAÇÕES GENÉTICAS E MANEJO CLÍNICO**

Alice Viçosi Silva
Beatriz Gomes Furtado
Esther Vescovi Martins
Letícia Gomes Ferreira
Ludmilla Coelho Mendonça
Taissa dos Santos Uchiya
Matheus Correia Casotti
Débora Dummer Meira
Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411113>

CAPÍTULO 4 43**CÂNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO BASEADOS EM UM CASO CLÍNICO DE *BRCA2***

Davi Guedes Cardoso Barcellos
Guilherme Klein dos Santos
Gustavo Bromonschenkel Brandão

João Pedro Della Valentina
 Vinicius Eduardo Daleprane
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411114>

CAPÍTULO 555

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO: UM ESTUDO DE CASO NA SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Maria Maia Mendonça Cordeiro
 Gabriella França da Silva
 Lays da Silva Vieira
 Nicole Alberto Pereira
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411115>

CAPÍTULO 6 71

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E IMPACTOS CLÍNICOS DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: UM ESTUDO DE CASO


Isabela de Sousa Bianchini Marins
 Anita Vargas de Castro
 Gabriel Cordeiro Lopes
 Lucas Ladislau dos Santos
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411116>

CAPÍTULO 787


A IMPORTÂNCIA DE TECNOLOGIAS QUE AUXILIAM NO DIAGNÓSTICO PRECOZE DE CÂNCER: APLICAÇÃO EM UM CASO DE SÍNDROME DE MUIR-TORRE

Lívia Barroca Vieira
 Rafaela Falcão Fabres
 Pedro Barbosa
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411117>

CAPÍTULO 8 100**ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER COLORRETAL: A RELEVÂNCIA PATOGÊNICA DO GENE *MSH1***

Luiza Maria Eing Bezerra
 Ana Beatriz Hoffmann Pagung Barros
 Eloá Bonomo Negris
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411118>


CAPÍTULO 9 112**CÂNCER DE PRÓSTATA: RELATO DE CASO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO ASSOCIADO À VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE *ATM***

Lorenzo Ribeiro Dias Vieira
 Filipe Teixeira Hage Firme
 Luanna Moreira Almeida de Souza
 Lizandra Zanetti Miranda
 Vinicius Eduardo Daleprane
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411119>

CAPÍTULO 10..... 127**GENÉTICA E ONCOLOGIA: ABORDAGENS PERSONALIZADAS NO MANEJO DO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO**

Ana Paula Stofel Fernandes
 Yvana Patrícia Barbosa
 Leonelys Isabel Rodríguez Jimenez
 Vinicius Eduardo Daleprane
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6292411110>

SOBRE OS AUTORES 138**SOBRE OS ORGANIZADORES 141**

CÂNCER DE MAMA: ANÁLISE DE UM CASO COM HISTÓRICO FAMILIAR DE MUTAÇÃO NO GENE *TP53*

Data de aceite: 01/10/2024

Laiza Schmidt Mantovaneli

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

Karina D'Avila Demuner

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

Eduardo Cota Guimarães

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

Letícia Saúde Silva Florentino Santos

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

Ludmila Coelho Mendonça

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no mundo e a quinta causa de mortalidade oncológica em mulheres, destacando-se entre as síndromes hereditárias. Em 2020, foram registrados cerca de 2,26 milhões de novos casos. **RELATO DE CASO:** Mulher, 41 anos, apresentou secreção mamilar clara e nódulo de 2cm em mama esquerda. Tia paterna diagnosticada com câncer de mama aos 28 anos, possui mutação patogênica no gene *TP53*. **RESULTADOS:** A análise permitiu a construção de um heredograma detalhado e a estimativa do risco de câncer de mama na paciente, evidenciando predisposição hereditária ligada ao gene *TP53*. **DISCUSSÃO:** Mutações no *TP53* estão associadas a um risco elevado para

diversos cânceres, como mama e sarcomas, característicos da Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), ressaltando a importância dos testes genéticos. **CONCLUSÃO:** O caso reforça a necessidade de aconselhamento genético e monitoramento em famílias com mutações no *TP53*, destacando abordagens personalizadas para manejo e prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer de mama 2. Síndrome de Li-Fraumeni 3. *TP53*

BREAST CANCER: CASE ANALYSIS WITH A FAMILY HISTORY OF *TP53* GENE MUTATION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the most frequently diagnosed malignant neoplasm worldwide and the fifth leading cause of cancer mortality in women, particularly among hereditary syndromes. In 2020, approximately 2.26 million new cases were recorded.

CASE REPORT: A 41-year-old woman presented with clear nipple discharge and a 2 cm nodule in the left breast. Her paternal aunt was diagnosed with breast cancer at 28 years old and carries a pathogenic mutation in the *TP53* gene. **RESULTS:** The analysis allowed for the construction of a detailed pedigree and estimation of the patient's breast cancer risk, highlighting a hereditary predisposition associated with the *TP53* gene. **DISCUSSION:** Mutations in *TP53* are associated with an increased risk for various cancers, such as breast cancer and sarcomas, characteristic of Li-Fraumeni Syndrome (LFS), underscoring the importance of genetic testing. **CONCLUSION:** The case emphasizes the need for genetic counseling and monitoring in families with *TP53* mutations, highlighting personalized approaches for management and prevention.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Breast cancer 2. Li-Fraumeni syndrome 3. *TP53*

INTRODUÇÃO

Ao longo da última década (2010-2019), observou-se um aumento significativo na incidência de casos de câncer de mama, com uma taxa de crescimento anual em torno de 0,5%, refletindo uma tendência ascendente preocupante no panorama oncológico global. Muitos fatores-chave podem explicar esse crescimento, sendo os principais: a melhora nos métodos diagnósticos, o envelhecimento da população e o crescimento populacional desgovernado. Em 2020, o câncer de mama consolidou-se como a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada globalmente, com uma estimativa de 2,26 milhões de novos casos anuais. Além disso, ocupa a quinta posição no ranking mundial de mortalidade oncológica entre as mulheres, considerando todos os tipos de câncer. Diante desse contexto, vale pontuar que os cânceres de mama de origem hereditária representam cerca de 5-10% de todos os casos, majoritariamente associados à presença de mutações patogênicas nos genes de alta penetrância *BRCA1*, *BRCA2* (35% e 25% respectivamente), *PTEN*, *TP53*, *CDH1* e *STK11*.¹

Existem diversas neoplasias malignas mamárias, classificadas essencialmente em dois grupos principais: carcinomas (invasivos e não invasivos), que acometem o sistema secretor, subdividindo-se em lobulares e ductais, e os sarcomas, que envolvem o estroma

mamário. Aproximadamente 80% dos carcinomas mamários são ductais invasivos, enquanto os carcinomas lobulares invasivos compreendem cerca de 10-15% dos casos. Esses tipos de carcinoma apresentam características patológicas distintas; por exemplo, os carcinomas lobulares tendem a se desenvolver como células isoladas, organizadas em fileiras únicas ou em padrões laminares, diferenciando-se dos ductais tanto em nível molecular quanto genético. Dessa forma, as peculiaridades entre carcinomas ductais e lobulares influenciam significativamente o prognóstico e as opções terapêuticas, que devem ser individualizadas com base nas características específicas de cada tumor, evidenciando a complexidade e a necessidade de abordagens personalizadas no manejo do câncer de mama.^{2,3}

Diante da rápida evolução tecnológica, uma ampla gama de novas ferramentas diagnósticas e de rastreamento são empregadas na detecção do câncer de mama. Nessa conjuntura, por exemplo, a mamografia digital tem gradualmente substituído a mamografia em filme tradicional, uma vez que, apesar de ambas exibirem taxas de detecção comparáveis em mulheres de faixas etárias mais avançadas, a primeira demonstra maior eficácia diagnóstica em pacientes com menos de 50 anos. Já a ultrassonografia e a ressonância magnética, exames complementares de maior sensibilidade e menor especificidade, são reservados para certos grupos de risco, como as pacientes com mamas densas, visto que a aplicação desses na população tende a gerar um aumento de falsos positivos e a indicação de biópsias desnecessárias.⁴

Por fim, os exames clínicos, como o autoexame das mamas, estão sendo gradualmente excluídos de algumas diretrizes de rastreamento devido à ausência de evidências substanciais que comprovem sua eficácia na redução da mortalidade por câncer de mama. Nesse contexto, os testes genéticos surgem como alternativas promissoras e menos invasivas para a triagem e confirmação de pacientes com alto risco. Estes testes são recomendados conforme diretrizes específicas, principalmente para aqueles com histórico familiar sugestivo, e permitem a formulação de estratégias de manejo personalizadas e mais precisas.⁴

RELATO DE CASO

A.B., mulher branca de 41 anos, medindo 1,65 m e pesando 70 kg, nulípara e com menarca aos 16 anos, sem ter alcançado a menopausa. Queixa-se de perda de peso não intencional de 5 kg nos últimos 6 meses, associada a hiporexia e secreção mamilar clara diária na mama esquerda. Há um mês, notou o aparecimento de um nódulo de 2 cm na mama esquerda, doloroso à palpação, cuja mamografia classificou o nódulo como BIRADS 4, indicando suspeita de malignidade, e revelou mamas heterogeneamente densas. Por fim, relata fadiga importante e descamação mamilar nos últimos 15 dias. A paciente possui pai tratado para sarcoma de partes moles na infância e tia paterna diagnosticada com

câncer de mama aos 28 anos, com testagem genética positiva para mutação no gene *TP53*. A mãe, aos 56 anos, é diabética e hipertensa, enquanto o irmão de 19 anos é hígido. A paciente desconhece outras informações sobre o histórico familiar. Além disso, ela é pré-diabética e tabagista desde os 16 anos, com uma carga tabágica de 10 maços-ano.

RESULTADOS

Por intermédio das informações apresentadas no relato de caso, foi possível construir um heredograma (Figura 1) para representar graficamente as principais características do histórico familiar da doença, especificamente uma mutação no gene *TP53*, na família da paciente A.B. Ressalta-se a presença de um fator genético para a apresentação da doença, assim como uma predisposição hereditária ao câncer de mama, particularmente associada à mutação no gene *TP53*. A paciente A.B. apresenta um nódulo de 2 cm na mama esquerda, suspeito de malignidade, enquanto a paciente (II-1) foi diagnosticada com câncer de mama e apresentou mutação para o gene *TP53*. O caso de sarcoma de tecidos moles na infância (II-2) também é significativo, uma condição geneticamente herdada associada a mutações no gene *TP53*.⁵

Além disso, foi calculado o risco da paciente ter um câncer atual, mas ainda não diagnosticado, levando em conta seus fatores de risco e sintomas atuais. Conforme as informações evidenciadas pelo quadro 1, há 37.7% de risco da probanda não apresentar câncer e 62.3% de risco da paciente apresentar algum câncer, destacando o câncer de mama, que apresenta um risco de 61.29%, uma vez que em seu exame de imagem apresentou um nódulo de 2 cm na mama esquerda e BIRADS 4, um indicativo desse tipo de câncer. Ademais, apresenta 1.01% de risco de ter outros cânceres ainda não diagnosticados, as quais não serão discutidas. O cálculo não fornece um diagnóstico de câncer, mas um risco de ter um que ainda não foi diagnosticado (Quadro 1).⁶

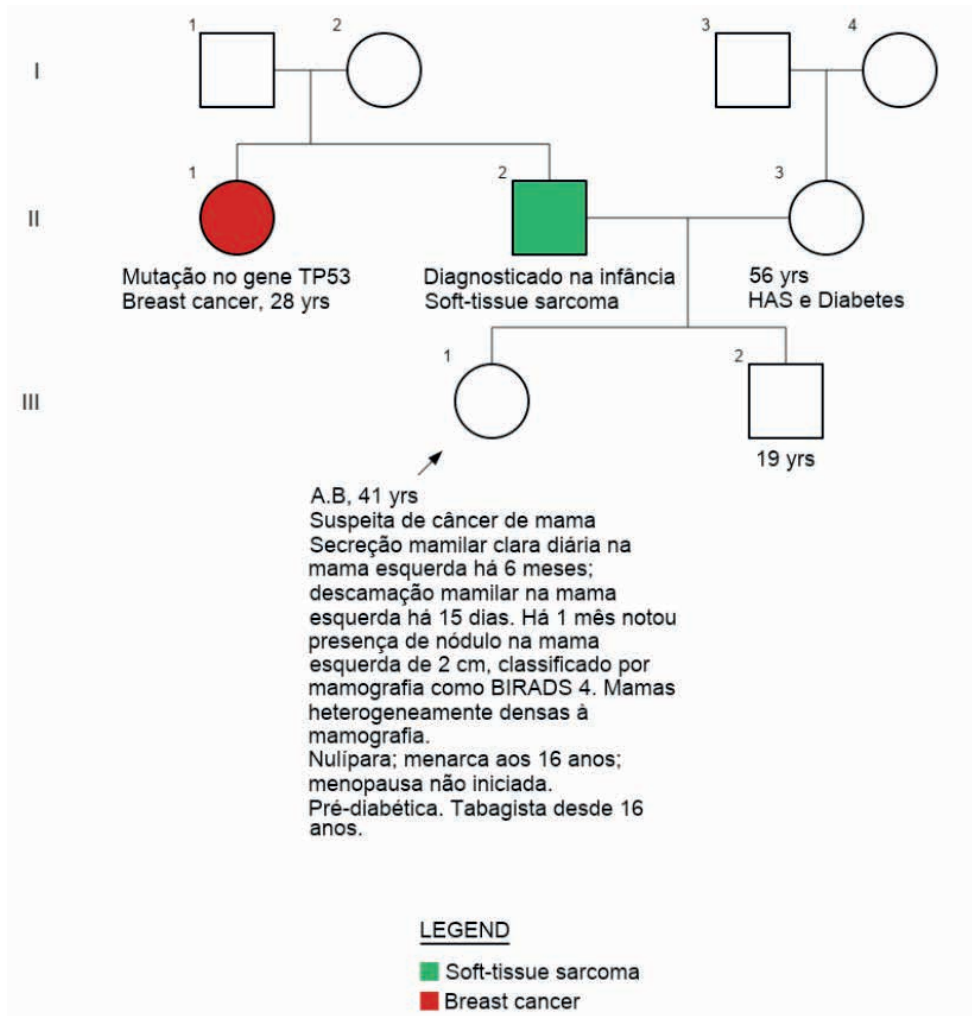


Figura 1: Heredograma do paciente A.B. Heredograma dos membros da família, destacando uma história familiar positiva para câncer de mama e sarcoma de tecidos moles, associada à mutação do gene *TP53*. Indivíduos destacados em vermelho desenvolveram câncer de mama. O indivíduo II-2 (geração II) foi diagnosticado com sarcoma de tecidos moles na infância. A paciente III-1 (probanda) ainda não foi diagnosticada. O indivíduo II-1 apresentou câncer de mama e testou positivo para a mutação no gene *TP53* (Probanda não foi testada). Legend (Legenda); Breast Cancer (Câncer de mama); Soft-tissue sarcoma (Sarcoma de tecidos moles); yrs, years (anos); Left (Esquerda). Fonte: Invitae Family History Tool⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		37.7%
Any cancer		62.3%
	breast	61.29%
	other	0.72%
	lung	0.08%
	ovarian	0.04%
	pancreatic	0.04%
	blood	0.03%
	colorectal	0.03%
	gastro-oesophageal	0.03%
	renal tract	0.02%
	cervical	0.01%
	uterine	0%

Quadro 1: Risco em porcentagem da paciente A.B apresentar diferentes tipos de câncer não diagnosticados. Com base nos sinais e sintomas, foi estimado que ela apresenta 62,3% de chances de ter um câncer não diagnosticado, sendo o câncer de mama o mais provável (61,29%). Cancer (câncer); Type (Tipo); Risk (Risco); No cancer (Sem câncer); Any cancer (Alguns cânceres); breast (mama); other (outro); lung (pulmão); ovarian (ovário); pancreatic (pancreático); blood (sangue); colorectal (colorretal); gastro-oesophageal (gastroesofágico); renal tract (trato renal); cervical (cervical); uterine (útero). Fonte: Plataforma Qcancer⁶

O relatório de avaliação de risco *IBIS* fornece uma análise detalhada do risco de câncer de mama para uma paciente específica, levando em consideração diversos fatores de risco pessoais e genéticos. Conforme os resultados apresentados pela ferramenta, a paciente, com 41 anos, tem um risco de 2,9% de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos (Figura 2), comparado a 1,8% na população geral. Seu risco vitalício é de 19%, superior ao risco populacional de 12,8%. As probabilidades de portar os genes *BRCA1* e *BRCA2* são de 0,56% e 0,68%, respectivamente. A densidade mamária categorizada como BI-RADS c indica um risco maior de câncer. Essas informações indicam que, desde os 41 anos, observa-se um aumento significativo no risco pessoal de câncer de mama da paciente, em contraste com o risco da população geral. Esta discrepância crescente ao longo das idades evidencia uma maior vulnerabilidade específica da paciente. O gráfico abaixo revela que ela possui um risco acumulado consideravelmente mais elevado comparado à média da população.⁷

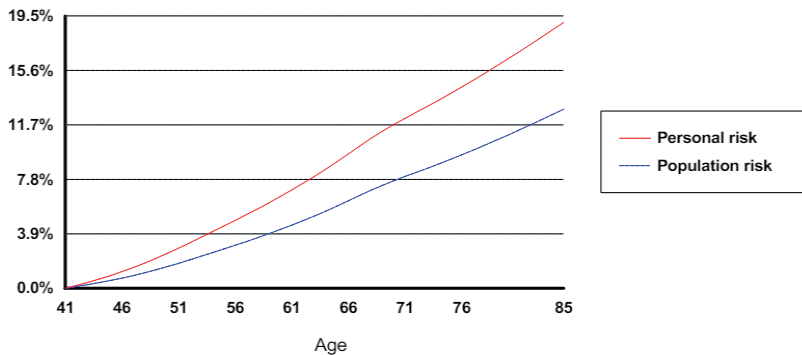


Figura 2: O gráfico apresenta a relação entre a idade da paciente e o percentual de risco de desenvolver câncer de mama. No eixo X é indicada a idade da paciente, que varia de 41 a 85 anos, enquanto que no eixo Y está o percentual de risco de câncer de mama. A linha do risco pessoal representa o risco acumulado de câncer de mama para a paciente específica, enquanto a linha do risco populacional mostra o risco acumulado na população geral. Assim, aos 41 anos, tanto o risco pessoal quanto o populacional são de 0%. Aos 61 anos, o risco pessoal sobe para cerca de 7,8%, enquanto o risco populacional é de 4,2%. Já aos 85 anos, o risco pessoal chega a 19,4%, e o risco populacional é cerca de 14,4%, indicando maior risco em comparação com a média populacional. Linha do Risco Pessoal (Personal Risk). Age (Idade). Fonte: IBIS Risk Evaluation Tool ⁷

A ferramenta *Ask2Me* oferece estimativas de risco, apresentadas em gráficos e tabelas interativas, que abrangem desde a idade atual da paciente até os 85 anos, permitindo diversas formas de análise. A imagem a seguir (Figura 3) estima o risco de desenvolver câncer por uma mutação de *TP53* em uma mulher de 41 anos até os 85 anos. Para câncer de mama, portadoras (azul) do gene *TP53* têm um risco significativamente maior de desenvolver, evidenciado pela porcentagem próxima a 40% desse grupo. Não-portadoras (verde) têm um risco muito menor, indicado pela porcentagem de até cerca de 15%. Logo, supondo que A.B possui a mutação nesse gene, assim como sua tia paterna, ela apresenta alto risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, quando comparada com mulheres da sua faixa etária que não são portadoras.⁸

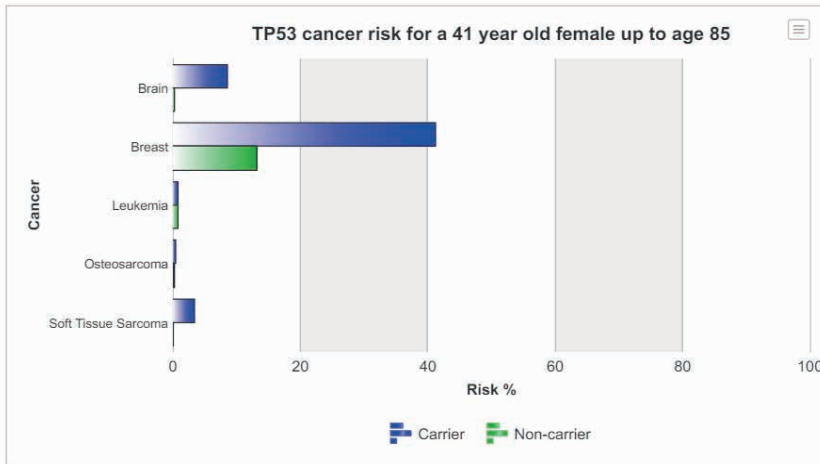


Figura 3: O gráfico apresenta uma comparação do risco de câncer associado ao gene TP53, distinguindo entre portadoras (em azul) e não-portadoras (em verde). Os dados revelam que as portadoras do gene TP53 enfrentam um risco significativamente mais elevado de desenvolver câncer, especialmente de mama e de cérebro ao longo da vida, em comparação com as não-portadoras. O eixo vertical lista diferentes tipos de câncer: cérebro (Brain), mama (Breast), leucemia (Leukemia), osteossarcoma (Osteosarcoma) e sarcoma de tecido mole (Soft Tissue Sarcoma). O eixo horizontal indica a porcentagem de risco. Risk (Risco); TP53 cancer risk for a 41 year old female up to age 85 (Risco de câncer TP53 para uma mulher de 41 anos até os 85 anos). Fonte: Ask2Me⁸

Em uma análise mais aprofundada, conforme ilustrado pela plataforma Ask2Me (Figura 4), observa-se que o risco de câncer de mama para portadoras (em azul) de mutações no gene TP53 aumenta de forma substancial com a idade, alcançando aproximadamente 35% aos 85 anos. Em contraste, o risco para não-portadoras (em verde) permanece consideravelmente mais baixo, situando-se abaixo de 5% na mesma faixa etária.⁸

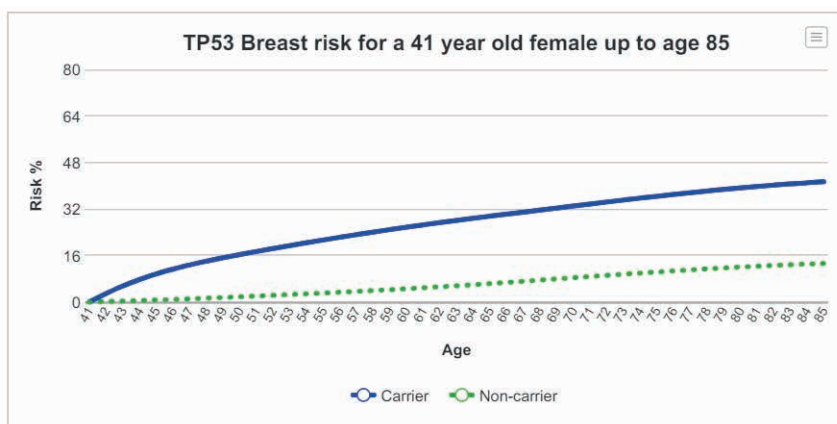


Figura 4: Risco de câncer de mama para uma mulher de 41 anos até os 85 anos. O gráfico indica que o risco de câncer de mama para portadoras de mutações no gene TP53 (em azul) cresce significativamente com a idade, atingindo cerca de 35% aos 85 anos. Em contraste, o risco para não-portadoras (em verde) permanece abaixo de 16% em todas as faixas etárias. Risk (Risco); Age (Idade); Carrier (Portadora); Non-carrier (Não portadora). Fonte: Ask2Me⁸

Conforme indicado pela ferramenta *Risk Assessment Tool* (Figura 5), a probanda possui um risco relativo de 4,9 de que seus sintomas sejam atribuídos a um câncer de mama. Assim, são necessários exames adicionais, como a biópsia do nódulo, para confirmar ou refutar a hipótese diagnóstica de câncer. A plataforma também demonstra que os riscos se elevam não apenas conforme a combinação dos fatores considerados, mas, sobretudo, com o avanço da idade.⁹

Age, years	Risk as a single symptom				Breast lump/pain
	Breast pain	Nipple discharge	Nipple retraction	Breast lump	
40-49	0.17 0.16 to 0.17	1.2 -	-	4.8 3.6 to 5.4	4.9 -
50-59	0.80 0.52 to 1.2	2.1 0.01 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	2.3 -	12 -	48 35 to 61	>5 -

Figura 5: Tabela que apresenta o risco de se ter câncer de mama (breast cancer), de acordo com os sintomas individuais apresentados pelas pacientes e de acordo com suas idades. Risk as a single symptom (risco de acordo com sintoma individual). Age (idade). Years (anos). Breast pain (dor na mama). Nipple discharge (secreção mamilar). Nipple retraction (retração mamilar). Breast lump (nódulo na mama). Breast lump/pain (dor associada a nódulo na mama). Fonte: Risk assessment tool ⁹

DISCUSSÃO

O *TP53* (Proteína Tumoral P53) é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17, cuja função é essencial para a regulação celular. Variantes patogênicas no *TP53* estão associadas à Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), uma condição com herança autossômica dominante. Esse gene codifica a proteína reguladora P53, que desempenha um papel fundamental em diversas funções celulares, incluindo o ciclo celular, a apoptose, o reparo do DNA, o metabolismo e a senescência celular. Assim, a LFS está associada a um aumento significativo no risco de desenvolver diversos tipos de tumores, com destaque para câncer de mama (especialmente em mulheres), osteossarcoma, sarcoma de tecido mole, câncer cerebral e leucemia. Dessa forma, em consonância com tais dados, as plataformas *Ask2Me* e *Risk assessment tool* indicam que as variantes patogênicas no gene *TP53* estão relacionadas a vários tipos de câncer além dos citados, incluindo adrenal, colorretal e pancreático, embora não haja dados suficientes para calcular uma estimativa de risco precisa para esses cânceres.⁸⁻¹⁰

Os critérios diagnósticos tradicionais para LFS incluem a presença cumulativa dos seguintes requisitos: o indivíduo afetado (probando) deve ter sido diagnosticado com sarcoma antes dos 45 anos; presença de diagnóstico de câncer antes dos 45 anos nos parentes de primeiro e de segundo grau; e diagnóstico de sarcoma em parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade.¹¹

No entanto, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), uma autoridade internacional em câncer de mama, recomenda a utilização dos critérios de Chompret (2015), a fim de aumentar a sensibilidade diagnóstica de LFS. São eles: ^{11,12}

1. Critério Familiar: O probando tem um tumor que pertence ao espectro da LFS, como câncer de mama pré-menopausa ou sarcoma de tecidos moles, antes dos 46 anos. Além disso, deve ter pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com um tumor da LFS (exceto câncer de mama, se o probando já tiver câncer de mama) antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores.
2. Múltiplos Tumores: O probando possui múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), com dois deles pertencendo ao espectro da LFS, sendo o primeiro tumor diagnosticado antes dos 46 anos.
3. Tumores Raros: O probando tem carcinoma adrenocortical, tumor do plexo coróide ou rabiomiossarcoma do subtipo anaplásico embrionário, independentemente da história familiar.
4. Câncer de Mama em Idade Jovem: O probando foi diagnosticado com câncer de mama antes dos 31 anos.

Diante deste cenário, é possível concluir que a paciente A.B. preenche diversos critérios se suspeita diagnóstica para LFS. Nesse ínterim, seu histórico familiar é notável, com o pai diagnosticado com sarcoma na infância e a tia paterna apresentando câncer de mama aos 28 anos. Atualmente, A.B. manifesta sintomas clínicos relevantes, incluindo perda de peso não intencional, hiporexia, secreção mamilar clara diária e um nódulo doloroso na mama esquerda, acompanhado de fadiga e descamação mamilar recente, fatores que reforçam a possibilidade de malignidade. Ainda, o nódulo em questão é classificado como BIRADS 4, indicando suspeita de malignidade, associado a mamas heterogeneamente densas, o que pode complicar a detecção precisa de anomalias e potencialmente subestimar a gravidade da lesão. Portanto, é indicada a realização desse nódulo e, caso a biópsia confirme a presença de câncer, A.B. atenderá, de fato, aos critérios familiares para LFS, considerando sua idade atual de 41 anos.^{1,11,12}

Exames complementares serão fundamentais na definição da conduta para o caso. Dentro desse contexto, os exames de imagem desempenham um papel crucial na redução da mortalidade por câncer de mama, pois permitem a identificação e a caracterização do tumor de maneira minimamente invasiva. Embora os benefícios e riscos desses exames possam variar com base na idade, fatores individuais de risco e frequência de rastreamento, evidências substanciais confirmam que a mamografia, por exemplo, é eficaz na diminuição da mortalidade em populações específicas. Além disso, embora o ultrassom e a ressonância magnética não sejam recomendados como métodos primários de rastreamento, ambos são utilizados de forma complementar para determinados grupos de alto risco, como mulheres com mamas densas. Assim, para o acompanhamento e monitoramento de A.B., essas ferramentas podem se revelar particularmente valiosas no futuro.⁴

As diretrizes do NCCN de 2024 recomendam um diagnóstico detalhado, incluindo biópsia guiada por ultrassom ou ressonância magnética, e tratamento baseado no estágio clínico do tumor. Opções cirúrgicas incluem mastectomia ou cirurgia conservadora da mama, com resultados de sobrevivência global semelhantes. A terapia sistêmica adjuvante deve ser administrada conforme necessário, com quimioterapia, terapia endócrina ou trastuzumabe para pacientes com doença em estágio II ou III. A terapia de radiação parcial acelerada da mama pode ser considerada em casos específicos. Participar de ensaios clínicos é altamente recomendado para acesso a tratamentos de ponta. Estas diretrizes visam maximizar a cura e minimizar a toxicidade, devendo o tratamento ser personalizado com base nos aspectos individuais e nas preferências da paciente.¹²

O estadiamento do câncer de mama é feito após a confirmação da malignidade e envolve a avaliação do tamanho do tumor, comprometimento linfático e presença de metástases. As opções de tratamento incluem cirurgia (conservadora ou mastectomia), radioterapia, quimioterapia e, dependendo do caso, terapia hormonal.¹² Hábitos de vida, como tabagismo, é um fator de risco importante e a história familiar de câncer e a mutação no gene *TP53* aumentam a predisposição ao desenvolvimento de neoplasias.¹¹

Para um acompanhamento rigoroso, recomenda-se a realização de mamografias anuais ou semestrais, dependendo da avaliação do oncologista, e ressonâncias magnéticas, se indicadas. O uso de fármacos como tamoxifeno ou inibidores de aromatase pode reduzir o risco de câncer de mama em pacientes de alto risco. Em alguns casos, pode-se considerar cirurgias profiláticas, como mastectomia profilática e ooforectomia, para reduzir os riscos de câncer de mama e ovário, respectivamente.¹²

Considerar testes genéticos para identificar mutações predisponentes é essencial. A paciente deve manter acompanhamento regular com oncologista e mastologista, além de buscar suporte psicológico para lidar com ansiedade e estresse relacionados ao diagnóstico e tratamento. Adotar hábitos de vida saudáveis, incluindo a cessação do tabagismo e o controle da pré-diabetes, é fundamental para melhorar a saúde geral e reduzir riscos adicionais.¹

A realização de testes genéticos pode causar ansiedade e estresse, necessitando de suporte psicológico adequado antes e após os exames. Além disso, existem barreiras financeiras e de acesso aos testes, além de preocupações sobre discriminação no mercado de trabalho com base em predisposições genéticas. A identificação de genes associados ao câncer, como *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*, pode ajudar a mapear a predisposição genética da família. Um heredograma pode ser útil para esse mapeamento, auxiliando no planejamento de medidas preventivas e terapêuticas.¹

CONCLUSÃO

Este estudo reafirma a importância do aconselhamento genético e do monitoramento de indivíduos, principalmente em casos associados a mutações no gene *TP53* na família. A análise do caso da paciente A.B., que apresenta um nódulo na mama e uma história familiar significativa, ilustra a aplicação prática das diretrizes de diagnóstico e rastreamento do câncer de mama. O uso de ferramentas como heredogramas e avaliações de risco, como as fornecidas pelas plataformas IBIS e Qcancer, são úteis para estimar o risco individual e orientar as decisões clínicas. Além disso, destaca-se a necessidade de abordagens personalizadas no manejo do câncer de mama, levando em consideração as características genéticas e os fatores de risco específicos de cada paciente. Dessa forma, é enfatizado que a identificação precoce e a intervenção adequada podem melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, ressaltando a relevância da genética médica na prática clínica oncológica.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação ao NGHM - Núcleo de Genética Humana e Molecular/UFES.

REFERÊNCIAS

1. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research/Chinese journal of cancer research [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jun 30];35(6):565–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10774137/>
2. Types of Breast Cancer [Internet]. Breastcancer.org. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: https://www.breastcancer.org/types?gad_source=1&gclid=EAlaIqobChMItripwvODhwMV4VVIAB1E-A2iEAAYASAAEgLAN_D_BwE
3. Types of Breast Cancer - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology [Internet]. Jhu.edu. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://pathology.jhu.edu/breast/types-of-breast-cancer>
4. Peairs KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. Seminars in oncology [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jun 30];44(1):60–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775416301105?via%3Dihub>
5. Welcome - Invitae Family History Tool [Internet]. Invitae.com. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
6. QCancer [Internet]. Qcancer.org. 2017 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://www.qcancer.org/>

7. Risk Evaluator Software [Internet]. Ems-trials.org. 2017 [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator>
8. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. Ask2me.org. 2016 [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
9. Risk assesment tool: Cancer Research UK (August 2016). Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case–control study using electronic records. British journal of general practice [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jul 6];64(629):e788–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452544/#:~:text=The%20PPV%20of%20breast%20cancer,figures%20support%20current%20referral%20practice>
10. Genotype Versus Phenotype: The Yin and Yang of Germline TP53 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome I Journal of Clinical Oncology [Internet]. Journal of Clinical Oncology. 2015 [cited 2024 Sep 1]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.5757>
11. ANEXO II PROPOSTA DE DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE [Internet]. 2018. Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf
12. Nccn.org. 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

CÂNCER DE OVÁRIO E GENÉTICA *BRCA1*: PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Data de aceite: 01/10/2024

Lucas Tonon Ventura

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

Germano Levandovski Fumian

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

Guilherme Schwan Justo de Carvalho

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

João Victor Serafim da Rocha

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

Ludmila Coelho Mendonça

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário, classificado como o décimo oitavo mais prevalente globalmente e o décimo quarto em termos de mortalidade, representa um desafio significativo para a saúde pública. **RELATO DE CASO:** Mulher, 45 anos. Histórico familiar de câncer de mama por *BRCA1* mutado e de pâncreas e apresenta uma massa de 3 cm no ovário direito. **RESULTADOS:** Caso o teste genético confirme a mutação em *BRCA1*, a paciente terá 60% de risco de desenvolver câncer de mama nos próximos 40 anos, enquanto que a chance de desenvolver o câncer pancreático é menor que 5%. **DISCUSSÃO:** Histopatologia, fatores de risco para câncer de ovário, sintomatologia, síndromes relacionadas, condutas clínicas e tipos de tratamentos, abordagens em

relação ao paciente e sua família. **CONCLUSÃO:** O impacto do câncer de ovário é profundo e multifacetado, devendo ser tratado não só no âmbito clínico e cirúrgico, mas também psicossocialmente.

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

OVARIAN CANCER AND BRCA1 GENETICS: CLINICAL PERSPECTIVES

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer, ranked as the eighteenth most prevalent and the fourteenth most deadly cancer worldwide, presents a significant challenge for public health. **CASE REPORT:** Female, 45 years old. Family history of breast cancer due to *BRCA1* mutation and of pancreatic cancer, and presents with a 3 cm mass in the right ovary. **RESULTS:** If the genetic test confirms the *BRCA1* mutation, the patient will have 60% risk of developing breast cancer in the next 40 years, while the chance of developing pancreatic cancer is less than 5%. **DISCUSSION:** Histopathology, risk factors for ovarian cancer, symptomatology, related syndromes, clinical management, and types of treatments, as well as approaches to patient and family care. **CONCLUSION:** The impact of ovarian cancer is profound and multifaceted. It should be addressed not only in the clinical and surgical domains but also in the psychosocial aspects.

KEYWORDS: *BRCA1* 1. Ovary Cancer 2. Risk Factors 3. Genetics 4. Mutation 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário ocupa a 18ª posição em incidência e a 14ª em mortalidade entre todos os tipos de câncer, com aproximadamente 324.603 novos casos e 206.956 óbitos registrados globalmente.¹ Este tipo de neoplasia é mais prevalente em mulheres brancas e idosas, com cerca de metade dos diagnósticos ocorrendo em pacientes com idade superior a 63 anos. A partir dos anos 2010, a taxa de incidência apresentou uma redução anual de aproximadamente 2%, atingindo uma queda de quase 3% em 2019.²

As mutações nos genes *BRCA1/2* estão presentes em aproximadamente 16% dos casos de câncer de ovário diagnosticados em pacientes femininas. Em mulheres com mais de 40 anos, a mutação no gene *BRCA1* aumenta o risco de desenvolver câncer de ovário em 40% a 60%, enquanto a mutação no gene *BRCA2* eleva esse risco em 10% a 30%. Além disso, a herança dessas mutações segue um padrão autossômico dominante, resultando em uma probabilidade de 50% de transmissão para cada descendente, independentemente do sexo, aumentando consideravelmente o risco familiar.³

Atualmente, a cirurgia profilática em grupos de risco e uma investigação mais rigorosa em casos suspeitos têm se mostrado eficazes na redução da incidência e da mortalidade desse câncer, contribuindo para um prognóstico mais favorável. Nesse sentido, dado o forte componente hereditário das mutações nos genes *BRCA1/2*, que conferem um risco substancial aos portadores e seus familiares, a testagem genética desponta como uma ferramenta promissora no rastreamento e na definição de estratégias clínicas.

Assim, a identificação de mutações em *BRCA1/2* em um familiar impõe a necessidade de alertar os demais membros da família sobre o risco potencial, possibilitando que considerem a realização de testes genéticos. Essa abordagem favorece uma gestão preventiva e personalizada da saúde reprodutiva e oncológica, orientando estratégias de acompanhamento e intervenção que possam mitigar riscos futuros.³

RELATO DE CASO

C.D., mulher negra de 45 anos, medindo 1,70 m e pesando 90 kg, teve menarca aos 11 anos e ainda não entrou na menopausa. Queixa-se de dismenorreia e sangramento pós-coito há 1 ano. Há 3 meses, apresenta náuseas e hiporexia diárias, acompanhadas de dor e distensão abdominal. Um ultrassom endovaginal realizado há 1 mês identificou uma massa de 3 cm no ovário direito. A paciente relata que a última vez que utilizou os serviços de saúde foi há 10 anos, quando teve seu filho. Seu filho é portador de diabetes mellitus tipo 1 e seu esposo é hipertenso. Sua mãe tem osteoporose aos 65 anos, e seu pai faleceu por complicações de câncer de pâncreas aos 48 anos. A avó materna teve câncer de mama bilateral aos 62 anos, com testagem positiva para *BRCA1*, tendo realizado mastectomia. A paciente desconhece outras informações sobre o histórico familiar. A paciente é diabética tipo 2 e faz uso excessivo de álcool, consumindo 6 latas de cerveja por dia desde os 40 anos. Nega tabagismo.

RESULTADOS

Com base nas informações detalhadas no relato de caso, foi possível construir o heredograma familiar da paciente C.D. (Figura 1), fornecendo uma representação visual das relações genéticas e dos históricos de saúde dos membros de sua família. Este heredograma serviu como uma ferramenta crucial para a análise subsequente. Através da utilização de diversas plataformas analíticas, como *QCancer* (Quadro 1) e *ASK2ME* (Figuras 2, 3 e 4), foram calculados os riscos potenciais que esta paciente enfrenta. Estes cálculos foram fundamentados em uma combinação de fatores, incluindo seu histórico familiar, o painel genético identificado e seus hábitos de vida. Cada uma dessas plataformas forneceu uma perspectiva única e complementar sobre os riscos associados.⁴⁻⁶

Adicionalmente, foi realizada uma análise detalhada para avaliar a probabilidade da paciente desenvolver diversos tipos de câncer nos próximos dez anos, cujos resultados estão apresentados no Quadro 1. Esta análise prospectiva permite uma compreensão profunda dos riscos imediatos e facilita a implementação de medidas preventivas oportunas. Além disso, foi apresentada uma avaliação minuciosa dos riscos específicos de desenvolver câncer entre as idades de 50 e 85 anos (Quadro 2). Essa análise longitudinal oferece uma visão abrangente dos riscos ao longo do tempo, destacando períodos críticos de vulnerabilidade.^{5,6}

O heredograma da paciente revela a presença de câncer de pâncreas em seu pai, bem como câncer de mama associado à mutação no gene *BRCA1* em sua avó materna.⁴

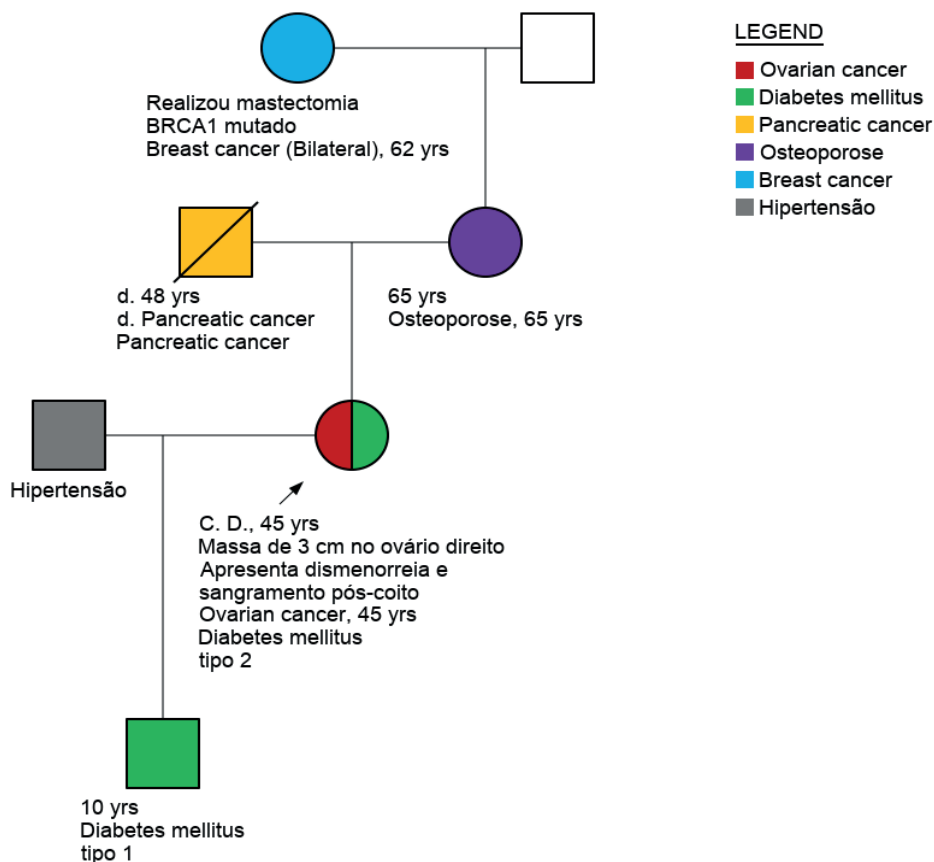


Figura 1. Heredograma da paciente C.D. Esse heredograma apresenta os membros da família, incluindo familiares com câncer de pâncreas e câncer de mama e mutação do gene *BRCA1*.

Tradução dos termos utilizados no genograma: Yrs (anos), ovarian cancer (câncer de ovário), pancreatic cancer (câncer de pâncreas), breast cancer (câncer de mama). Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE.⁴

Com base nas estimativas fornecidas pela plataforma QCANCER, ao inserir os dados da paciente, o risco projetado para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer nos próximos 10 anos é evidenciado no Quadro 1. O câncer de mama surge como o mais significativo, com uma probabilidade estimada de 2,8%, seguido pelos riscos associados ao câncer colorretal e uterino.⁵

blood	0.5%
breast	2.8%
colorectal	1.1%
lung	0.1%
gastro-oesophageal	0.1%
oral	0.3%
ovarian	N/A
pancreatic	0.1%
renal	0.4%
uterine	0.5%

Quadro 1. Percentual de risco do indivíduo C.D. desenvolver diferentes tipos de câncer nos próximos 10 anos. Esse quadro leva em consideração o histórico familiar e pessoal aliado aos hábitos de vida da paciente. Devido à ausência da possibilidade de inclusão do heredograma e do histórico familiar completo no algoritmo desta plataforma, o resultado é inferior em comparação com outras fontes que serão apresentadas posteriormente. Tradução dos termos utilizados no Quadro 1: Blood (sangue), breast (mama), colorectal (colorretal), lung (pulmão), gastro-oesophageal (trato gastroesofágico), oral (bucal), ovarian (ovário), pancreatic (pancreático), renal (renal), uterine (uterino). Fonte: Plataforma Qcancer. ⁵

Abaixo, a Figura 2 ilustra o risco acumulado até os 85 anos de idade para uma mulher de 45 anos portadora de mutação no gene *BRCA1*, comparando-o com o risco de uma mulher não portadora. Observa-se que, para o câncer de mama, o risco para portadoras é superior a 60%, enquanto para não portadoras é inferior a 20%. Além disso, no caso do câncer de pâncreas, o risco para portadoras é mais de três vezes maior em comparação com as não portadoras.⁶

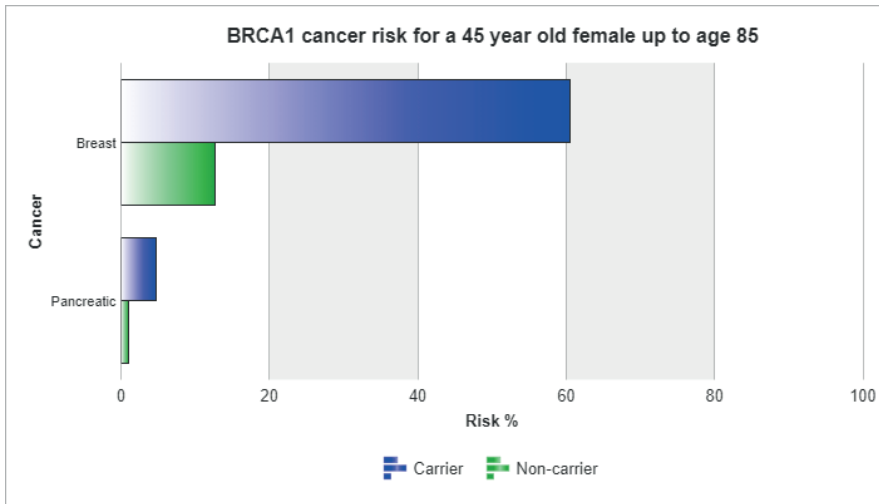


Figura 2. Gráfico mostrando a probabilidade de desenvolver câncer de mama e câncer pancreático até os 85 anos em uma mulher de 45 anos, portadora (azul) ou não portadora (verde) da variante patogênica *BRCA1*. É evidenciado que o risco de desenvolvimento de câncer de mama e câncer de pâncreas para portadoras é aproximadamente três vezes superior ao risco observado em mulheres não portadoras da mutação. Tradução dos termos utilizados na Figura 2: Breast (mama), pancreatic (pancreático), carrier (portador), non-carrier (não portador). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

Quando presentes mutações patogênicas no gene *BRCA1*, o indivíduo pode ser classificado como portador da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Este gene desempenha um papel crucial nos processos de reparo do DNA, incluindo a recombinação homóloga, a recombinação não-homóloga e a excisão de nucleotídeos. Como resultado, a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias, como na mama e no ovário, é significativamente aumentada em portadores, afetando tanto mulheres quanto homens. Abaixo, a Figura 3 ilustra a comparação entre o risco de uma mulher com e sem mutação no gene *BRCA1* desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida, dos 45 aos 85 anos. Os dados mostram que a chance de desenvolvimento de câncer de mama é substancialmente maior em mulheres com a mutação, ultrapassando 60% aos 85 anos, o que representa um risco três vezes superior ao observado em mulheres sem a mutação.⁶

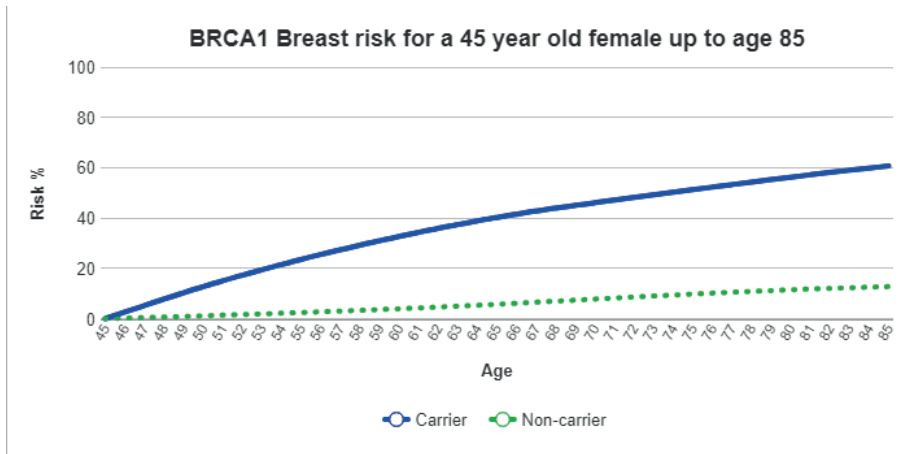


Figura 3. Gráfico demonstrando o risco elevado de uma mulher desenvolver câncer de mama ao longo dos anos devido à presença da variante patogênica de *BRCA1*, em comparação com uma mulher da mesma idade que não possui a mutação. A presença da mutação em *BRCA1* confere um risco aproximadamente três vezes maior de desenvolvimento da neoplasia mamária, com destaque para o aumento significativo desse risco em idades mais avançadas. Tradução dos termos utilizados na Figura 3: Risk (risco), carrier (portador), non-carrier (não portador). Fonte: Plataforma Ask2Me. ⁶

Adicionalmente, observa-se um incremento moderado no risco de desenvolvimento de câncer pancreático, conforme ilustrado na Figura 4, em portadores da variante *BRCA1*. Esse aumento se torna mais relevante após os 70 anos de idade, destacando a influência da mutação patogênica em *BRCA1* sobre neoplasias pancreáticas em idades avançadas, quando comparados portadores e não portadores.⁶

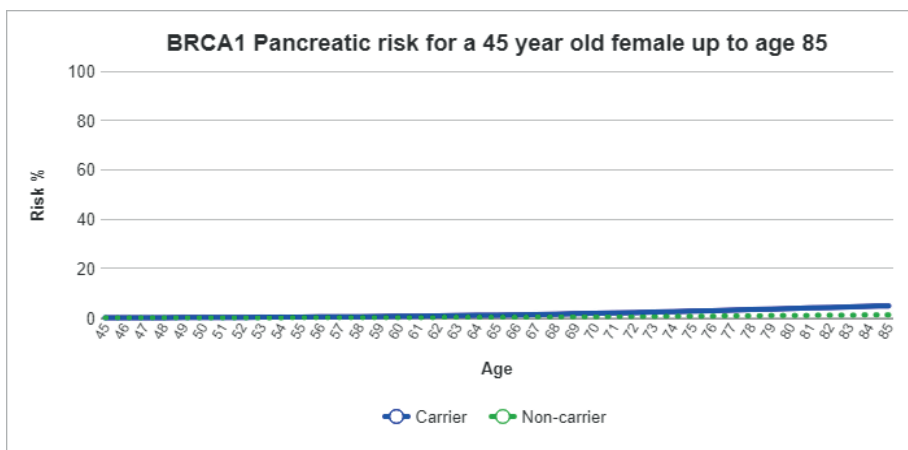


Figura 4. Gráfico demonstrando o risco de uma mulher portadora desenvolver câncer pancreático ao longo dos anos devido à variante *BRCA1*, em comparação com uma mulher da mesma idade que não possui a mutação. A presença da mutação confere um risco moderadamente maior às portadoras, com destaque para o aumento significativo desse risco em idades mais avançadas. Tradução dos termos utilizados na Figura 4: Risk (risco), age (idade). Fonte: Plataforma Ask2Me. ⁶

Por fim, a plataforma *ASK2ME* foi utilizada para calcular e delinear no Quadro 2 os riscos de desenvolvimento de câncer de mama e de pâncreas em intervalos quinquenais, desde os 45 até os 85 anos de idade, comparando mulheres com e sem mutações patogênicas no gene *BRCA1*. A análise dos dados demonstra que a presença da mutação eleva significativamente o risco em todas as faixas etárias avaliadas, tanto para o câncer de mama quanto para o câncer de pâncreas. Por exemplo, aos 50 anos, o risco de câncer de mama é de 12,71% para mulheres com a mutação, em contraste com apenas 1,12% para aquelas sem a mutação, evidenciando o impacto genético sobre a predisposição oncológica.⁶

Age	Carrier %	Non-carrier %
50	12.71	1.12
55	23.53	2.44
60	32.65	3.92
65	40.21	5.71
70	46.08	7.78
75	51.26	9.77
80	56.24	11.48
85	60.68	12.74

Quadro 2. Gráfico mostrando o risco aumentado de uma mulher desenvolver câncer de mama ao longo dos anos devido ao gene *BRCA1*, comparado a uma mulher da mesma idade sem a mutação. É evidenciado que as portadoras da mutação constituem um grupo de alto risco para o desenvolvimento dessa neoplasia quando comparadas às não portadoras, com tal discrepância acentuada em faixas etárias mais avançadas. Tradução dos termos utilizados no Quadro 2: Age (idade), carrier (portador), non-carrier (não portador). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

DISCUSSÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que se desenvolve nos ovários, órgãos responsáveis pela produção de óvulos e hormônios femininos. Na maioria dos casos, a origem do câncer se dá no epitélio, a camada externa dos ovários, que apresenta alta taxa de renovação celular e pode dar origem a mais de cinco subtipos de carcinomas. Há, ainda, variantes menos frequentes que podem surgir no epitélio, nos tecidos de sustentação dos ovários ou nas células germinativas, que formam os óvulos. Diante desse contexto, o local e o tipo do tumor influenciam o prognóstico e a conduta terapêutica mais adequada ao paciente.⁷

Semelhante a outros tipos de câncer, os fatores de risco para o câncer de ovário incluem histórico familiar, idade avançada e mutações genéticas, especialmente variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Nessa conjuntura, tais mutações elevam significativamente o risco de desenvolvimento da doença, reforçando a importância da vigilância genética e da realização de exames regulares para a detecção precoce em

portadores. Diante desse cenário, é importante comentar que o tratamento do câncer de ovário frequentemente envolve uma abordagem multimodal, combinando cirurgia e quimioterapia, com a escolha terapêutica sendo orientada pelo estágio e tipo específico do câncer. Ainda, embora possa surgir em qualquer faixa etária, a doença tem maior prevalência em mulheres com mais de 40 anos, apresentando uma incidência particularmente elevada entre 55 e 64 anos. Portanto, estratégias para diagnóstico precoce e identificação de grupos de risco para rastreamento emergem como intervenções importantes na redução da mortalidade por essa doença.^{3,7,8}

À luz dessa compreensão, a suspeita de câncer de ovário na paciente, combinada com o histórico familiar de câncer, especialmente com a avó materna testando positivo para a mutação *BRCA1* e tendo sido diagnosticada com câncer de mama bilateral, constitui um fator de risco significativo para a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC) e um importante critério para a realização de testes genéticos não apenas para a paciente como também para a sua mãe. Nesse sentido, essa síndrome, ligada a mutação *BRCA1*, é fortemente associada a um aumento substancial no risco de desenvolvimento de câncer de ovário e mama, sendo que a literatura especializada sugere que indivíduos portadores da mutação *BRCA1* necessitam de uma vigilância mais rigorosa e, em muitos casos, de intervenções profiláticas. Portanto, dada a probabilidade estimada de 60% de desenvolvimento de câncer de mama na paciente caso ela possua a variante patogênica de *BRCA1*, é necessário considerar medidas preventivas, como a mastectomia profilática, para mitigar o elevado risco associado à mutação, e exames de rastreamento como a dosagem de CA-125, um marcador tumoral comum em casos de câncer de ovário e para portadores de *BRCA1*, e exames de imagem como a Ultrassonografia Transvaginal e Ressonância Magnética para a detecção e rastreamento de massas tumorais nos ovários e mamas.^{5,6,7,9}

Além disso, outras síndromes genéticas também podem estar implicadas no desenvolvimento de cânceres de ovário, devendo ser consideradas como importantes hipóteses diagnósticas, especialmente quando o histórico familiar revela características relevantes para essas condições. Entre elas, destaca-se a Síndrome de Lynch, que resulta de mutações nos genes de reparo de *mismatches* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) e/ou no *EPCAM*. Essa síndrome é notoriamente associada a uma predisposição a vários tipos de câncer, com ênfase no câncer colorretal, mas também abrange um espectro mais amplo, incluindo cânceres de ovário, endométrio, pâncreas, entre outros.¹⁰

Outra condição hereditária importante é a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), caracterizada pela presença de manchas pigmentadas na pele e mucosas, pólipos no trato gastrointestinal e uma predisposição ao desenvolvimento de vários tumores. Nesse sentido, pessoas com PJS têm um risco significativamente maior de desenvolver cânceres gastrointestinais, além de diversos tipos de câncer epitelial fora do sistema digestivo, como de mama, útero, ovário e testículo. Ainda, embora também seja possível o desenvolvimento

de cânceres como de pâncreas e estômago, o mais comumente manifestado é o câncer colorretal, que apresenta um risco de 39% ao longo da vida.¹¹

À luz do exposto, os sintomas manifestados pela paciente, incluindo dismenorreia, sangramento pós-coito, dor e distensão abdominal, estão alinhados com os sinais frequentemente descritos na literatura para o câncer de ovário. Como esse tipo de câncer muitas vezes se apresenta de maneira insidiosa e inespecífica, o diagnóstico precoce pode ser comprometido. Assim, como houve a identificação de uma massa ovariana por ultrassonografia — um dos métodos de imagem mais comuns na investigação de suspeitas de câncer de ovário — é mister investigar de forma detalhada a possibilidade da paciente apresentar essa neoplasia maligna ainda não diagnosticada.⁷

Em casos de elevado risco, como o apresentado pela paciente, é aconselhável a consulta com um oncologista ginecológico ou um ginecologista com expertise em suscetibilidade genética a cânceres ginecológicos. Além disso, a utilização de contraceptivos combinados contendo estrogênio e progesterona, que atuam na supressão da ovulação, tem se mostrado benéfica na redução do risco de câncer de ovário, especialmente em portadores de variantes patogênicas. Adicionalmente, para mulheres na faixa etária de 35 a 40 anos, a realização de uma salpingo-ooforectomia profilática é recomendada para a mitigação do risco associado.¹²

Para o diagnóstico definitivo de câncer, especialmente considerando a massa ovariana identificada na paciente, não é suficiente confiar apenas nos exames de imagem como a Ultrassonografia Transvaginal e Ressonância Magnética e nem apenas na dosagem de CA-125 como já supracitados. É necessário, primeiramente, realizar exame abdominal e pélvico, para a detecção de mudanças anormais no tamanho, formato ou posição dos ovários e órgãos próximos a eles como o útero. É também de extrema importância a realização da biópsia, que é indicada para qualquer massa suspeita em que haja necessidade de confirmação diagnóstica, especialmente em casos com alto risco de malignidade, como em pacientes com histórico familiar significativo e uma massa ovariana suspeita. Nesses casos, pode-se realizar a Biópsia por Aspiração com Agulha Fina (BAAF), que utiliza uma agulha muito fina para remover uma pequena amostra de tecido do tumor; a Biópsia por Agulha Grossa (Core Biopsy), que remove amostras de tecido com uma agulha oca; ou a Paracentese, que envolve a inserção de uma agulha longa e fina através da pele do abdômen para coletar uma amostra de fluido. O papel da biópsia no diagnóstico inclui a confirmação de malignidade, fornecendo tecido para exame histopatológico realizado por um patologista, que pode confirmar a presença de células cancerígenas, determinar o tipo histológico do tumor e avaliar características como grau de diferenciação e índice de proliferação.^{7,13}

Caso confirmada a presença do câncer na paciente, é necessário realizar o estadiamento. Essencial na prática oncológica, esse processo visa determinar a extensão anatômica da doença. Nesse sentido, o estadiamento abrange a avaliação detalhada da

localização primária do tumor, a disseminação local e regional para linfonodos adjacentes, a presença de metástases em órgãos distantes e o impacto funcional sobre sistemas orgânicos adjacentes. Portanto, essa etapa é crucial para a formulação de uma estratégia terapêutica adequada e para a previsão do prognóstico. No caso em questão, vale ressaltar que o câncer de ovário é dividido em quatro estágios e cada um deles possui subdivisões, que determinam o estadiamento do tumor de maneira mais detalhada. Dessa forma, no caso da paciente, mesmo identificada massa de 3 centímetros em apenas um único ovário, o que é característico de estágio 1A, ainda não é possível determinar o estadiamento exato da massa ovariana porque faltam detalhes essenciais, como a natureza da massa (benigna ou maligna) e a avaliação histopatológica.⁷

No entanto, independentemente do estágio do câncer da paciente, a abordagem inicial recomendada pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) é a realização de histerectomia e salpingo-ooforectomia unilateral ou bilateral. Em casos mais avançados, a cirurgia de citorredução é indicada para a remoção máxima possível do tumor. Como tratamento adjuvante à cirurgia, a NCCN sugere a quimioterapia intravenosa, administrada a cada três semanas, utilizando agentes à base de platina, como a Carboplatina, frequentemente combinada com Paclitaxel. Esses medicamentos antineoplásicos são amplamente utilizados no tratamento oncológico, sendo que para estágios mais avançados, é recomendada a adição de terapia de manutenção com Letrozole, um inibidor da aromatase que reduz os níveis de estrogênio, e Bevacizumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).¹⁴

O uso de inibidores de Poli ADP-ribose polimerase (PARP), como Olaparib, Rucaparib e Niraparib, é altamente recomendado como terapia adjuvante após o tratamento primário, particularmente em pacientes portadores de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Esses inibidores atuam induzindo quebras na cadeia dupla de DNA, que, nas células tumorais com tais mutações, não são reparadas de maneira eficiente devido à deficiência na reparação por recombinação homóloga. Como resultado, essas células tumorais experimentam falência na reparação do DNA, levando à morte celular. Em contraste, as células normais, que replicam seu DNA com menor frequência e mantêm a integridade dos mecanismos de reparação homóloga, conseguem reparar danos induzidos pelos inibidores de PARP, permanecendo viáveis e gerando menos efeitos adversos aos pacientes.^{12,15}

Com o fim do tratamento, é recomendado Visitas a cada 2–4 meses durante 2 anos, depois 3–6 meses durante 3 anos e anualmente após 5 anos, com exame abdominal e pélvico, para detecção de mudanças anormais no tamanho, formato ou posição dos ovários e órgãos relacionadas, e exames de imagem como Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) para a detecção de disseminação de câncer para fora dos ovários em caso de metástase. Ademais, é recomendado um hemograma completo e perfil químico, para analisar se o número de células sanguíneas, produtos químicos e marcadores tumorais estão dentro ou fora dos

padrões aceitáveis, e encaminhar a paciente para avaliação de risco genético, se não tiver sido feita anteriormente.^{7,14}

Também é importante levar em consideração os impactos psicossociais da realização de um teste genético. A antecipação dos resultados de um teste genético pode gerar altos níveis de ansiedade e estresse. A incerteza sobre um diagnóstico potencialmente devastador pode afetar o bem-estar mental dos indivíduos. Além disso, o recebimento de um resultado positivo para uma mutação carcinogênica pode desencadear um estresse significativo, à medida que os indivíduos lidam com o risco aumentado de desenvolver câncer.¹⁷⁻¹⁸

Os resultados dos testes genéticos têm implicações não apenas para o indivíduo testado, mas também para os membros da família. Uma mutação genética pode ser hereditária, afetando irmãos, filhos e outros parentes próximos. A descoberta de uma mutação carcinogênica pode, portanto, causar tensões familiares, à medida que os membros da família lidam com a possibilidade de também estarem em risco. Com tudo isso em mente, é importante ressaltar que o resultado do teste deve ser mantido sempre confidencial e discutido somente com o indivíduo em questão.¹⁸

Indivíduos que testam positivo para mutações carcinogênicas frequentemente enfrentam decisões complexas, como a realização de cirurgias preventivas, mudanças no estilo de vida e a frequência de exames de rastreamento. Essas decisões são muitas vezes carregadas de incertezas e implicações emocionais, exigindo suporte psicológico adequado para ajudar os indivíduos a navegar por essas escolhas difíceis.¹⁷⁻¹⁸

Dado o impacto psicossocial significativo dos testes genéticos para mutações carcinogênicas, é essencial fornecer suporte psicológico antes, durante e após o processo de testagem. Aconselhamento genético pode ajudar os indivíduos a entenderem os riscos, as implicações dos resultados e a lidarem com as emoções associadas.¹⁸

CONCLUSÃO

O impacto do câncer de ovário derivado de mutações *BRCA1* é profundo e multifacetado. Indivíduos portadores dessa doença enfrentam grandes desafios com o tratamento, que pode contar com terapias agressivas e processos cirúrgicos.

Além dos desafios físicos, as implicações emocionais e psicossociais são profundas. Os pacientes e suas famílias precisam lidar com o estresse de um diagnóstico de câncer e as incertezas associadas ao tratamento. O suporte psicológico torna-se essencial para ajudar a gerir a ansiedade, o medo e as preocupações relacionadas com o futuro.

A existência de ferramentas de estimativa de risco é de grande importância para que o paciente seja adequadamente guiado, possibilitando a realização de testes e, caso possua uma mutação de caráter hereditário, em seus familiares, facilitando diagnósticos precoces e impedindo o desenvolvimento do câncer por meio de tratamento em estágio inicial.

A conscientização sobre as mutações *BRCA1* e as opções de tratamento personalizadas podem capacitar os pacientes, mas o acompanhamento contínuo e o apoio emocional são fundamentais para promover uma abordagem holística e centrada no paciente no manejo do câncer de ovário associado ao *BRCA1*.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Ovary Fact Sheet. Global Cancer Observatory, 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2024.
2. American Cancer Society. Key Statistics for Ovarian Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>. Acesso em: 01 jul. 2024.
3. Ovarian Cancer Action. BRCA Mutations: Everything You Need to Know. Disponível em: <https://ovarian.org.uk/ovarian-cancer/brca/brca-mutations-everything-you-need-know/>. Acesso em: 01 jul. 2024.
4. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 01 jul. 2024.
5. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 01 jul. 2024.
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>. Acesso em: 01 jul. 2024.
7. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. *NCCN guidelines for patients: Ovarian Cancer*. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients>. Acesso em: 2 jul. 2024.
8. OVARIAN Cancer Research Alliance. *Can you get ovarian cancer at any age?* Disponível em: <https://ocrahope.org/news/can-you-get-ovarian-cancer-at-any-age/>. Acesso em: 02 jul. 2024.
9. BERLINER, Janice L.; FAY, Angela Musial. Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 241-260, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9090-7>.
10. American Cancer Society. Lynch Syndrome. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/genetics/family-cancer-syndromes/lynch-syndrome.html>. Acesso em: 02 jul. 2024.
11. *National Library of Medicine. Peutz-Jeghers Syndrome*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>. Acesso em: 02 jul. 2024.

12. NATIONAL comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2024 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Acesso em: 02 jul. 2024.
13. STONE, E. A. Biopsy: principles, technical considerations, and pitfalls. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 33-45, jan. 1995. DOI: 10.1016/s0195-5616(95)50003-8.
14. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2024: Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Acesso em: 02 jul. 2024.
15. LORD, C.J.; ASHWORTH, A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, v. 355, n. 6330, p. 1152-1158, mar. 2017. DOI: 10.1126/science.aam7344. PMID: 28302823.
16. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2018*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018. <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about.html>. Acesso em: 02 jul. 2024.
17. *National Library of Medicine*. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524247/>. Acesso em: 02 jul. 2024.
18. *Nature*. *British journal of cancer*. The impact of genetic counselling on risk perception and mental health in women with a family history of breast cancer. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/6690139>. Acesso em 09 set. 2024

CÂNCER DE PÂNCREAS ASSOCIADO À MUTAÇÃO NO *BRCA2*: IMPLICAÇÕES GENÉTICAS E MANEJO CLÍNICO

Data de aceite: 01/10/2024

Alice Viçosi Silva

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

Beatriz Gomes Furtado

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

Esther Vescovi Martins

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

Letícia Gomes Ferreira

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

Ludmilla Coelho Mendonça

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de pâncreas, pelo fato de ser de difícil detecção e ter comportamento agressivo, apresenta alta taxa de mortalidade. **RELATO DE CASO:** Homem, 53 anos. Tumor pancreático com histórico familiar de câncer de próstata e ovário com variante patogênica no gene *BRCA2*. **RESULTADOS:** Caso o teste genético confirme a mutação em *BRCA2*, o paciente terá o risco aumentado de desenvolvimento de câncer pancreático em cerca de 6 vezes quando comparado a um não portador da mutação. **DISCUSSÃO:** Apresentação dos multifatores relacionados ao câncer de pâncreas, principais mutações associadas, sintomatologia, diagnóstico, condutas clínicas, tipos de tratamento e abordagem psicossocial da doença.

CONCLUSÃO: O câncer pancreático resulta em impactos físicos e emocionais substanciais. A combinação de exames clínicos e laboratoriais com testes e aconselhamento genético desempenha um papel crucial no rastreamento precoce e no tratamento adequado para os pacientes e seus familiares.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA2* 1. Câncer pancreático 2. Fatores de risco 3. Genética 4. Mutação 5.

PANCREATIC CANCER ASSOCIATED WITH *BRCA2* MUTATION: GENETIC IMPLICATIONS AND CLINICAL MANAGEMENT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Pancreatic cancer, due to its difficult detection and aggressive behavior, exhibits a high mortality rate. **CASE REPORT:** Male, 53 years old. Pancreatic tumor with a family history of prostate and ovarian cancer with a pathogenic variant in the *BRCA2* gene. **RESULTS:** If genetic testing confirms the *BRCA2* mutation, the patient will have a six-fold increased risk of developing pancreatic cancer compared to a non-carrier. **DISCUSSION:** Presentation of multifactorial aspects related to pancreatic cancer, main associated mutations, symptoms, diagnosis, clinical management, types of treatment, and psychosocial approach to the disease. **CONCLUSION:** Pancreatic cancer results in substantial physical and emotional impacts. The combination of clinical and laboratory examinations with genetic testing and counseling plays a crucial role in early screening and appropriate treatment for the patient and their family members.

KEYWORDS: *BRCA2* 1. Pancreatic cancer 2. Risk factors 3. Genetics 4. Mutation 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas é uma neoplasia maligna marcada pela ausência de sinais e sintomas específicos nas fases iniciais, o que frequentemente resulta em um diagnóstico tardio e em uma elevada taxa de mortalidade. No Brasil, esse tipo de câncer representa aproximadamente 1% de todos os casos diagnosticados, mas é responsável por cerca de 5% das mortes relacionadas à doença. Nesse sentido, a incidência de neoplasias pancreáticas aumenta consideravelmente com o avanço da idade, sendo mais frequentemente diagnosticada em indivíduos a partir dos 60 anos - contribuindo para prognósticos mais reservados. Por fim, a forma mais comum é o adenocarcinoma, que corresponde a 90% dos casos e apresenta manifestações clínicas vagas, dificultando o diagnóstico e atrasando o início do tratamento.¹

Fatores comportamentais, como tabagismo e abuso de álcool, aliados a predisposições genéticas, elevam significativamente o risco de desenvolvimento do câncer de pâncreas. Entre os genes envolvidos, destacam-se mutações em *BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *CDKN2A* e *STK11*, que configuram exemplos notáveis de susceptibilidade hereditária. Nesse contexto, a promoção de hábitos de vida saudáveis, juntamente com a vigilância clínica de indivíduos com predisposição genética, despontam como estratégias promissoras para melhorar o prognóstico e possibilitar intervenções mais eficazes. Dessa

forma, essas estratégias preventivas apresentam potencial significativo para reduzir a mortalidade associada à doença, apesar dos desafios persistentes impostos por sua natureza assintomática nas fases iniciais e pela carência de biomarcadores precisos e eficazes.²

Diante do exposto, a compreensão dos aspectos genéticos do câncer pancreático não apenas permite a identificação de indivíduos em risco elevado, mas também direciona estratégias de prevenção e manejo clínico personalizado. Assim, desempenha um papel crucial na orientação de decisões terapêuticas, como o uso de terapias-alvo específicas para mutações genéticas identificadas, melhorando potencialmente os resultados clínicos e a sobrevida dos pacientes.²

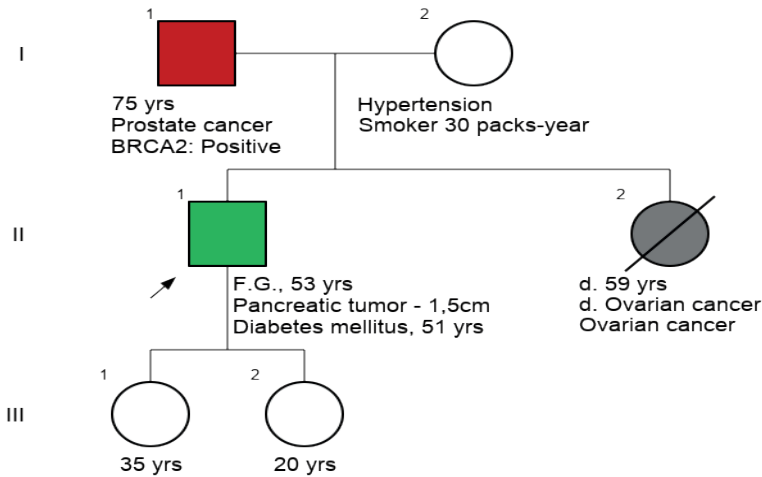
RELATO DE CASO

F.G., homem pardo de 53 anos, medindo 1,82 m e pesando 65 kg, relata perda ponderal não intencional de 10 kg nos últimos 6 meses, acompanhada de esteatorreia e náuseas diárias após as refeições. Queixa-se de desconforto abdominal e icterícia há 2 meses, com acometimento palmar e ocular, além de fadiga. Um ultrassom endoscópico realizado revelou uma massa irregular no pâncreas, de aproximadamente 1,5 cm em seu maior diâmetro. O paciente foi diagnosticado com diabetes aos 51 anos, apesar de manter uma alimentação balanceada e praticar atividade física regular. Na família, o pai está fazendo quimioterapia para câncer de próstata aos 75 anos, com testagem positiva para BRCA2. A mãe tem hipertensão arterial sistêmica (HAS) e é tabagista com carga de 30 maços-ano. O paciente tem duas filhas, de 20 e 35 anos, ambas hígidas. Tinha uma irmã que faleceu aos 59 anos em decorrência de câncer de ovário.

RESULTADOS

Com base nas informações contidas no relato de caso, foi possível construir o heredograma familiar do paciente F.G. (Figura 1), a fim de representar graficamente a história familiar associada à mutação no gene *BRCA2*. Além disso, foram realizados cálculos dos potenciais riscos associados ao perfil genético, hábitos de vida e sintomas apresentados pelo probando, os quais foram analisados por meio de diferentes plataformas, como QCancer (Quadro 1) e Ask2Me (Figura 2).³⁻⁵

Adicionalmente, foi conduzida uma avaliação do risco do paciente desenvolver câncer nos próximos 10 anos, cujos resultados estão apresentados abaixo, no Quadro 1. Tal análise se faz necessária para compreensão dos riscos imediatos e a necessidade de implementação de medidas preventivas. Por fim, é importante ressaltar que a plataforma utilizada não contempla completamente a história familiar e a sintomatologia do paciente, podendo ocasionar redução do risco real do desenvolvimento de câncer.⁴



LEGEND

- Diabetes mellitus
- Prostate cancer
- Ovarian cancer

Figura 1. Heredograma do paciente F.G. Heredograma com os membros da família, com presença de história familiar positiva para câncer de próstata com mutação do gene *BRCA2*, destacado em vermelho. Indivíduos 1 e 2 da geração II apresentaram tumor pancreático e ovariano, respectivamente. *BRCA2*: Positive (*BRCA2*: Positivo); d., deceased (falecido); Diabetes mellitus (Diabetes mellitus); Hypertension (Hipertensão); Legend (Legenda); Ovarian cancer (Câncer de ovário); Pancreatic tumor (Tumor pancreático); Prostate cancer (Câncer de próstata); Smoker 30 packs-year (Tabagista 30 maços-ano); yrs (anos). Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE.³

Cancer	Type	Risk
No cancer		92%
Any cancer		8%
	pancreatic	2,77%
	other	1,51%
	prostate	1,19%
	colorectal	1,03%
	blood	0,56%
	gastro-oesophageal	0,51%
	lung	0,29%
	renal tract	0,12%
	testicular	0,01%

Quadro 1. Risco de desenvolvimento de câncer nos próximos 10 anos para o paciente F.G. nas primeiras duas linhas do quadro. Além disso, o quadro correlaciona o risco do paciente F.G. desenvolver diferentes tipos de câncer nos próximos 10 anos. Com base na apresentação clínica e nos sintomas reportados pela paciente, caso haja a presença de uma neoplasia ainda não diagnosticada (estimada em 8%), o câncer pancreático surge como a hipótese mais provável (2,77%). Any cancer (Desenvolver qualquer câncer); blood (sangue, leucemia); Cancer (Câncer); colorectal (colorretal); gastro-oesophageal (gastroesofágico); lung (pulmonar); No cancer (Não desenvolver câncer); other (outro); pancreatic (pancreático); prostate (prostático); renal tract (do trato renal); Risk (Risco); testicular (testicular); Type (Tipo). Fonte: Plataforma Qcancer.⁴

Ademais, a plataforma *ASK2ME - All Syndromes Known to Man Evaluator* (Avaliador de Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem) busca estimar o risco de desenvolvimento de câncer de forma coerente ao longo dos anos a partir de uma vasta literatura científica. Considerando o paciente como portador da mutação em *BRCA2* herdada de seu pai, é possível visualizar estimativas de risco da idade atual do paciente até os 85 anos de idade em formato de gráfico, como indicado na Figura 2, e no quadro comparativo abaixo (Quadro 2) ao aplicar as características do probando na plataforma. Os resultados obtidos demonstram que o paciente em questão possui um risco cerca de 6 vezes maior de desenvolvimento de câncer de pâncreas quando comparado a um não portador da mutação.⁵

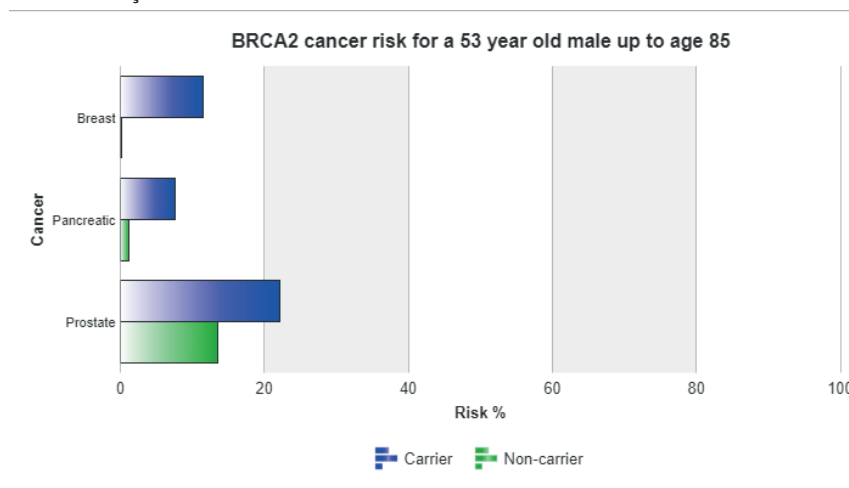


Figura 2. Risco de câncer *BRCA2* para um homem de 53 anos até 85 anos. O gráfico ilustra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, pâncreas e próstata, respectivamente, até os 85 anos de idade, em indivíduo de 53 anos portador da variante patogênica em *BRCA2* caracterizado pela cor azul, e em indivíduo não portador caracterizado pela cor verde. Os resultados mostram que os portadores apresentam risco significativamente maior de desenvolverem tais neoplasias ao longo da vida, quando comparados a não portadores. Breast (mama); Cancer (câncer); Carrier (portador); Non-carrier (não-portador); Pancreatic (pâncreas); Prostate (próstata); Risk (risco). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁵

Age	Carrier %	Non-carrier %
58	0.54	0.09
63	1.39	0.24
68	2.57	0.44
73	4.02	0.69
78	5.61	0.96
83	7.14	1.23
85	7.67	1.32

Quadro 2. Quadro comparativo do risco de um indivíduo do sexo masculino de 53 anos desenvolver câncer pancreático com gene *BRCA2* mutado ou não mutado ao longo dos anos. Os resultados mostram que o paciente tem um risco cerca de 6 vezes maior de desenvolver câncer de pâncreas em comparação a quem não possui a mutação. Age (idade); Carrier (portador); Non-carrier (não-portador). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁵

DISCUSSÃO

O pâncreas é um órgão retroperitoneal, localizado posteriormente ao estômago e adjacente ao duodeno. Sua posição estratégica em relação a estruturas vitais como vesícula biliar, fígado e baço influencia a complexidade no diagnóstico e tratamento de neoplasias pancreáticas, pois as manifestações clínicas costumam ser pouco específicas. Nesse sentido, Há duas formas principais de câncer pancreático: o adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), afetando as células epiteliais exócrinas do pâncreas responsáveis pela produção de enzimas digestivas, e os tumores neuroendócrinos, menos comuns, originados das células endócrinas pancreáticas que sintetizam hormônios, como insulina e glucagon.⁶

Os sintomas mais comumente apresentados pelos pacientes incluem dor abdominal persistente e progressiva - frequentemente descrita como localizada no quadrante superior direito ou epigástrico, podendo irradiar para as costas, icterícia, colúria, prurido, perda de peso não intencional, anorexia e sintomas relacionados à compressão de estruturas adjacentes, como obstrução intestinal ou complicações biliares. Para mais, alguns pacientes podem desenvolver *diabetes mellitus* de início recente ou pancreatite recorrente. Desse modo, a manifestação clínica inicial do adenocarcinoma ductal pancreático é vaga e inespecífica, o que pode atrasar o diagnóstico e o início do tratamento.⁶

Fatores de risco associados a esse tipo de câncer incluem hábitos de vida como tabagismo, consumo excessivo de álcool, exposição a substâncias carcinogênicas, dietas deficientes em fibras e ricas em ultraprocessados, diabetes tipo II e pancreatite crônica. Além disso, a predisposição genética constitui um importante fator: 1 em cada 10 diagnósticos de câncer pancreático é hereditário, relacionados principalmente aos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDKN2A* e *TP53* (Quadro 3).^{6,7}

Mutações genéticas herdadas que aumentam o risco de câncer de pâncreas		
Genes afetados	Funções	Outros cânceres relacionados com a mutação desses genes
<i>ATM</i>	Ajuda na reparação de DNA danificado e a destruir células danificadas	Câncer de mama e bexiga e melanoma
<i>BRCA1 e BRCA2</i>	Ajuda na reparação de DNA danificado	Câncer de mama, ovário, próstata, ducto biliar e cólon
<i>CDKN2A</i>	Ajuda no controle da quantidade da produção de novas células	Câncer de mama, bexiga, cabeça e pescoço e pulmão e melanoma
<i>MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2</i>	Ajuda na reparação de DNA danificado	Câncer de cérebro, cólon, ducto da vesícula biliar, ovário, reto, estômago, intestino delgado, trato urinário superior e útero
<i>STK11</i>	Ajuda no controle da quantidade de produção de novas células	Câncer de mama, cólon, pulmão, ovário e reto
<i>TP53</i>	Ajuda a interromper o crescimento celular para reparo do DNA e ajuda a matar células danificadas	Câncer de mama, bexiga, ducto biliar, cabeça e pescoço, rim, pulmão e ovário e melanoma

Quadro 3. Mutações genéticas herdadas que aumentam o risco de câncer de pâncreas, os genes afetados, sua função normal e os cânceres associados.

Fonte: adaptada de NCCN Guidelines for Patients: Pancreatic Cancer.⁶

Um estudo prospectivo baseado no registro de 5179 indivíduos de 838 famílias concluiu que o número de familiares afetados e o grau de parentesco interferem na evolução para esse quadro clínico. Os resultados demonstram que ter apenas um parente de primeiro grau com câncer de pâncreas aumenta o risco em 4,6 vezes, enquanto ter dois parentes de primeiro grau afetados aumenta o risco em cerca de 6,4 vezes. Isso indica um risco ainda maior dentro de casamentos consanguíneos com histórico dessa neoplasia.⁸ No entanto, mesmo sendo possível encontrar tantos padrões genéticos para o surgimento da doença, a base genética dessa predisposição herdada não é conhecida em 80% dos pacientes com histórico familiar dessa neoplasia.⁹

Os genes *BRCA1* e *BRCA2*, conhecidos pela sua relação com a síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, também estão associados a um padrão de suscetibilidade ao câncer pancreático. Esses genes desempenham um papel crucial na resposta ao dano do DNA, facilitando a reparação de quebras de dupla fita por meio do mecanismo de recombinação homóloga. Assim, células que apresentam deficiência em *BRCA1/2* tendem a manifestar instabilidade genômica, aumentando a tendência à transformação maligna. Indivíduos portadores dessa mutação possuem um risco de desenvolver neoplasia pancreática 2 a 6 vezes maior do que aqueles sem essas mutações, frequentemente apresentando-se de forma mais precoce.² Em mulheres portadoras de mutações *BRCA*, o risco de câncer de pâncreas é duplicado. Da mesma forma, pacientes com câncer de

pâncreas de ascendência judaica asquenazita - população de risco para desenvolvimento de diversas neoplasias, apresentam uma prevalência significativamente elevada de mutações *BRCA1/2*.¹⁰

Assim, detectar mutações nos genes *BRCA1/2* oferece inúmeras vantagens, especialmente em relação ao câncer de pâncreas familiar (FPC), permitindo que os membros da família recebam testes genéticos e aconselhamento. A diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda testes de linha germinativa usando painéis multigênicos abrangentes para síndromes de câncer hereditário que estão associadas a um risco aumentado de PDAC independentemente do histórico familiar.² Além disso, o conhecimento da presença dessa mutação é crucial para a personalização do tratamento. Para os familiares de primeiro grau, que têm um risco significativamente aumentado de serem afetados (de 2,26 a 10 vezes mais), a testagem genética é fortemente recomendada. Pacientes com essa mutação geralmente apresentam um prognóstico mais favorável em comparação com aqueles sem a mutação, devido à disponibilidade de terapias direcionadas ao *BRCA1/2*. Em particular, os inibidores de poli-ADP ribose polimerase (PARP) têm mostrado resultados promissores no tratamento de cânceres associados a essas mutações.¹⁰

Outras alterações genéticas também estão ligadas ao adenocarcinoma ductal pancreático. Mutações hereditárias nos genes de reparo de pareamento de DNA (MMR), como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*, associadas à síndrome de Lynch, aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas em até 11 vezes. Em contrapartida, mutações no gene *CDKN2A*, relacionadas à síndrome do melanoma maligno familiar (também conhecida como síndrome melanoma-pancreático), estão associadas a um risco aumentado de 20 a 47 vezes de desenvolver a doença precocemente. Já mutações hereditárias no gene *STK11*, relacionadas a síndrome de Peutz-Jeghers, caracterizada por pólipos gastrointestinais e um risco significativamente maior de câncer colorretal, pode apresentar um risco elevado em até 132 vezes para o desenvolvimento do câncer pancreático. Por fim, da mesma forma que ocorre na pancreatite não hereditária, a pancreatite familiar está relacionada a um aumento significativo de 26 a 87 vezes o risco de neoplasias, estando associada a diversos genes, como *PRSS1*, *SPINK1* e *CFTR*.²

Dessa forma, deve-se considerar o aconselhamento genético aos pacientes com câncer de pâncreas para os quais se suspeita de alguma síndrome de câncer hereditário. Em especial, é importante avaliar o histórico familiar de melanoma, pancreatite, câncer pancreático, câncer colorretal, câncer de mama e ovário, bem como a idade de desenvolvimento da doença e a presença de descendência asquenazita. Nesse contexto, o painel da NCCN indica testes germinativos em qualquer paciente com câncer pancreático confirmado ou naqueles em que há suspeita clínica de susceptibilidade hereditária. Caso a síndrome seja identificada, deve-se encaminhar os parentes em risco ao aconselhamento genético. Já para pacientes com doença avançada e candidatos à terapia anticâncer, o

painel indica testagem para mutações somáticas acionáveis, como: *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *HER2*, *KRAS*, *PALB2* e deficiência de MMR.¹¹

À luz do exposto, o rastreamento é indicado para indivíduos com a variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica (P/LP) em *STK11*, a partir dos 30-35 anos, e em *CDKN2A*, a partir dos 40 anos, ou 10 anos antes do diagnóstico mais precoce de câncer de pâncreas exócrino na família nos dois casos. Já para indivíduos com variantes germinativas P/LP em um dos outros genes de suscetibilidade ao câncer de pâncreas (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PALB2*, *TP53*), considera-se rastreamento a partir dos 50 anos ou 10 anos mais jovem do diagnóstico mais precoce de câncer pancreático exócrino para indivíduos com histórico familiar, sendo necessário ≥ 1 parente de primeiro grau ou segundo grau do mesmo lado da família em que há variante germinativa identificada com câncer pancreático exócrino. Assim, é essencial que pessoas com histórico familiar procurem um geneticista para realização de testes e aconselhamento genético.¹¹

No caso clínico, o paciente estudado tem um forte histórico familiar indicativo para síndrome de câncer familiar hereditário. Além de ser possível perceber um parente de primeiro grau, seu pai, com câncer de próstata e mutação em *BRCA2* positiva, ele possui uma irmã falecida por câncer de ovário aos 59 anos, é diabético e desenvolveu um tumor de pâncreas com menos de 53 anos. Como já mencionado, a mutação em *BRCA2* está relacionada principalmente com a síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, mas também é atrelada aos cânceres prostático e pancreático. Dessa forma, o F.G. é um paciente de alta suspeita clínica para a NCCN e deve realizar a testagem genética para mutação em *BRCA2*. Caso o resultado seja positivo, o paciente deve realizar rastreamento anual de câncer de próstata (indicado a partir dos 50 anos ou 10 anos antes do diagnóstico mais precoce na família), de próstata (a partir dos 40 anos) e mama (mamografia anual a partir dos 50 anos).¹¹

Além disso, ele deve seguir no aconselhamento genético onde suas duas filhas também receberão indicação para o teste genético pelo histórico familiar. Se testarem positivo, de acordo com o guideline da NCCN, é necessário realizar rastreamento anual de câncer de mama com ressonância magnética e mamografia dos 25 aos 75 anos, após isso o manejo é individual. Ademais, é aconselhado a mastectomia redutora de risco (RRM) e salpingo-ooforectomia.¹¹

Portanto, considerando o que foi apresentado, é importante ressaltar a intrincada relação entre o câncer pancreático e o diabetes mellitus tipo 2, conforme evidenciado no caso analisado. Pesquisas indicam que cerca de 1% dos pacientes com diabetes, com 50 anos ou mais, serão diagnosticados com câncer de pâncreas nos três anos seguintes. Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise de dose-resposta, que incluiu 9 estudos prospectivos com um total de 2.408 participantes, mostrou que cada aumento de 0,56 mmol/L nos níveis de glicose em jejum está relacionado a um aumento de 14% na incidência

de câncer pancreático. Logo, entende-se a importância da investigação e rastreio diante de uma pré-disposição ao diagnóstico de PDAC pela presença do diabetes mellitus tipo 2, como visto, também, no relato de caso abordado anteriormente.²

Para o diagnóstico e estadiamento é necessária uma gama de exames que se acrescem a fim de decidir a melhor tomada de decisão a partir dos resultados encontrados. A tomografia computadorizada (TC) permite uma avaliação detalhada da localização do tumor, tamanho e envolvimento de estruturas adjacentes, enquanto a ressonância magnética (RM) oferece informações complementares sobre a extensão tumoral, permitindo a avaliação de pequenos tumores e de possível achados metastáticos. Além desses métodos, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é frequentemente recomendada para avaliar o comprometimento das vias biliares, assim como do canal pancreático principal, utilizando a bile como próprio contraste. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito em estágios mais avançados da doença, desse modo, para o carcinoma ductal pancreático metastático, protocolos incluem também tomografias de tórax e pelve, ressonância magnética para fígado, e PET/CT (tomografia computadorizada por emissão de prótons), o qual combina informações metabólicas com detalhes anatômicos, permitindo uma avaliação abrangente da disseminação do câncer, marcando as células cancerígenas, normalmente mais excitadas pelo marcador. Dado o contexto, pode-se fazer uso de ultrassons endoscópicos e realização de laparoscopia, a fim de detectar áreas de crescimento do tumor, caso as áreas de metástase não tenham sido detectadas pelos exames de imagem, coletando amostras do tecido para avaliação.^{2,6}

Para confirmar o diagnóstico, é essencial realizar uma biópsia, que será submetida à análise anatomohistopatológica. Geralmente, a coleta é feita por punção guiada por ultrassom, mas caso não sejam identificadas metástases nas imagens, pode-se optar por realizar uma biópsia líquida. A biópsia líquida é o exame que detecta material genético ou células tumorais presentes em fluidos corporais, como sangue ou urina, e pode ajudar a identificar alterações genéticas associadas ao câncer e monitorar a resposta ao tratamento. Além disso, testes sanguíneos podem detectar marcadores como o CA 19-9, uma proteína produzida por células cancerígenas pancreáticas. Níveis elevados desse marcador podem indicar a presença da doença, porém esse exame é considerado complementar ao diagnóstico definitivo.¹²

Dado o diagnóstico, o estadiamento desempenha um papel crucial na determinação da conduta clínica adequada para o tratamento, definindo a extensão da doença e ajudando na escolha das opções terapêuticas mais eficazes. No estágio 0, o câncer está limitado à camada interna do ducto pancreático, sem invadir estruturas adjacentes. No estágio 1, há a presença de tumoração de até 4 cm de tamanho, sem evidência de metástase para outros órgãos ou linfonodos. No estágio 2, o tumor é maior que 4 cm e/ou se espalhou para 1 a 3 linfonodos regionais. No estágio 3, o carcinoma pancreático se estendeu para estruturas adjacentes significativas, como grandes artérias ou para mais de 4 linfonodos. E, por fim,

no estágio 4, o câncer pancreático alcançou estruturas como o fígado, pulmões e peritônio, indicando uma disseminação metastática avançada da doença, estando associado a um prognóstico desfavorável e a limitações significativas nas opções de tratamento.⁶

No relato de caso clínico citado, um ultrassom endoscópico revelou uma massa irregular no pâncreas, com aproximadamente 1,5 cm de diâmetro. Para confirmar o diagnóstico desse achado suspeito, é necessário realizar uma biópsia, além de exames complementares para determinar o estadiamento da doença. Com base nessas informações, será possível definir o tratamento e a conduta apropriada para o paciente. Dessa forma, não há uma avaliação única. O protocolo para câncer pancreático inclui uma abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões, radiologistas e patologistas, para determinar a melhor combinação de tratamentos, que pode incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação dessas modalidades, dependendo do estágio e da condição geral do paciente.^{2,6}

A cirurgia tem como objetivo remover completamente áreas afetadas pela doença a fim de prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente. No entanto, a tomada de decisão depende da extensão tumoral em relação aos vasos sanguíneos próximos, classificando os cânceres pancreáticos em ressecáveis, limites ressecáveis e localmente avançados. Terapias neoadjuvantes são frequentemente utilizadas para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, melhorando as chances de remoção completa.²

Com o objetivo de eliminar células de crescimento rápido, a quimioterapia desempenha um papel crucial no tratamento do câncer pancreático. A FOLFIRINOX, uma opção intensa para pacientes com pontuação de desempenho 0 ou 1, demonstrou eficácia na redução de tumores pancreáticos, especialmente em casos com mutações *BRCA1* e *BRCA2*. O status de desempenho é uma escala que avalia a capacidade funcional de pacientes com câncer, variando de 0 a 5. Um paciente com pontuação 0 é totalmente ativo e sem restrições, enquanto uma pontuação 1 indica algumas limitações, mas ainda capaz de realizar atividades leves. Pontuações mais altas refletem maior incapacidade: 2 indica limitações significativas, 3 significa que o paciente passa a maior parte do tempo na cama ou sofá, 4 é confinado ao leito e 5 significa falecimento. Essa escala ajuda a orientar decisões sobre o tratamento e a monitorar o progresso do paciente. Alternativamente, a combinação de gencitabina, com ou sem quimiorradiação, é uma segunda opção viável. Para pacientes com mutações *BRCA1/2*, a combinação de gencitabina com cisplatina é recomendada para maximizar os resultados. A quimiorradiação, que combina quimioterapia (preferencialmente capecitabina, fluorouracil (5-FU) ou gencitabina) com radioterapia, é frequentemente empregada para um tratamento mais eficaz, embora possa causar efeitos colaterais cumulativos, como fadiga e alterações na pele.^{2,6}

Após terapia neoadjuvante bem-sucedida, a cirurgia pode ser realizada para remover completamente o câncer pancreático, desde que não haja crescimento tumoral significativo ou sinais de metástase distante, visando alcançar uma margem cirúrgica livre

para assegurar a cura. Os procedimentos variam de acordo com a localização do tumor no pâncreas: tumores na cabeça são tratados com pancreaticoduodenectomia (Cirurgia de Whipple), enquanto tumores no corpo ou cauda podem requerer pancreatectomia distal e esplenectomia. Após a cirurgia, podem ser consideradas terapias adjuvantes para eliminar quaisquer células cancerígenas remanescentes não detectadas durante o procedimento, juntamente com um acompanhamento regular para monitorar a recorrência do câncer pancreático. Isso envolve testes de vigilância a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos, seguidos de exames a cada 6 a 12 meses conforme necessário, incluindo histórico médico detalhado, exame físico completo, TC de tórax e RM de abdômen e pelve, além do teste de CA 19-9.⁶

Para cânceres pancreáticos em estágio avançado, em que há invasão significativa de vasos sanguíneos e disseminação metastática, a cirurgia não é uma opção viável. Nestes casos, a terapia sistêmica é recomendada para combater as células cancerígenas em todo o corpo, visando prolongar a expectativa de vida. Essa abordagem envolve o uso de medicamentos como quimioterapia, administrados em doses específicas ao longo de um período determinado, levando em consideração o status de desempenho do paciente e sua capacidade funcional diária. Além da quimioterapia, terapias direcionadas, imunoterapia, radioterapia e quimiorradiação são opções adicionais, adaptadas conforme a resposta do paciente e as características do câncer. A escolha do tratamento de segunda linha depende da progressão da doença, podendo incluir terapias mais direcionadas como Adagrasib e Sotorasib para interromper sinais de crescimento específicos, ou imunoterapias como Nivolumabe em combinação com Ipilimumabe.^{2,6}

Durante o tratamento do câncer pancreático, é essencial fornecer suporte para aliviar os sintomas causados pela doença e pelos tratamentos. A dor, comum em casos avançados, é gerenciada com opióides e bloqueio nervoso. A obstrução do ducto biliar é tratada por meio de stent, drenagem ou cirurgia, enquanto obstruções gástricas podem exigir gastrojejunostomia, stent ou tubo G. Problemas pancreáticos, como dificuldades na digestão e desregulação da insulina, são abordados com reposição enzimática e cuidados específicos para diabetes. Além disso, coágulos são tratados com anticoagulantes, e sangramentos gastrointestinais são controlados por endoscopia. Por isso, o planejamento antecipado dos cuidados devem garantir que os desejos do paciente sejam respeitados, proporcionando conforto e qualidade de vida durante o curso da doença.²

Diante do caso apresentado, é importante destacar que realizar um teste genético representa um passo fundamental no diagnóstico e tratamento de condições hereditárias, entretanto não está dissociado de desafios e implicações psicossociais. A obtenção de informações sobre predisposições genéticas pode desencadear uma gama de respostas emocionais complexas. A ansiedade e o estresse emocional durante a espera pelos resultados são comuns, refletindo o medo do desconhecido e a incerteza sobre o futuro. Além disso, questões práticas como acesso a seguros de vida e emprego podem ser

afetadas pela revelação de mutações genéticas, impactando diretamente a estabilidade financeira e o acesso a tratamentos específicos.¹³

No contexto familiar, surgem desafios adicionais, incluindo dificuldades de comunicação e sentimento de culpa associados à transmissão genética de condições potencialmente graves para a prole. O estigma social em torno de certas condições genéticas também pode complicar as interações sociais e a aceitação pessoal. Por outro lado, o teste genético oferece benefícios claros, como o planejamento familiar informado e a oportunidade de adotar medidas preventivas que podem melhorar significativamente a qualidade de vida.¹³

A abordagem multidisciplinar é essencial para oferecer suporte adequado, desde aconselhamento genético até acompanhamento psicológico e social contínuo. Educar pacientes e familiares sobre as implicações dos resultados genéticos e promover um ambiente de apoio são passos cruciais para mitigar os impactos negativos e promover uma adaptação saudável às novas informações. Em última análise, o teste genético não apenas fornece *insights* médicos cruciais, mas também desempenha um papel fundamental na promoção de uma abordagem holística e humanizada ao cuidado de saúde genética.¹³

CONCLUSÃO

A compreensão das implicações genéticas no adenocarcinoma ductal pancreático, especialmente em contextos de histórico familiar de câncer de próstata e câncer de ovário positivo para mutação em *BRCA2*, destaca a importância crucial do aconselhamento genético. A identificação precoce de mutações genéticas, como as relacionadas ao gene *BRCA2*, não apenas informa sobre o risco aumentado para múltiplos tipos de câncer, mas também orienta estratégias de manejo e tratamento personalizado.

As ferramentas de estimativa de risco de desenvolvimento de câncer foram de grande valia para análise genética do caso clínico estudado e podem ser um meio para essa identificação precoce das implicações das síndromes genéticas. Por meio de questionários baseados em artigos científicos, elas são um mecanismo acessível e confiável para comparar populações em risco genético com a população geral. Desse modo, é possível calcular se há um risco aumentado de desenvolvimento de câncer, o avanço do risco de acordo com a idade e estudar estratégias para a situação.

A integração de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo geneticistas, oncologistas, e especialistas em aconselhamento, é essencial para oferecer suporte abrangente aos pacientes e suas famílias. Além disso, a testagem genética para possíveis mutações e/ou monitoramento específico para adenocarcinoma ductal pancreático pode ser recomendado, visando a detecção precoce e a implementação de medidas preventivas adequadas. Esses avanços destacam não apenas a complexidade da hereditariedade no contexto do câncer pancreático, mas também a importância contínua da pesquisa

e educação para melhorar os resultados de saúde e qualidade de vida dos indivíduos afetados.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Câncer de pâncreas [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pancreas>
2. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2024 Pancreatic Adenocarcinoma.
3. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
4. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
5. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
6. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Pancreatic Cancer. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/pancreatic-patient.pdf>
7. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2009 Oct 6;6(12):699–708. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.177>
8. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *Cancer Research*. 2004 Apr 1;64(7):2634–8.
9. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on Familial Pancreatic Cancer. *Advances in Surgery*. 2010 Sep;44(1):293–311.
10. Limijadi EKS, Muniroh M, Prajoko YW, Tjandra KC, Respati DRP. The role of germline BRCA1 & BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 6];19(5):e0299276. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38809921/>
11. NATIONAL comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2024 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

12. ZAMORA-OBANDO, H. R. et al.. BIOMARCADORES MOLECULARES DE DOENÇAS HUMANAS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS, MODELOS DE ESTUDO E APLICAÇÕES CLÍNICAS. *Química Nova*, v. 45, n. 9, p. 1098–1113, set. 2022.

13. SALLES, A. A. Aspectos éticos dos testes preditivos em doenças de manifestação tardia. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 10, n. suppl 2, p. s271–s277, 2010.

CÂNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO BASEADOS EM UM CASO CLÍNICO DE *BRCA2*

Data de aceite: 01/10/2024

Davi Guedes Cardoso Barcellos

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

Guilherme Klein dos Santos

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

Gustavo Bromonschenkel Brandão

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

João Pedro Della Valentina

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: **1. Introdução:** O câncer de mama é uma das neoplasias mais prevalentes em mulheres no Brasil e no mundo, sendo fundamental compreender os fatores de risco associados para atingir um diagnóstico precoce e melhorar o prognóstico. **2. Relato de Caso:** G.H., mulher de 68 anos, apresenta nódulos mamários bilaterais e retração mamilar, com história familiar de câncer de mama e ovário relacionados à mutação *BRCA2*. **3. Resultados:** Utilizando ferramentas de avaliação de risco genético e clínico, foram determinados os riscos específicos de câncer para a paciente. **4. Discussão:** A mutação *BRCA2* influencia significativamente o risco de câncer de mama e ovário, sendo essenciais estratégias personalizadas de prevenção e tratamento. **5. Conclusão:** O

aconselhamento genético e o suporte emocional são cruciais na gestão de pacientes com alto risco genético para câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. *BRCA2* 2. Câncer de Mama 3. Mutação Genética 4. Prevenção 5.

BREAST CANCER: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT BASED ON A CLINICAL CASE OF *BRCA2*

ABSTRACT: 1. Introduction: Breast cancer is one of the most prevalent neoplasms in women in Brazil and worldwide, and it is essential to understand the associated risk factors to reach an early diagnosis and improve the prognosis. **2. Case Report:** G.H., a 68-year-old woman, presents with bilateral breast nodules and nipple retraction, with a family history of breast and ovarian cancer associated with the *BRCA2* mutation. **3. Results:** Using genetic and clinical risk assessment tools, specific cancer risks for the patient were determined. **4. Discussion:** The *BRCA2* mutation significantly influences the risk of breast and ovarian cancer, necessitating personalized prevention and treatment strategies. **5. Conclusion:** Genetic counseling and emotional support are critical in managing patients with a high genetic risk for cancer.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. *BRCA2* 2. Breast Cancer 3. Genetic Mutation 4. Prevention 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença caracterizada pela multiplicação irregular de células mamárias anormais, formando um tumor com potencial de metástase. Em 2020, a neoplasia de mama tornou-se a doença mais prevalente em âmbito mundial, com 2,3 milhões de mulheres diagnosticadas, enquanto, no Brasil, é o segundo tipo de neoplasia mais incidente, com 17.825 óbitos em 2020. ¹

A detecção precoce e o tratamento adequado são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes. As mutações nos genes *BRCA1* (Breast Cancer 1) e *BRCA2* (Breast Cancer 2) são fatores genéticos significativos que aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário. Mulheres portadoras de mutações *BRCA2* têm uma probabilidade elevada de desenvolver essas neoplasias ao longo da vida. ²

A Oncogenética, portanto, torna-se fundamental na identificação de indivíduos com alto risco genético, permitindo a implementação de estratégias de prevenção e tratamento personalizadas. ³ Este capítulo aborda a importância do aconselhamento genético e do manejo clínico em pacientes com mutações *BRCA2*, utilizando como base o caso clínico de G.H., uma mulher de 68 anos com histórico familiar significativo de câncer de mama e ovário.

RELATO DE CASO

G.H., mulher branca de 68 anos, medindo 1,63 m e pesando 90 kg, teve menarca aos 12 anos, primeira paridade aos 26 anos e menopausa aos 63 anos. Está em terapia hormonal combinada desde os 65 anos. Queixa-se do surgimento de nódulos mamários bilaterais e retração mamilar há 2 meses. Mamografias revelaram BIRADS 5 em ambos os

nódulos e mamas adiposas. A paciente também relata constipação crônica e fadiga. Está aguardando a biópsia dos nódulos, mas apresenta-se bastante ansiosa, considerando que a mãe faleceu aos 52 anos devido a câncer de mama e a irmã mais velha, de 75 anos, precisou realizar mastectomia e ooforectomia bilateral após descobrir câncer de ovário aos 36 anos, com testagem positiva para *BRCA2*. Seu pai faleceu aos 86 anos por câncer de pâncreas e sua irmã de 53 anos é diabética tipo 2. A paciente consome uma taça de vinho diariamente há 30 anos e é sedentária, negando tabagismo.

RESULTADOS

Utilizando ferramentas virtuais foi possível proceder à elaboração de heredogramas focando em aspectos gerais (Figura 1) e específicos de câncer de mama (Figura 7) referente à paciente G.H. Ademais, tal procedimento permitiu o cálculo dos riscos associados ao desenvolvimento de um novo câncer (Quadro 1), cujas probabilidades foram expostas e discriminadas abaixo (Figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).⁴⁻⁹

A ferramenta Invitae Family History é utilizada para construir, modificar, compartilhar e salvar pedigrees de pacientes. Com uma interface intuitiva e personalizável, permite criar pedigrees familiares complexos, visualizando claramente as relações familiares e a história de saúde. Isso facilita a identificação de padrões genéticos e fatores de risco hereditários, ajudando os profissionais de saúde a tomar decisões mais informadas e a oferecer aconselhamento genético personalizado aos pacientes. A Figura 1 ilustra o heredograma da paciente produzido nesta plataforma.⁴

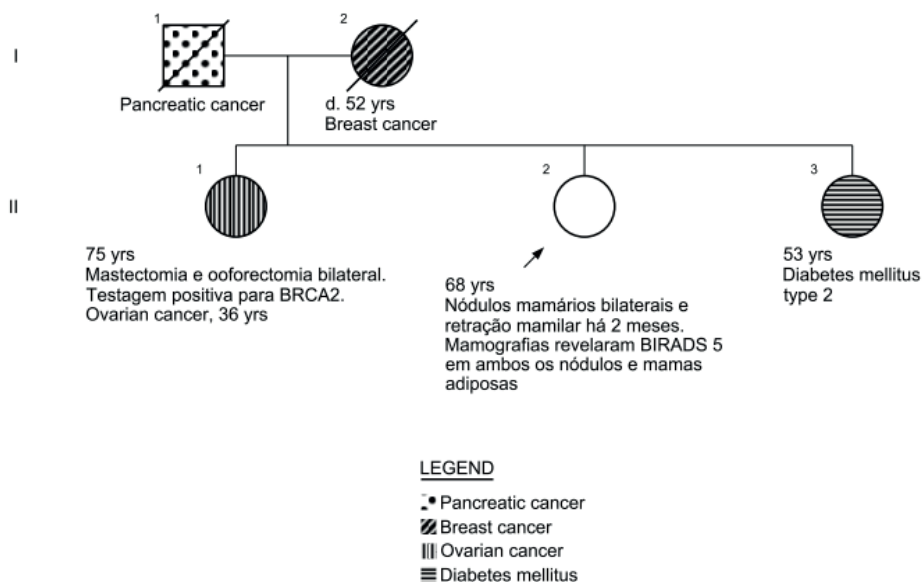


Figura 1. Heredograma da paciente G.H. Mãe faleceu aos 52 anos devido ao câncer de mama. História familiar paterna de câncer pancreático. Irmã mais velha com testagem positiva para *BRCA 2* (Breast Cancer gene 2). A irmã mais nova é portadora de diabetes mellitus tipo 2. Pancreatic cancer, câncer de pâncreas; Breast cancer, câncer de mama; Ovarian cancer, câncer de ovário; Diabetes mellitus type 2, Diabetes mellitus tipo 2. Fonte: Invitae Family History Tool.⁴

O QCancer avalia o risco atual de um paciente ter um câncer não diagnosticado, considerando fatores de risco específicos e sintomas presentes. O Quadro 1 expõe os riscos da paciente desenvolver câncer nos próximos 10 anos, considerando os sintomas, histórico familiar e diagnósticos próprios. ⁵

blood	1.5%
breast	7.9%
colorectal	1.8%
lung	0.6%
gastro-oesophageal	0.5%
oral	0.1%
ovarian	5.6%
pancreatic	0.4%
renal	0.8%
uterine	1.3%

Quadro 1. Risco de câncer nos próximos 10 anos para o indivíduo G.H., considerando histórico familiar e pessoal. O quadro mostra o risco de diferentes tipos de câncer. Blood, sangue; breast, mama; colorectal, colorretal; lung, pulmão; gastro-oesophageal, gastro-esofágico; oral, oral; ovarian, ovário; pancreatic, pancreático; renal, renal; uterine, uterino. Fonte: Qcancer. ⁵

O aplicativo ASK2ME calcula o risco de câncer de um indivíduo com base na idade atual e nas mutações genéticas presentes, . Em seguida, analisa os riscos de câncer de mama, ovário e pâncreas na paciente, considerando a mutação em *BRCA2*. ⁶

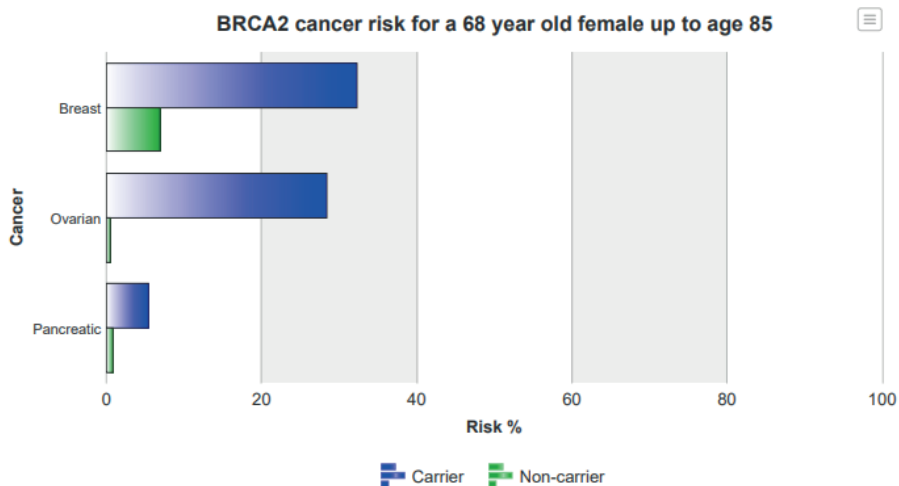


Figura 2. Gráfico ilustrando a chance de desenvolver diferentes tipos de câncer até os 85 anos em um indivíduo de 68 anos, portador (azul) ou não portador (verde) da variante patogênica *BRCA2*. BRCA2 cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer relacionado ao *BRCA2* para uma mulher de 68 anos até 85 anos; breast, mama; ovarian, ovário; pancreatic, pancreático; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco. Fonte: Ask2Me. ⁶

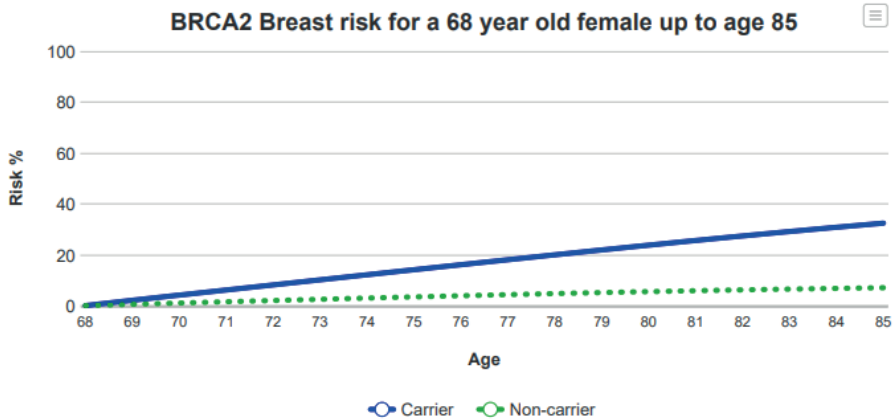


Figura 3. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo feminino desenvolver câncer de mama em função do gene *BRCA2* (azul) ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação (verde). BRCA2 Breast cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer de mama relacionado ao BRCA2 para uma mulher de 68 anos até 85 anos; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco; age, idade. Fonte: Ask2Me. ⁶

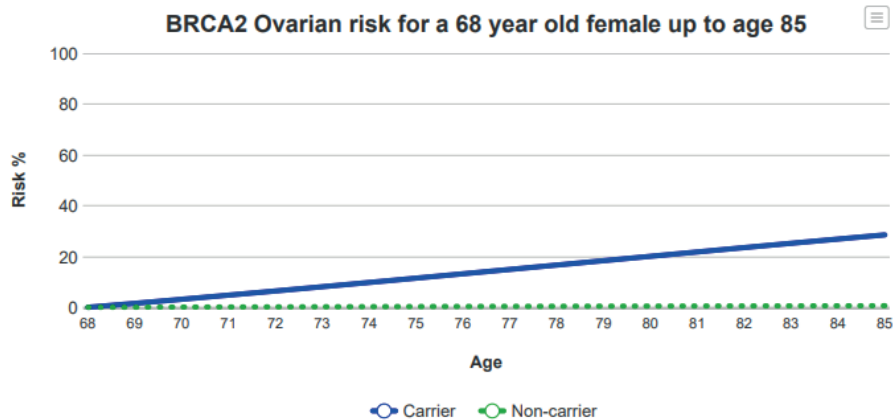


Figura 4. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo feminino desenvolver câncer de ovário em função do gene *BRCA2* (azul) ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação (verde). BRCA2 Ovarian cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer de ovário relacionado ao BRCA2 para uma mulher de 68 anos até 85 anos; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco; age, idade. Fonte: Ask2Me. ⁶

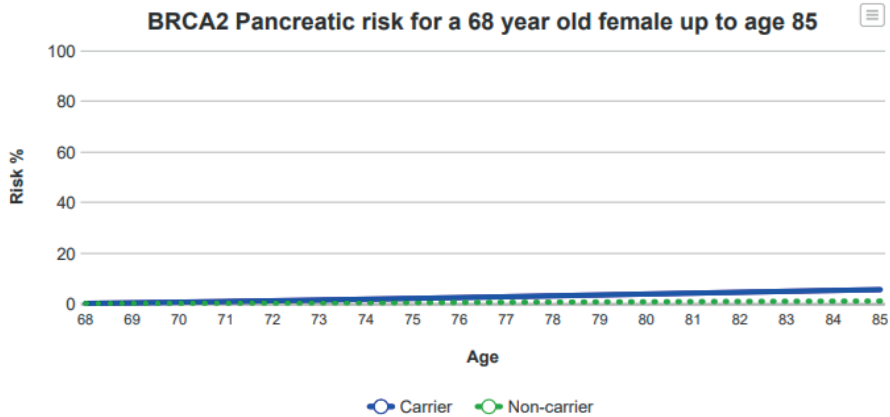


Figura 5. Gráfico ilustrando o risco aumentado de um indivíduo do sexo feminino desenvolver câncer de pâncreas em função do gene *BRCA2* (azul) ao longo dos anos quando comparado à um indivíduo, de mesmo sexo e idade, não portador da mutação (verde). BRCA2 Pancreatic cancer risk for a 68 year old female up to age 85, risco de câncer de pâncreas relacionado ao BRCA2 para uma mulher de 68 anos até 85 anos; carrier, portador; non-carrier, não portador; risk, risco; age, idade. Fonte: Ask2Me. ⁶

A Risk Assessment Tools é uma ferramenta que usa algoritmos para estimar o risco de câncer não diagnosticado, expresso como Valor Preditivo Positivo (PPV). O PPV indica a proporção de casos positivos que são de fato positivos, ou seja, a probabilidade de um resultado positivo ser correto. ⁷

A Figura 6 mostra os PPVs do câncer de mama relacionados a fatores de risco, como sintoma único e suas combinações com determinadas idades. Esses fatores incluem dor na mama, secreção mamilar, retração do mamilo, nódulo na mama e caroço/dor na mama. O maior PPV é para idade ≥ 70 anos e caroço na mama (PPV = 48) e o menor é para idade entre 40-59 anos e dor na mama (PPV = 0,17). ⁷

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 ^b -

Figura 6. A figura ilustra os PPVs para cada fator de risco, incluindo sintomas únicos e suas combinações com determinadas idades. Age, idade; years, anos; risk as a single symptom, risco como um único sintoma; breast pain, dor na mama; nipple discharge, secreção mamilar; nipple retraction, retração do mamilo; breast lump, nódulo na mama; breast lump/pain, nódulo/dor na mama. Fonte: Cancer Risk Assessment Tools.⁷

A plataforma do IBIS calcula o risco de câncer de mama considerando a idade atual (68 anos), idade da menarca (12 anos), idade do primeiro nascimento (26 anos), histórico familiar de câncer de mama e nódulos BIRADS 5.⁸

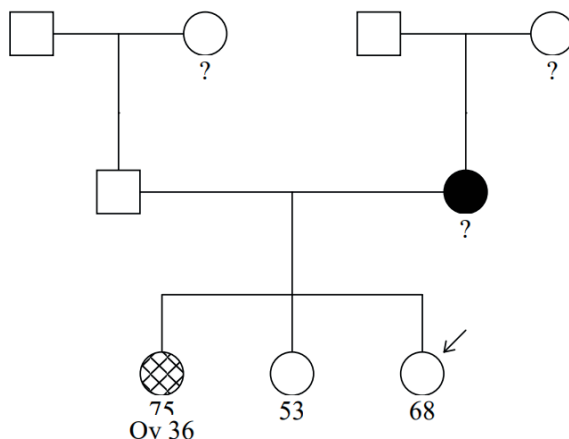


Figura 7. Heredograma da paciente. As informações presentes no caso relatam que a mãe possui diagnóstico de câncer de mama e que a irmã mais velha recebeu o diagnóstico de câncer de ovário aos 36 anos, com mutação na *BRCA2*. Fonte: IBIS.⁸

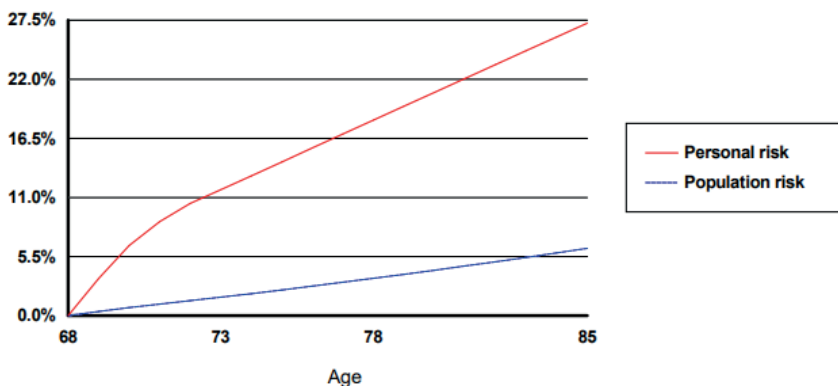


Figura 8. Comparação do risco de câncer de mama ao longo da vida da paciente (27,2%) com o risco na população geral (6,2%). Personal risk, risco pessoal; population risk, risco populacional; age, idade. Fonte: IBIS.⁸

O iPrevent é uma ferramenta desenvolvida para avaliar o risco de câncer de mama e apoiar a tomada de decisões no gerenciamento de riscos. Projetada para simplificar discussões sobre prevenção e rastreamento entre mulheres e seus médicos, oferece uma avaliação personalizada do risco de câncer de mama. Isso facilita conversas informativas entre profissionais de saúde e pacientes, auxiliando na orientação de estratégias de prevenção e decisões de gerenciamento de riscos específicos. A análise considera o histórico médico da paciente, incluindo altura, peso e resultados de biópsias de mama, além de detalhes sobre o histórico familiar de câncer, abrangendo parentes com câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata, incluindo idades e anos de nascimento dos familiares afetados.⁹

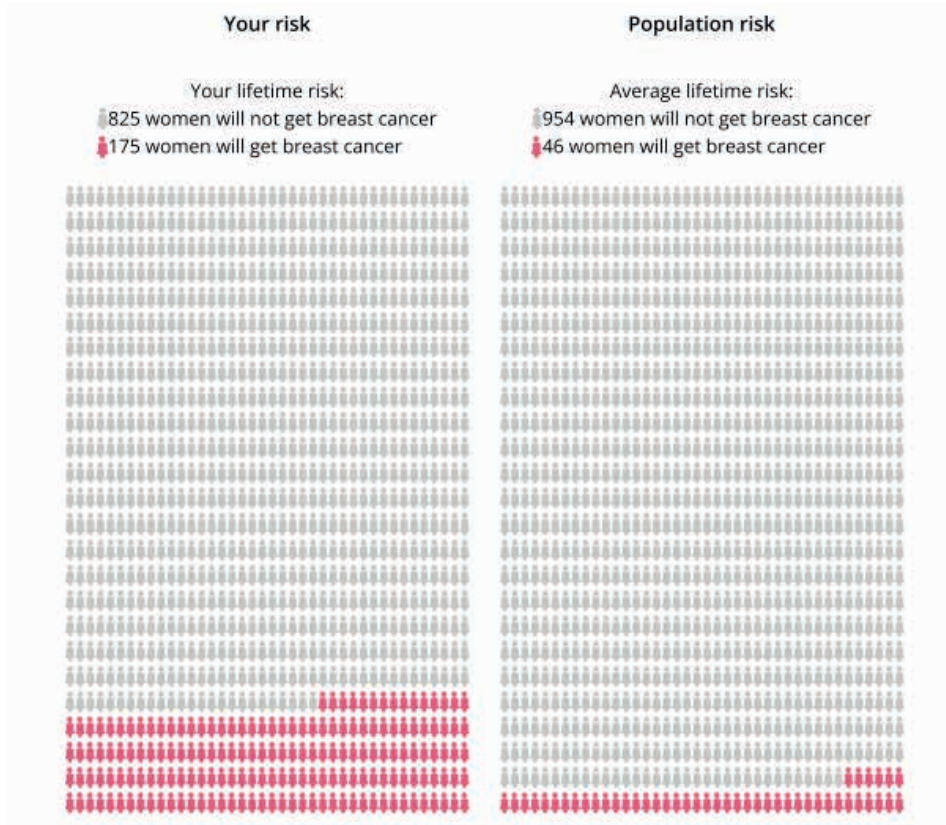


Figura 9. Pictograma comparando o risco da paciente nos próximos 10 anos (17,5%, à esquerda) com o de uma mulher média da mesma idade (4,6% à direita). Your lifetime risk, seu risco ao longo da vida; average lifetime risk, risco médio ao longo da vida; women will not get breast cancer, mulheres não terão câncer de mama; women will get breast cancer, mulheres terão câncer de mama. Fonte: iPrevent. ⁹

DISCUSSÃO

A avaliação de risco de câncer em pacientes com mutação *BRCA2*, como no caso da paciente G.H., é crucial para a definição de estratégias preventivas e de manejo. Diversas ferramentas foram utilizadas para calcular os riscos de câncer, fornecendo um panorama abrangente da condição da paciente. ^{4, 5, 6, 7, 8, 9}

De acordo com o modelo de previsão IBIS, a paciente G.H. apresenta um risco de 18.2% de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos, comparado ao risco populacional de 3.5%. O risco vitalício é de 27.2%, enquanto o risco populacional é de 6.2% [OBJ]. ⁸ A ferramenta Qcancer aponta um risco de 7.9% para câncer de mama nos próximos 10 anos [OBJ]. ⁵ Já o iPrevent indica um risco de 16% para os próximos 10 anos e 17.5% ao longo da vida. ⁹ O ASK2ME avalia o risco até os 85 anos, indicando um risco cumulativo de 32.4% para câncer de mama e 28.49% para câncer de ovário. ⁶

Esses dados destacam a necessidade de uma abordagem preventiva intensiva para G.H. A mutação *BRCA2* não apenas aumenta o risco de câncer de mama, mas também de câncer de ovário e pancreático. A presença de um histórico familiar significativo, com mãe e irmã apresentando cânceres associados à mutação *BRCA2*, reforça a urgência de intervenções preventivas.¹² Dessa forma, a testagem genética para os genes *BRCA1* e *BRCA2* é fundamental, visto que são os principais genes atrelados aos casos hereditários de câncer de mama.¹⁶

Estratégias de prevenção recomendadas incluem a mastectomia bilateral profilática e a salpingo-ooforectomia bilateral. Estas intervenções têm mostrado reduzir substancialmente o risco de câncer de mama e ovário em portadores de mutação *BRCA2*. Além disso, a vigilância intensiva com exames de imagem regulares, como mamografia e ressonância magnética, é fundamental para a detecção precoce de neoplasias.¹²

A decisão sobre o uso de terapias hormonais também precisa ser revisada. Estudos sugerem que a terapia hormonal combinada pode aumentar o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, especialmente naquelas com mutações *BRCA*. Os resultados sobre o potencial carcinogênico da terapia hormonal ainda são controversos.^{14,15}

Outro aspecto importante é o aconselhamento genético. G.H. deve ser informada sobre os riscos hereditários e as opções de manejo disponíveis. O aconselhamento genético também é essencial para os familiares da paciente, que podem estar em risco de portar a mutação *BRCA2*.¹³

O suporte emocional é igualmente crucial. O impacto psicológico de viver com um alto risco de câncer e de considerar intervenções cirúrgicas profiláticas pode ser significativo. É importante que G.H. receba apoio psicológico adequado para lidar com o estresse e a ansiedade associados a sua condição e às decisões de manejo.¹³

CONCLUSÃO

A paciente G.H., com uma mutação *BRCA2* e um histórico familiar significativo de câncer, apresenta um risco elevado de desenvolver câncer de mama e ovário. As avaliações de risco genético e clínico destacam a necessidade de intervenções preventivas rigorosas, como a mastectomia bilateral e a salpingo-ooforectomia bilateral. A vigilância intensiva e a revisão da terapia hormonal são cruciais para o manejo adequado da paciente.

O aconselhamento genético desempenha um papel central na educação da paciente e de seus familiares sobre os riscos e opções disponíveis. Além disso, o suporte emocional é vital para ajudar a paciente a lidar com o impacto psicológico de viver com um alto risco de câncer.

A abordagem integrada que considera aspectos médicos, genéticos e emocionais é essencial para o manejo de pacientes com mutações *BRCA2*. O diagnóstico precoce e as estratégias personalizadas de prevenção e tratamento podem melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes.

Além dos riscos de câncer de mama e ovário, a paciente G.H. deve ser informada sobre o risco de desenvolver câncer pancreático, o que pode ser considerado na estratégia de prevenção. Intervenções como o rastreamento pancreático, embora ainda controversas, devem ser discutidas com a paciente, principalmente devido ao histórico familiar de câncer pancreático.

Outro aspecto a ser discutido é a dieta e o estilo de vida. A paciente relatou ser sedentária e consumir vinho diariamente, fatores que podem aumentar o risco de câncer. Recomenda-se que a paciente adote um estilo de vida mais saudável, com aumento da atividade física regular e redução do consumo de álcool, além de seguir uma dieta rica em fibras e alimentos antioxidantes. Esses fatores podem complementar as estratégias de prevenção de câncer e contribuir para a melhora do prognóstico geral da paciente.

Finalmente, é importante ressaltar que a paciente deve passar por uma revisão contínua de sua terapia hormonal combinada. A literatura sugere que a terapia hormonal combinada pode aumentar o risco de câncer de mama, especialmente em mulheres com mutação BRCA. Portanto, é crucial que a paciente discuta com seu médico as melhores opções de manejo hormonal.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa está vinculada ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) do Departamento de Ciências Biológicas/Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória - ES, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. inca. Câncer de mama [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>
2. Detecção precoce [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlo-do-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce>
3. Ashton-Prolla P, Isabel M, Angelo M, Edenir Inez Palmero, Diogo, Evangelista V, et al. Importance of genetic cancer risk assessment as a strategy to stratify risk and provide precision prevention in high-risk patients and families. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2024 Jan 1;70(supl 1).
4. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
5. Qcancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>

6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
7. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). [cited 2024 Jul 1] Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
8. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. IBIS Risk Evaluation, v8 July 01, 2024 [Internet]. Disponível em: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
9. iPrevent. iPrevent Risk Evaluation [Internet]. Disponível em: <https://iprevent.net.au/>
10. Martins SC, Araújo MAM, Moura JPM de, Costa ACM, Martins JSR, Pinheiro MBST. Hormone Therapy and Breast Cancer: a literature review about the influence of hormonal treatment on neoplastic development. REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS. 2021;31.
11. 1.Pereira BM de B, Guedes CMF, Machado CAC. Terapia hormonal e câncer de mama. Revista Brasileira de Mastologia [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Apr 29];27(1):15–20.
12. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024 Jul 1;22(5):331–57.
13. Principais Questões sobre Aconselhamento Genético [Internet]. portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-aconselhamento-genetico/>
14. Martins SC, Araújo MAM, Moura JPM de, Costa ACM, Martins JSR, Pinheiro MBST. Hormone Therapy and Breast Cancer: a literature review about the influence of hormonal treatment on neoplastic development. REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS.
15. Pereira BM de B, Guedes CMF, Machado CAC. Terapia hormonal e câncer de mama. Revista Brasileira de Mastologia [Internet].
16. Coelho AS, Santos MA da S, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. Revista Brasileira de Análises Clínicas [Internet]. 2018;50(1). Available from: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/06/RBAC-vol-50-1-2018-ref-615.pdf>

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO: UM ESTUDO DE CASO NA SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Data de aceite: 01/10/2024

Maria Maia Mendonça Cordeiro

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

Gabriella França da Silva

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

Lays da Silva Vieira

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

Nicole Alberto Pereira

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma condição rara com pólipos hamartomatosos e alto risco de câncer. Diagnóstico envolve exames físicos, endoscopia e teste genético. **RELATO DE CASO:** J.K., homem negro de 56 anos, com perda de peso, fadiga, disfagia e refluxo. Endoscopia: pólipos hamartomatosos; tem histórico familiar de câncer e filho apresenta manchas hipercrômicas e *STK11* positivo. **RESULTADOS:** O heredograma do paciente revela a presença da mutação no gene *STK11*. A análise da ferramenta Qcancer indica um risco inferior a 10%, de desenvolvimento de câncer colorretal, levando em consideração o histórico oncológico do irmão. **DISCUSSÃO:** O tratamento da PJS envolve polipectomia profilática de pólipos sintomáticos maiores que 1 cm para reduzir complicações como sangramento, anemia, obstrução, intussuscepção e risco de câncer devido à transformação maligna. **CONCLUSÃO:** A avaliação genética precoce é crucial para identificar indivíduos em risco de câncer

gástrico hereditário, permitindo vigilância e manejo multidisciplinar adequados.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer colorretal 2. Câncer gástrico 3. Síndrome de Peutz-Jeghers 4. *STK11* 5.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER: A CASE STUDY IN PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is a rare condition with hamartomatous polyps and high cancer risk. Diagnosis involves physical exams, endoscopy, and genetic testing. **CASE REPORT:** J.K., a 56-year-old Black man, presents with weight loss, fatigue, dysphagia, and reflux. Endoscopy revealed hamartomatous polyps. He has a family history of cancer, and his son has hyperpigmented spots and is *STK11* positive. **RESULTS:** The patient's pedigree reveals the presence of a mutation in the *STK11* gene. The analysis using the Qcancer tool indicates a risk of less than 10% for the development of colorectal cancer, taking into account the brother's oncological history. **DISCUSSION:** Treatment of PJS involves prophylactic polypectomy for symptomatic polyps larger than 1 cm to reduce complications such as bleeding, anemia, obstruction, intussusception, and cancer risk from malignant transformation. **CONCLUSION:** Early genetic assessment is crucial for identifying individuals at risk of hereditary gastric cancer, allowing for appropriate surveillance and multidisciplinary management.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Colorectal cancer 2. Gastric Cancer 3. Peutz-Jeghers Syndrome 4. *STK11* 5.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma doença autossômica dominante, caracterizada pela presença de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal e risco elevado de desenvolvimento de câncer tanto intestinal quanto extraintestinal.¹ Essa é uma condição rara, com prevalência estimada entre 1 em 8.000 a 1 em 200.000 nascimentos, afetando igualmente homens e mulheres. A síndrome apresenta alta penetrância, com mais de 90% dos casos diagnosticados até os 30 anos de idade; curiosamente, 10 a 20% dos indivíduos afetados não possuem histórico familiar, sugerindo mutações *de novo*. Por fim, mutações no gene *STK11* são identificadas em apenas 50 a 80% das famílias com PJS, indicando a possível existência de um outro locus genético associado à síndrome.²

Nesse contexto, o carcinoma gástrico (CG) é o quinto tipo de câncer mais comum e o quarto mais mortal no mundo. A maioria dos casos é esporádica, mas cerca de 10% ocorrem em um contexto de agregação familiar ou síndromes hereditárias, como a PJS.^{3,4} O carcinoma gástrico pode ser classificado em diferentes subtipos, sendo as classificações de Lauren e da Organização Mundial da Saúde (OMS) as mais usadas.⁵

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência de câncer gástrico é de 18,29 casos por 100.000 habitantes entre os homens e 8,14 casos por 100.000 habitantes entre as mulheres. Antigamente, o câncer de estômago era o mais comum no

mundo, mas, com o tempo, os tumores de pulmão passaram a ser mais frequentes. Apesar da redução nas taxas de mortalidade por câncer gástrico, a doença ainda conta com cerca de 10.765 óbitos anuais, ficando apenas atrás do câncer de pulmão.⁶

A detecção precoce e a monitoração regular dos pólipos são fundamentais para reduzir o risco de complicações da doença, como obstrução intestinal e intussuscepção. O aconselhamento genético é recomendado para os indivíduos afetados e suas famílias, a fim de avaliar o risco de transmissão da condição e explorar opções reprodutivas. Além disso, a vigilância constante é crucial para o manejo eficaz da síndrome e para diminuir o risco de desenvolvimento de câncer.⁷

RELATO DE CASO

J.K., homem negro de 56 anos, medindo 1,95 m e pesando 80 kg, queixa-se de perda ponderal de 6 kg no último semestre, associada a fadiga, disfagia e refluxo nas refeições. Realizou endoscopia digestiva alta há 1 mês, que evidenciou três pólipos hamartomatosos no fundo gástrico e dois no segmento proximal do duodeno, estando no aguardo do resultado da biópsia. No exame físico, apresenta-se hipocorado e com hiperpigmentação mucocutânea nos lábios. Relata ter realizado tratamento empírico para *H. pylori*, sem melhora. É hipertenso desde os 25 anos. Na família, a mãe falecida fez tratamento quimioterápico para câncer de mama aos 60 anos, enquanto o pai faleceu por acidente automobilístico aos 65 anos. Sua irmã de 39 anos trata endometriose e seu irmão de 54 anos teve câncer colorretal aos 49 anos. Seu filho de 26 anos não apresenta comorbidades, mas tem as mesmas manchas hiperocrômicas nos lábios e testagem genética positiva para *STK11* desde os 3 anos. O paciente pratica atividade física três vezes por semana e não consome álcool ou outras drogas.

RESULTADOS

A partir das informações apresentadas no relato do caso, foi possível construir um heredograma (Figura 1) para representar graficamente as principais características da família e as doenças que acometem alguns dos indivíduos. Observa-se nesse caso que há histórico familiar positivo para *STK11* no filho (na cor verde oliva) do paciente J.K., que ainda apresenta as mesmas manchas hiperocrômicas que o pai (azul claro).¹⁶

A figura 1 permite a análise da ocorrência de doenças entre um grupo geneticamente semelhante e a identificação dos indivíduos que se enquadram nos requisitos para a testagem genética. Um critério importante para avaliar a influência genética de um caso é o histórico familiar de câncer e a idade de aparecimento. Certas síndromes, como a PJS, estão profundamente associadas ao câncer gástrico e podem ser transmitidas de maneira hereditária.^{9, 11}

Ao examinar o heredograma, é possível analisar o histórico familiar do probando e investigar a herança genética entre as gerações. Na terceira geração, foi identificada

uma testagem positiva para a mutação no gene *STK11*, o que indica uma probabilidade de J.K. possuir a variante genética mutada e, conseqüentemente, tê-la transmitido ao seu filho. Com base nessas informações, é possível realizar uma investigação mais precisa do diagnóstico e do tratamento, aprimorando a abordagem terapêutica e preventiva.^{9, 11}

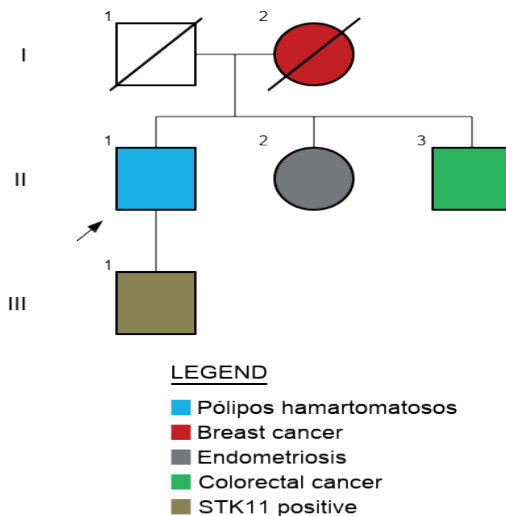


Figura 1: Heredograma do paciente, elaborado de acordo com o relato do caso. Em azul claro, paciente J.K. apresenta três pólipos hamartomatosos no fundo gástrico e dois no segmento proximal do duodeno. Em vermelho, a mãe, já falecida, fez tratamento quimioterápico para câncer de mama. O irmão, representado pela cor verde, foi diagnosticado com câncer colorretal aos 49 anos. Com base no heredograma, é viável ilustrar a transmissão de características genéticas ao longo das gerações familiares e avaliar o risco de manifestação de condições diagnósticas nos indivíduos. Fonte: Invitae.¹⁶

Utilizando a ferramenta *Qcancer*, foi possível calcular o risco do paciente de apresentar determinados tipos de câncer com base nas informações do relato. O caso de câncer colorretal do irmão, a disfagia e a perda de peso não intencional foram características importantes para determinar o risco, assim como peso atual, idade e altura. Na imagem abaixo (Figura 2) são apresentados os tipos de câncer e o risco potencial do probando para desenvolver um câncer ainda não diagnosticado. O paciente em questão possui um risco significativamente elevado, em comparação com indivíduos sem sintomas e sem histórico familiar, de apresentar um câncer não diagnosticado. Especificamente, enquanto uma pessoa típica da mesma idade e sexo tem um risco de 0,85%, conforme demonstrado nas Figuras 2 e 3, o risco para J.K. é mais de 10 vezes superior, atingindo 14,74%.¹⁸

Cancer	Type	Risk
No cancer		85.26%
Any cancer		14.74%
	gastro-oesophageal	10.41%
	other	1.66%
	lung	0.77%
	blood	0.57%
	pancreatic	0.46%
	colorectal	0.43%
	prostate	0.35%
	renal tract	0.08%
	testicular	0.01%

Figura 2: Tabela do risco para diferentes tipos de cânceres. Na tabela de risco para diferentes tipos de câncer, as porcentagens indicam a probabilidade do probando desenvolver um tipo específico de câncer dentro do risco global de 14,74% de câncer não diagnosticado, em comparação com uma pessoa típica da mesma idade e sexo. Dentre as possibilidades de cânceres não diagnosticados, o câncer gastroesofágico é o mais provável (10,41%), enquanto que o câncer testicular apresenta o menor risco, com apenas 0,01%. A probabilidade de J.K. não apresentar um câncer não diagnosticado é de 85,26%. Fonte: QCancer¹⁸

No quadro abaixo (Figura 3) é apresentada a comparação entre a pontuação do paciente e a de indivíduos típicos da mesma idade e sexo. A pontuação de J.K. é superior à do grupo de referência, indicando uma maior propensão ao desenvolvimento de algum dos tipos de câncer listados na tabela. A pontuação de uma pessoa típica reflete a influência de fatores como sintomas, doenças pré-existentes e histórico familiar, sendo que a ausência desses fatores está associada a uma menor probabilidade de câncer não diagnosticado.¹⁸

Your score	
Your QCancer [®] score	14.74%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.85%
Relative risk ^{**}	17.3

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

Figura 3: Comparação entre a pontuação para câncer não diagnosticado em homens típicos e o probando. As informações da imagem revelam elevado risco do probando ter um câncer não diagnosticado em relação às demais pessoas do mesmo grupo saudáveis. As porcentagens são usadas para calcular o risco relativo do probando em relação ao de uma pessoa típica da mesma idade e sexo, que é de 17,3 (risco com significância estatística). Fonte: QCancer¹⁸

Observa-se no heredograma acima que o filho (parentesco de primeiro grau) possui mutação no gene *STK11* positiva. Mutações nesse gene estão associadas aos tipos de cânceres colorretal e gástrico, sendo associados à Síndrome de Peutz-Jeghers.^{9, 11}

Considerando o probando positivo para o mesmo gene e usando a ferramenta *ASK2ME* (*All Syndromes Known to Man Evaluator*), é possível estimar o risco para câncer

colorretal e gástrico para homens de 56 anos até 85 anos, representado graficamente a comparação entre portadores e não portadores da mutação em *STK11*. No gráfico (Figura 4) são comparadas duas variáveis para indivíduos na mesma faixa etária: o tipo de câncer e a presença da mutação no gene *STK11*. Com base nessa comparação, é possível avaliar a probabilidade de desenvolvimento de câncer colorretal e gástrico entre os portadores da mutação (representados pela cor azul) e os indivíduos sem a mutação (representados pela cor verde). Observa-se que, para o grupo com a mutação *STK11*, o risco de desenvolvimento de ambos os tipos de câncer é significativamente maior em comparação ao grupo sem a mutação.¹⁷

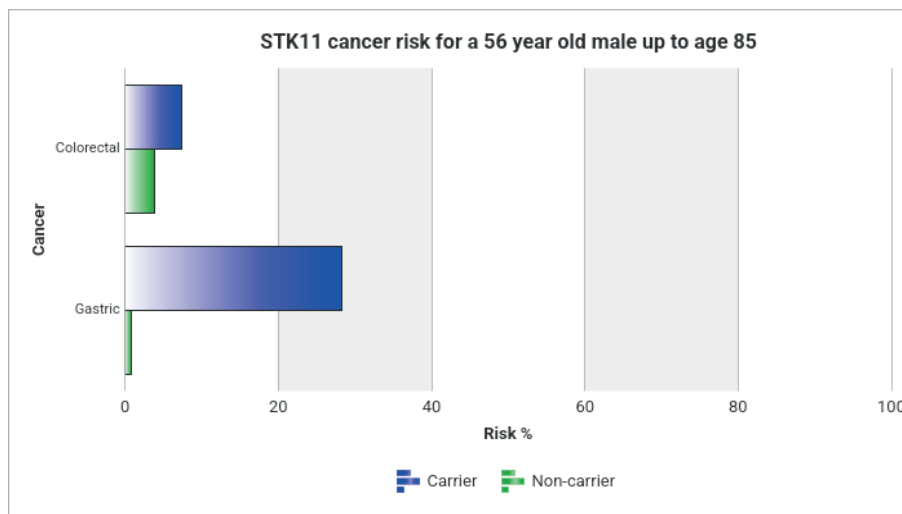


Figura 4: Estimativa para câncer colorretal e câncer gástrico associados ao gene *STK11* para homens de 56 anos até 85 anos. O risco do paciente J.K é representado pela coluna azul, que mostra uma maior propensão a desenvolver câncer colorretal e câncer gástrico quando comparado às pessoas sem o gene *STK11* mutado. A cor azul representa o risco para portadores do gene *STK11* mutado e verde simboliza o risco para não portadores dessa mutação. Fonte: ASK2ME¹⁷

No gráfico abaixo (Figura 5) é mostrado o risco apenas para o câncer colorretal em homens de 56 anos até os 85 anos. Em portadores ou não portadores da mutação no gene *STK11*, em ambos os casos, o risco de desenvolver câncer colorretal nesse cenário é menor que 10%, como mostrado na figura. Indivíduos que testam positivo para a mutação no gene *STK11* apresentam uma probabilidade significativamente aumentada de desenvolver câncer colorretal. No caso do paciente, assumindo a presença da mutação, o risco de câncer colorretal é substancialmente superior (indicado pela linha azul) em comparação com o grupo de indivíduos não portadores da mutação. Dado que a mutação no gene *STK11* pode ser transmitida de forma hereditária e o filho de J.K apresenta esse gene mutado, é necessário conduzir uma investigação detalhada para determinar a presença da mutação no probando.^{9, 11}

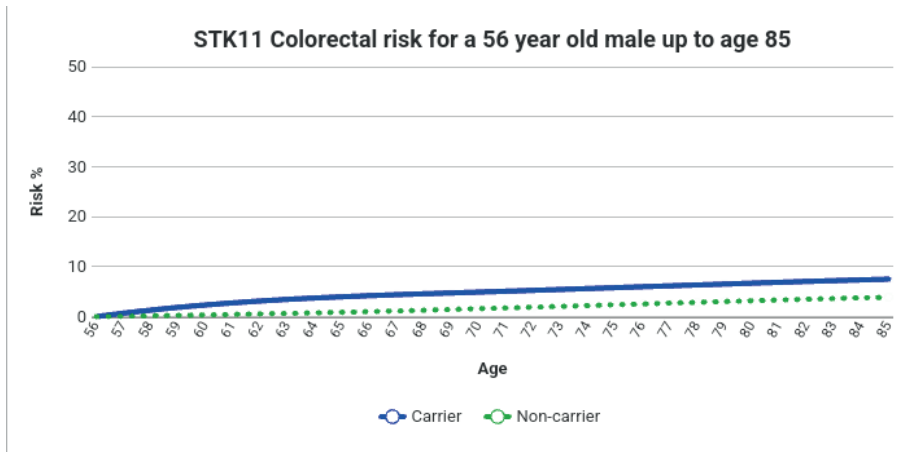


Figura 5: Risco de câncer colorretal associado ao *STK11* em dois grupos dentro da mesma faixa etária. A cor azul representa o risco para portadores do gene *STK11* mutado e verde simboliza o risco para não portadores dessa mutação. Ao analisar o gráfico é possível estimar o risco que o indivíduo tem de desenvolver câncer colorretal. Dessa forma, é possível inferir que o probando possui risco elevado para o desenvolvimento de câncer colorretal quando comparado ao grupo sem o gene *STK11* mutado, pois ele está representado no grupo da cor azul positivo para a mutação. Fonte: ASK2ME¹⁷

No gráfico seguinte (Figura 6) é mostrado o risco apenas para o câncer gástrico em homens de 56 anos até os 85 anos. Em portadores ou não portadores da mutação no gene *STK11*, o risco de desenvolver câncer gástrico se diferencia nas porcentagens. Em portadores da mutação, a probabilidade de desenvolver esse tipo de câncer aumenta até os 65 anos, atingindo quase 30%, sem aumento significativo após essa idade. Em contraste, indivíduos sem a mutação no gene *STK11* apresentam risco próximo de zero de desenvolver câncer gástrico associado a essa mutação. Considerando o paciente pertencente ao primeiro grupo e, de acordo com a sua idade, ele está na parte do gráfico (linha azul) cujo risco ainda está aumentando rapidamente. Em comparação com o gráfico anterior (Figura 5), o risco para o câncer gástrico é maior que o de câncer colorretal.¹⁷

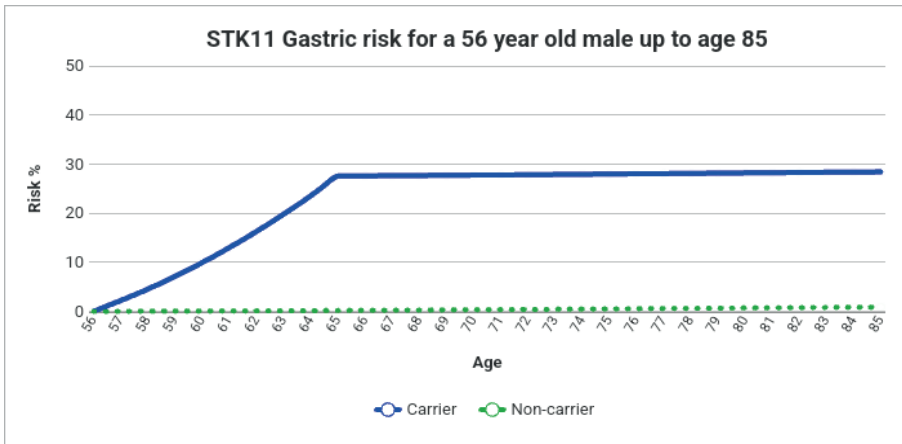


Figura 6: Risco de câncer gástrico associado ao *STK11*. A cor azul representa o risco para portadores do gene *STK11* mutado e verde simboliza o risco para não portadores dessa mutação. O risco para esse tipo de câncer é maior para aqueles com o *STK11* mutado. A análise do gráfico permite inferir que o probando possui risco elevado para o desenvolvimento de câncer gástrico quando comparado ao grupo sem o gene *STK11* mutado, pois ele está representado no grupo da cor azul positivo para a mutação, cujo risco se aproxima de 30% até 60 anos. Fonte: ASK2ME¹⁷

Considerando os gráficos e as tabelas apresentados, nota-se a importância de investigar nesse caso a possibilidade de mutações genéticas associadas ao câncer gástrico e ao câncer colorretal no probando, com ênfase no gene *STK11*.

DISCUSSÃO

O câncer gástrico (CG) é uma neoplasia maligna de alta agressividade e possui causas multifatoriais, que incluem genética, estilo de vida, ambiental e fatores intrapsíquicos. O carcinoma gástrico pode ser dividido nos seguintes subtipos: câncer gástrico convencional, que afeta indivíduos mais velhos, com diagnóstico sendo feito normalmente entre 60 e 80 anos; câncer gástrico de início precoce, que ocorre aos 45 anos ou menos, tendo uma associação com a infecção por *H. pylori*; câncer de coto gástrico, que possui relação com a doença ulcerosa péptica e com a infecção por *H. pylori*; e o câncer gástrico difuso hereditário (HDGC).⁵

Diante do exposto, cabe pontuar que a maioria dos casos é sintomática. Nesse sentido, os principais sinais e sintomas associados são: disfagia, anorexia e náuseas, associadas à perda de peso por menor ingestão calórica, dor abdominal (normalmente epigástrica) e sangramento gastrointestinal oculto.⁸ Dessa forma, além da anamnese e do exame físico do paciente, algumas outras análises são importantes para o diagnóstico. Nesse contexto, a endoscopia digestiva alta com biópsia e investigação para *H. pylori* é recomendada, sendo também relevantes a tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, bem como a avaliação por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Ainda, outros

exames incluem hemograma completo e ultrassonografia endoscópica, especialmente se houver suspeita de doença em estágio inicial. Por fim, vale investigar mutações em *HER2* e *PD-L1*, assim como considerar o histórico familiar na investigação de CG.⁹

A maioria dos cânceres gástricos começa nas células que revestem o interior do estômago e produzem muco, sendo chamados adenocarcinomas por tal característica secretora. Nesse contexto, existem vários sistemas de classificação dos carcinomas gástricos, que têm como objetivo categorizar os tumores com base em características morfológicas e moleculares, de forma a orientar o tratamento. Um dos mais importantes é a classificação de Lauren, criada em 1965 pelo patologista finlandes Pekka Laurén, que estabelece dois subtipos histológicos principais: intestinal e difuso. Assim, o tipo intestinal é caracterizado por células que se unem e formam estruturas em forma de tubo e de glândula, sendo o tipo mais propenso a ter mutações conhecidas, podendo ser tratado com terapia alvo. Por outro lado, o tipo difuso é composto por células que não se unem e aparecem dispersas por uma ampla área, dificilmente vistas na superfície, sendo um tipo menos comum.^{5, 9, 10}

No seguimento da investigação, o estadiamento do câncer gástrico descreve a extensão da doença no organismo, guiando as decisões de tratamento. Nessa conjuntura, ele é realizado duas vezes: antes da cirurgia (estágio clínico) e após a cirurgia (estágio patológico). Se por um lado o estágio clínico é baseado em ultrassonografia endoscópica (EUS) e em exames de imagem não invasivos, o estágio patológico é determinado pela biópsia do tecido removido na cirurgia.⁹ A luz dessa avaliação, a pontuação TNM é uma ferramenta essencial para estadiar o câncer de estômago, considerando três aspectos principais: tumor (T), linfonodos (N) e metástases (M).⁹ Enquanto o estágio do tumor (T) avalia desde a ausência de tumor (T0) até a invasão extensa através da parede estomacal e para órgãos vizinhos (T4b), a avaliação dos linfonodos (N) indica a extensão do câncer nos linfonodos regionais importantes, como perigástricos, pilóricos e próximos a órgãos como pâncreas e baço. Por fim, a presença de metástases (M) indica se há disseminação do câncer para órgãos distantes, como fígado e revestimento abdominal, sendo que o grau de normalidade descreve o quão atípicas as células tumorais aparecem ao microscópio. Desse modo, esses fatores combinados ajudam a classificar o câncer de estômago em estágios de 0 a IV, proporcionando uma visão clara da progressão da doença e orientando as opções de tratamento.⁹

Na epidemiologia da doença, os principais fatores de risco para CG incluem obesidade, tabagismo, idade avançada, alta ingestão de sal, infecção pelo vírus Epstein-Barr e histórico familiar. Entretanto, o fator de risco mais proeminente, segundo a Organização Mundial da Saúde, é a infecção pelo *Helicobacter pylori*, classificada como um carcinógeno definitivo. Acredita-se que a infecção por *H. pylori* desencadeie inflamação na mucosa gástrica, resultando em atrofia e metaplasia intestinal - modificações que aumentam os riscos de transformação cancerígena.³

No caso estudado, o paciente J.K. apresenta sinais e sintomas sugestivos de um possível câncer gástrico, incluindo perda ponderal não intencional de 6 kg, disfagia e refluxo, que são comumente observados em casos de carcinoma gástrico. A fadiga e a palidez sugerem uma possível anemia, possivelmente decorrente de sangramento gastrointestinal oculto, presente em aproximadamente 20% dos casos de câncer gástrico. Adicionalmente, a infecção por *H. pylori*, relatada pelo paciente, reforça o risco aumentado para o desenvolvimento desse tipo de câncer, dado seu papel como um carcinógeno definitivo na inflamação e na progressão de lesões gástricas malignas.^{3,8}

Quanto ao tratamento do câncer gástrico, ele é determinado pelo tipo de adenocarcinoma e pela localização do tumor. Nesse sentido, a cirurgia é indicada quando o tumor é sensível à quimioterapia, com tratamentos padrão como ressecção endoscópica da mucosa e dissecação endoscópica da submucosa. Assim, as principais abordagens cirúrgicas incluem a cirurgia aberta e a minimamente invasiva, ambas com o objetivo de remover o tumor e a margem cirúrgica para evitar a proliferação de células cancerosas. Diante do exposto, a ressecção endoscópica é indicada para estágios iniciais, quando o câncer ainda não ultrapassou a mucosa. Já para tumores mais extensos, a gastrectomia é uma opção, podendo ser total, com remoção completa do estômago e linfonodos, ou parcial, com retirada da parte distal ou proximal do estômago.^{5,9}

Outra opção de tratamento inclui as terapias sistêmicas, como a quimioterapia, a terapia alvo e a imunoterapia. Em primeiro lugar, a quimioterapia utiliza medicamentos para destruir células cancerosas de crescimento rápido, podendo ser administrada como monoterapia ou em combinação de vários fármacos. Em seguida, a terapia alvo foca em características específicas das células cancerosas, interrompendo processos que ajudam as células a crescer e se dividir.⁹ Por fim, a imunoterapia visa potencializar a resposta imunológica contra células tumorais, ao interferir nos mecanismos de controle que reprimem a ativação imune.^{5,9}

Quando esses tratamentos ocorrem antes da cirurgia, eles são chamados de terapias neoadjuvantes e têm como objetivo reduzir o tamanho do tumor, facilitar sua remoção e tratar micrometástases que ainda não são detectáveis. Essa abordagem pode tornar a cirurgia viável e melhorar a resposta ao tratamento, além de permitir ajustes na terapia com base na resposta do tumor. Já quando as terapias sistêmicas são administradas após a cirurgia, são chamadas de adjuvância e visam eliminar células cancerosas remanescentes, reduzir o risco de recidiva e tratar possíveis micrometástases. Dessa forma, a terapia adjuvante pode melhorar a sobrevida ao prevenir a recorrência do câncer e aumentar as chances de cura a longo prazo.^{5,9}

Segundo o critério de avaliação de risco divulgado pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o paciente J.K. deve ser encaminhado para avaliação genética, visto que ele atende ao seguinte critério “Mutações conhecidas em um gene de suscetibilidade ao câncer gástrico em um parente próximo”, pois o filho possui testagem genética positiva

para *STK11*.¹⁵ Além disso, levando em consideração o risco de 14,74% do probando de ter um câncer ainda não diagnosticado calculado no *QCancer*, caso ele seja diagnosticado posteriormente com o câncer gástrico, ele atenderia a mais um critério “Indivíduo com câncer gástrico diagnosticado em qualquer idade e história familiar de cânceres associados à síndrome de Lynch (câncer colorretal, endometrial, do intestino delgado ou do trato urinário)”, uma vez que o histórico familiar revelou que a irmã trata endometriose e o irmão teve câncer colorretal.^{13,18}

As principais síndromes genéticas relacionadas ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer gástrico são o câncer gástrico difuso hereditário, a Síndrome de Lynch, a Síndrome de polipose juvenil, a Polipose adenomatosa familiar e a Síndrome de Peutz-Jeghers.¹³

O câncer gástrico difuso hereditário é uma condição genética dominante ligada a mutações no gene *CDH1*, que codifica a E-caderina, uma proteína crucial para a adesão celular.^{11,12} Esta síndrome está associada a um tipo agressivo de câncer gástrico, frequentemente diagnosticado tardiamente e com prognóstico desfavorável. Além do câncer gástrico difuso, a síndrome também pode incluir câncer de mama lobular e fenda labial/palatina não sindrômica. O diagnóstico é baseado na presença de dois ou mais casos de câncer gástrico difuso em parentes de primeiro ou segundo grau, diagnosticados antes dos 50 anos, ou três ou mais casos na família, independentemente da idade. Os sintomas, como náuseas, vômitos, disfagia, anorexia e perda de peso, surgem tardiamente. O diagnóstico precoce é crucial para melhorar as taxas de sobrevivência.^{12,13}

Em contrapartida, a síndrome de Lynch é causada por mutações nos genes de reparo do DNA como *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* e *PMS1*, aumentando o risco de vários cânceres, incluindo o colorretal e o gástrico. Critérios diagnósticos incluem casos familiares de câncer colorretal ou outros tipos de tumor, especialmente se diagnosticados antes dos 50 anos. O diagnóstico precoce é crucial para iniciar intervenções preventivas, como colonoscopias regulares a partir dos 25 anos e, em alguns casos, a remoção profilática do cólon.¹³

Já a síndrome de Polipose Juvenil é uma condição autossômica dominante caracterizada pela presença de 10 ou mais pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal, com maior concentração no cólon, manifestando-se entre os 4 e 14 anos de idade. É associada às mutações nos genes *SMAD4* e *DPC4*, que codificam um sinalizador intermediário do TGF- β . Os pólipos juvenis, geralmente com 1 a 3 cm de diâmetro, são lesões hamartomatosas no epitélio mucoso e lâmina própria. Portadores desta síndrome têm um risco ao longo da vida de 21% para desenvolver câncer gástrico, especialmente quando o trato gastrointestinal superior está envolvido, predominantemente em casos com mutação no gene *SMAD4*. O diagnóstico é feito por colonoscopia, com exame anatomopatológico dos pólipos e avaliação do intestino grosso. O tratamento envolve polipectomias sequenciais e, em casos graves, colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal.^{12,13}

Em seguida, é válido comentar que a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene *APC*, caracterizada pela formação de pólipos no intestino, com risco quase total de desenvolver câncer. Os locais mais comuns afetados incluem o intestino grosso - cólon e reto, intestino delgado e estômago. Pacientes com FAP ou sua forma atenuada têm um risco ao longo da vida de 1% a 2% para câncer gástrico. O diagnóstico envolve sequenciamento genético do *APC* e colonoscopias anuais para remoção de pólipos. A remoção do cólon e reto é uma medida recomendada para reduzir o risco de câncer, além de endoscopias gástricas periódicas para detecção precoce de câncer gástrico.^{12,13}

Por fim, a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma condição de herança autossômica dominante, com alta penetrância, afetando mais de 90% dos indivíduos até os 30 anos. Ela é caracterizada pela presença de múltiplos pólipos hamartomatosos gastrointestinais, pigmentações mucocutâneas e predisposição aumentada ao câncer. A causa principal da PJS é uma mutação germinativa no gene *STK11*, localizado no cromossomo 19p13.3. Esse gene, que codifica uma serina treonina quinase, atua como um supressor de tumor, regulando a atividade das proteínas quinases ativadas por AMP (AMPK), controlando assim processos celulares como polaridade celular, metabolismo e apoptose.²

Nesse sentido, os pólipos hamartomatosos típicos da PJS são identificados histologicamente por feixes de músculo liso interdigitantes, que apresentam uma característica aparência de arborização ao longo da lâmina própria. Esses pólipos são mais comuns no intestino delgado, mas também podem ocorrer no estômago, intestino grosso e em outros locais extraintestinais, como pelve renal, brônquios, vesícula biliar, passagens nasais, bexiga urinária e ureteres.¹⁴

Diante desse contexto, pacientes com PJS têm risco aumentado de desenvolver anemia por deficiência de ferro, obstrução intestinal ou intussuscepção devido aos pólipos, sangramento gastrointestinal e vários tipos de câncer. O risco total de desenvolver câncer gástrico é de 29%, enquanto o risco de câncer de mama primário varia entre 32% e 54%. Além disso, esses pacientes têm um maior risco para cânceres gastrointestinais, pancreático, pulmonar, uterino, ovariano, testicular e de mama.¹¹

À luz desse entendimento, para que o diagnóstico clínico da Síndrome de Peutz-Jeghers seja estabelecido precocemente, é necessário que o paciente satisfaça dois ou mais dos critérios estabelecidos para encaminhamento à testagem do gene *STK11*, conforme diretrizes da NCCN: a presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos do tipo Peutz-Jeghers no trato gastrointestinal, hiperpigmentação mucocutânea na boca, lábios, nariz, olhos, genitais ou dedos, e um histórico familiar documentado de PJS. No caso específico do paciente J.K., a observação de hiperpigmentação mucocutânea nos lábios, além da identificação de três pólipos hamartomatosos no fundo gástrico e dois no segmento proximal do duodeno, já atende aos critérios mínimos para a realização da testagem genética. Embora o relato de caso não tenha explicitado um histórico familiar de

PJS, o diagnóstico de câncer de mama da mãe do paciente, juntamente com a presença das manchas hipercrômicas nos lábios e o resultado positivo para a mutação no gene *STK11* do filho, sugere claramente a ocorrência da síndrome na família.¹¹⁻¹³

O rastreamento da síndrome de Peutz-Jeghers em adultos, conforme estabelecido pelo NCCN, envolve uma série de exames destinados a detectar os principais tipos de câncer associados à condição. Para indivíduos com histórico familiar de câncer ou que testaram positivo para a mutação no gene *STK11*, é recomendado um programa de rastreamento abrangente e rigoroso.^{11,15}

Esse programa inclui a realização de uma colonoscopia de alta qualidade a cada 2 a 3 anos, com o objetivo de detectar precocemente anomalias no cólon. A visualização do intestino delgado é igualmente importante e pode ser realizada através de cápsula endoscópica em vídeo (VCE) ou por enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética (RM), também a cada 2 a 3 anos. Além disso, recomenda-se um exame pélvico anual para monitorar possíveis alterações na região. Para mulheres acima de 30 anos, o programa de rastreamento se expande, incluindo mamografia e RM das mamas anualmente, visando a detecção precoce de câncer de mama. Adicionalmente, para ambos os sexos, é recomendada a realização de exames anuais do pâncreas, utilizando ressonância magnética e ultrassonografia endoscópica, com o objetivo de identificar precocemente quaisquer anomalias pancreáticas.^{11,15}

Adicionalmente, a prevenção de manifestações primárias da PJS em mulheres pode envolver a mastectomia profilática para o manejo do risco elevado de câncer de mama, considerando o histórico familiar e fatores clínicos, além da histerectomia profilática e salpingo-ooforectomia bilateral para prevenção de malignidades ginecológicas. Dessa forma, embora os benefícios dessas estratégias ainda não sejam totalmente comprovados, recomenda-se que todas as mulheres com PJS sejam acompanhadas em centros especializados, preferencialmente dentro de estudos ou registros clínicos.¹⁴

Nos demais casos, o tratamento das manifestações da PJS é feito com a polipectomia profilática para todos os pólipos sintomáticos com mais de 1 cm de tamanho, visando diminuir as sequelas de pólipos grandes já citados, como sangramentos, anemia, obstrução, intussuscepção e o risco de câncer pela transformação maligna de pólipos do tipo PJS.^{11,14}

O aconselhamento genético consiste em oferecer a indivíduos e famílias informações sobre a natureza, os modos de herança e as implicações das doenças genéticas, auxiliando-os a tomar decisões médicas e pessoais de forma informada. Nesse contexto, acompanhamento psicológico e de suporte são essenciais, visto que as informações sobre condições genéticas podem ter um impacto emocional significativo nas pessoas, principalmente no caso de síndromes com predisposição ao câncer, visto que tanto a evolução da doença quanto o tratamento envolve muitos riscos.¹⁴

Em conclusão, o paciente J.K. preenche os critérios diagnósticos clínicos para a PJS, justificando a realização de teste genético para detecção de mutação germinativa no

gene *STK11*. A confirmação de uma mutação nesse gene consolidaria o diagnóstico de PJS e indicaria a necessidade de orientação aos familiares em risco. No entanto, como nem todas as mutações associadas à PJS são conhecidas, um teste genético negativo não exclui o diagnóstico clínico. Esses pacientes e seus familiares em risco ainda requerem vigilância endoscópica regular para a remoção de pólipos ao longo do trato gastrointestinal, além de rastreamento para neoplasias extraintestinais.²

Assim, no caso do paciente J.K., o aconselhamento é necessário para rastrear a presença de outros tipos de câncer associados à síndrome de PJS, seguindo o protocolo estabelecido pelo NCCN. Além disso, ele é recomendado para guiar também o filho e os irmãos do paciente, que devem investigar a partir de testagem genética uma possível relação entre a endometriose, o câncer colorretal e a PJS, uma vez que essa síndrome pode causar predisposição para câncer de útero e de cólon. Por fim, vale lembrar que como o filho possui testagem positiva para *STK11*, ele deve seguir o protocolo completo de rastreamento estabelecido para seu sexo e idade.^{11,15}

A realização desses testes deve ser orientada por uma decisão conjunta entre equipe de saúde, pacientes e suas famílias, visto que os resultados do aconselhamento genético podem impactar significativamente o planejamento familiar e as escolhas de vida. Diante do histórico familiar de câncer e da presença de uma mutação positiva para o gene *STK11* em seu filho, o aconselhamento genético deve incluir uma avaliação minuciosa dos riscos hereditários. Adicionalmente, é essencial fornecer educação sobre a síndrome de Peutz-Jeghers e as implicações associadas à mutação do gene *STK11*, informações que se mostram relevantes tanto para J.K. quanto para seus familiares. Logo, o acompanhamento contínuo e o suporte emocional são fundamentais, auxiliando J.K. e sua família a enfrentar as incertezas e a tomar decisões informadas sobre sua saúde e bem-estar.¹¹

CONCLUSÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers e o câncer gástrico são condições que trazem desafios clínicos consideráveis, especialmente devido à sua forte ligação com mutações genéticas específicas, como as encontradas no gene *STK11*. Nesse sentido, a avaliação genética e o aconselhamento tornam-se fundamentais nesses casos, pois permitem identificar indivíduos com maior risco e orientar a implementação de estratégias de vigilância e manejo adequadas, alinhadas com as recomendações do NCCN.

Considerando a relevância assistencial, os resultados obtidos por meio de ferramentas analíticas, como o *QCancer* e o *ASK2ME*, mostraram-se altamente valiosos na avaliação do risco do paciente J.K. Esses recursos permitiram uma análise minuciosa, comparando o risco de câncer do probando com o de indivíduos da mesma faixa etária e sexo, apontando um risco de 14,74% para neoplasias não diagnosticadas. Ademais, a análise do heredograma e a detecção de mutações no gene *STK11* foram fundamentais para

a compreensão do histórico familiar e da predisposição do paciente ao desenvolvimento de cânceres relacionados.

Diante desse risco potencial, é crucial destacar que o paciente J.K. atende aos critérios para a testagem genética associada à Síndrome de Peutz-Jeghers. Isso implica a necessidade de realizar exames de rastreamento específicos, como endoscopia digestiva alta, colonoscopia e acompanhamento genético regular. A adoção de estratégias de vigilância personalizada, o aconselhamento genético e o suporte psicológico são elementos essenciais para assegurar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares diante dessas condições clínicas complexas.

Portanto, a integração das recomendações do NCCN com a interpretação dos resultados genéticos, em consonância com os pontos essenciais discutidos, enfatiza a importância de uma abordagem individualizada. Além disso, destaca-se a necessidade de vigilância ativa e suporte contínuo no manejo do câncer gástrico e da Síndrome de Peutz-Jeghers. Dessa forma, esses cuidados são fundamentais para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado dessas condições clínicas.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Vinculado a Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

REFERÊNCIAS

1. Maia A de S, Medeiros GR de, Santos GM, Ataides AI da S, Figueiredo LG, Carvalho VF, et al. Síndrome de Peutz-Jeghers: implicações clínicas, bioquímicas e epidemiologia. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* [Internet]. 2024 Jan 19 [cited 2024 Apr 30];6(1):1469–78. Available from: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1284/1467>
2. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/peutz-jeghers-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>
3. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer?search=gastric%20cancer%20genetics&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H22
4. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
5. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 4;21(11):4012.

6. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estatísticas de câncer [Internet]. Ministério da Saúde (BR); 2023 Jul 18. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
7. Amru RL, Amru RL. Peutz-Jeghers Syndrome: A Comprehensive Review of Genetics, Clinical Features, and Management Approaches. Curēus. 2024 Apr 24.
8. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
9. Stomach Cancer [Internet]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stomach-patient.pdf>
10. Costache S, Sajin M, Wedden S, D'Arrigo C. A consolidated working classification of gastric cancer for histopathologists (Review). Biomed Rep. 2023 Jul 19;19(3):58. doi: 10.3892/br.2023.1640.
11. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
12. Nussbaum RL, Mcinnes RR, Williard HF, Thompson JS, Thompson MW. Thompson & Thompson genética en medicina. Barcelona: Elsevier; 2016.
13. Torres Neto J da R, Santiago RR, Prudente ACL, Mariano DR, Brito HL de F, Torres FA do P, et al. Polipose juvenil: relato de 2 casos. Revista Brasileira de Coloproctologia. 2010 Jun;30(2):221–7.
14. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301443/>
15. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
16. Medical genetic testing experts trust | Invitae [Internet]. www.invitae.com. Available from: <https://www.invitae.com/>
17. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
18. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E IMPACTOS CLÍNICOS DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: UM ESTUDO DE CASO

Data de aceite: 01/10/2024

Isabela de Sousa Bianchini Marins

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

Anita Vargas de Castro

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

Gabriel Cordeiro Lopes

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

Lucas Ladislau dos Santos

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma desordem genética, caracterizada por herança autossômica dominante causada por defeito em NF1. **RELATO DE CASO:** Mulher, 36 anos, queixa de perda da acuidade visual. Histórico familiar: Câncer de Bexiga e irmã portadora da variante patogênica em *NF1*. **RESULTADOS:** Portadores de mutação em NF1 têm maior risco de desenvolver Cânceres de Mama, de Cérebro e Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico. Esse risco aumenta gradualmente com a idade. **DISCUSSÃO:** As ferramentas utilizadas demonstram diferentes probabilidades de câncer devido aos fatores que cada algoritmo considera. A paciente apresenta critérios diagnósticos para NF1 e requer acompanhamento contínuo, especialmente devido ao risco aumentado de câncer de mama e outras complicações associadas à condição. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico da NF1 depende da avaliação minuciosa sobre o paciente e histórico familiar. O

aconselhamento é essencial no acompanhamento de no manejo dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Manchas café-com-leite 2. Neurofibromas 3. Neurofibromatose tipo 1 4.

GENETIC COUNSELING AND CLINICAL IMPACTS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is a genetic disorder characterized by autosomal dominant inheritance and caused by a defect in the NF1 gene. **CASE REPORT:** Woman, 36 years old, complaining of loss of visual acuity. Family history: Bladder cancer and a sister with a pathogenic variant in the *NF1* gene. **RESULTS:** Individuals with an NF1 mutation have an increased risk of developing breast cancer, brain cancer, and malignant peripheral nerve sheath tumors. This risk gradually increases with age. **DISCUSSION:** The tools used show different probabilities of cancer due to the factors each algorithm considers. The patient meets the diagnostic criteria for NF1 and requires continuous monitoring, especially due to the increased risk of breast cancer and other complications associated with the condition. **CONCLUSION:** The diagnosis of NF1 depends on a thorough evaluation of the patient and their family history. Counseling is essential for follow-up and management of patients.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Café au lait spots 2. Neurofibromas 3. Neurofibromatosis Type 1 4.

INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), também conhecida como doença de *von Recklinghausen*, é uma condição genética multissistêmica de herança autossômica dominante, sendo a doença monogênica mais comum na espécie humana. Com uma incidência estimada em 1 a cada 3.000 nascidos vivos, a NF1 é significativamente mais frequente do que outras desordens genéticas como a Fibrose Cística (1/10.000) e o *Diabetes Mellitus* Tipo 1 (1/13.000). A condição decorre de mutações no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17, que codifica a neurofibromina, uma proteína fundamental na regulação negativa da via de sinalização Ras, a qual é crítica para o controle do crescimento e diferenciação celular. Nesse sentido, a neurofibromina atua como uma proteína ativadora de GTPase (GAP), promovendo a conversão do Ras em sua forma inativa (GDP-Ras). Portanto, a perda funcional da neurofibromina, decorrente de mutações no gene *NF1*, compromete a regulação da proliferação celular, predispondo os indivíduos afetados ao desenvolvimento de manifestações clínicas variadas, como os neurofibromas.^{1,2}

Estudos conduzidos em diversas populações revelam variações significativas na prevalência das manifestações da NF1. Por exemplo, a idade parental, com ênfase na idade paterna avançada, tem sido correlacionada a uma maior taxa de mutações de novo, contribuindo para a incidência da doença. Nesse contexto, a mortalidade associada à NF1 emerge como um aspecto crítico, uma vez que os indivíduos afetados apresentam uma

redução na expectativa de vida de aproximadamente 8 a 15 anos em relação à população geral. À luz do exposto, vale comentar que as principais causas de óbito incluem neoplasias malignas e complicações cardiovasculares, com destaque para a elevada incidência de tumores como gliomas ópticos e tumores malignos da bainha do nervo periférico. Desse modo, o entendimento do componente genético nessa condição destaca-se como uma área de investigação intensa, especialmente no que se refere ao papel das influências epigenéticas e ambientais, que podem esclarecer as variações na apresentação clínica da doença.³

RELATO DE CASO

L.M., mulher parda de 36 anos, mede 1,50 metros e pesa 45 kg, teve menarca aos 15 anos. Queixa-se de perda de acuidade visual no olho esquerdo e escotomas cintilantes há 3 meses, acompanhados de cefaleia diária de evolução insidiosa desde então. Refere náuseas no último mês, além de irritabilidade e mudanças de humor. No exame físico, apresenta seis manchas hiperocrômicas de aspecto “café-com-leite” no dorso, cada uma maior que 2 cm e não descamativas, múltiplos nódulos de Lisch em ambas as íris e lesões tipo “sardas” nas axilas bilateralmente. Uma tomografia recente evidenciou uma massa compressiva no nervo óptico esquerdo, com limites mal definidos. A paciente pratica atividade física duas vezes por semana, não faz uso de drogas e é hígida. Na família, a irmã de 53 anos teve câncer de mama, com testagem genética positiva para *NF1*, e o pai teve câncer de bexiga aos 75 anos. Sua mãe era hipertensa e faleceu aos 63 anos após um infarto agudo do miocárdio (IAM).

RESULTADOS

Com base no relato de caso, elaborou-se um heredograma (Figura 1) para representar graficamente as principais características da história familiar da NF1 da probando. Essa ferramenta permite, por meio de símbolos padronizados, a identificação clara dos padrões de herança e a visualização dos indivíduos sob risco. O heredograma, portanto, facilita a observação do grau de parentesco dos afetados, sendo essencial para a identificação dos indivíduos que devem ser submetidos a testes genéticos. Dessa forma, torna-se possível determinar aqueles com maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença genética, bem como identificar portadores assintomáticos com potencial para transmissão hereditária da doença.^{4,5}

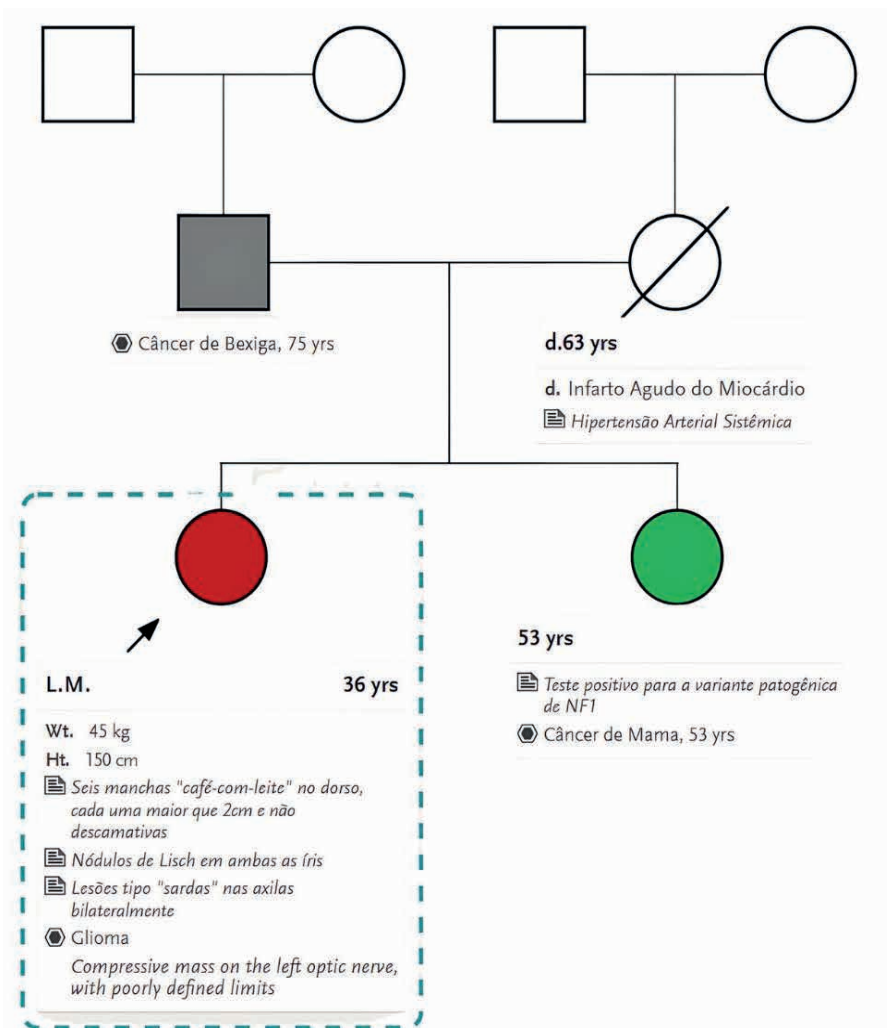


Figura 1: Heredograma da probando, elaborado com base relato de caso. Destaque para o componente genético e os parentes afetados: a irmã da paciente, afetada pela variante patogênica do *NF1*, destacada em verde; e seu pai, afetado por câncer de bexiga, destacado em cinza. A paciente está destacada em vermelho e apontada pela seta preta. Fonte: Invitae Family History Tool.⁵

Após a construção do heredograma, utilizou-se a ferramenta de cálculo de riscos *ASK2ME* (*All Syndromes Known to Man Evaluator*) para estimar a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias na probando. Considerando a hipótese de que, assim como sua irmã, a paciente seja portadora de uma mutação no gene *NF1*, as estimativas de risco foram calculadas a partir da idade atual até os 85 anos, apresentadas em um conjunto de gráficos (Figuras 2, 3, 4 e 5).⁶

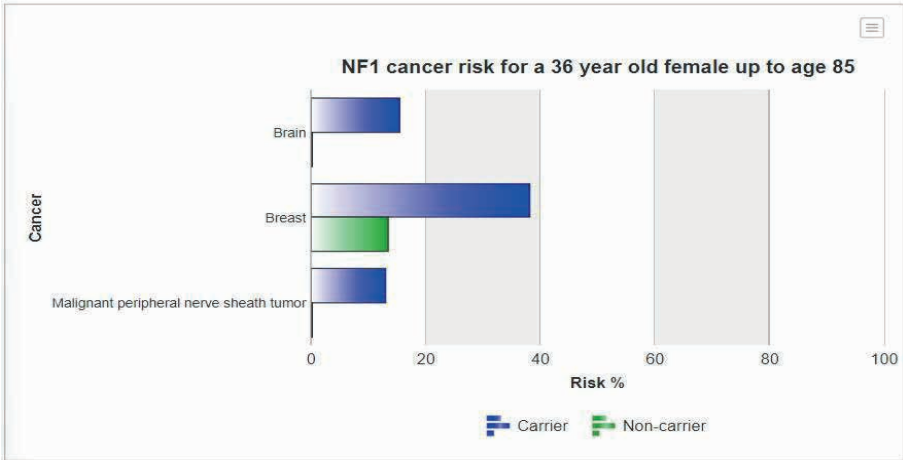


Figura 2: Risco estimado de câncer de cérebro, mama e tumor maligno de tumor maligno da bainha do nervo periférico associados a NF1 em mulheres entre 36 e 85 anos. O gráfico compara o risco entre portadoras (Carrier) e não portadoras (Non-carrier) da mutação genética associada à NF1 para três tipos de câncer: câncer de cérebro, câncer de mama e tumor maligno da bainha do nervo periférico. As portadoras da mutação *NF1* têm riscos significativamente maiores de desenvolver tais cânceres em comparação às não portadoras. O risco de câncer de mama é particularmente elevado entre as portadoras, chegando a 40%. Brain (cérebro); Breast (mama); Cancer (câncer); Malignant peripheral nerve sheath tumor (tumor maligno da bainha do nervo periférico); Risk (risco). Fonte: ASK2ME.⁶

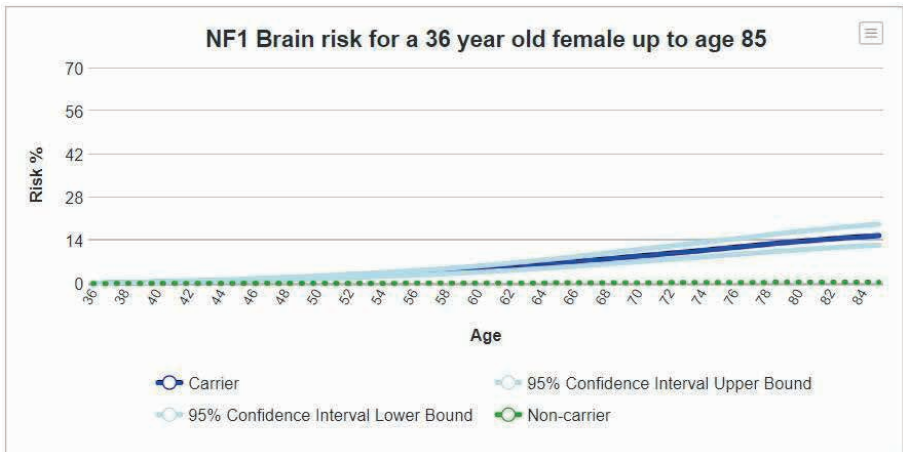


Figura 3: Risco de câncer de cérebro associado a NF1 em mulheres com idade entre 36 e 85 anos. Gráfico que compara o risco de câncer de cérebro entre portadoras (Carrier) e não portadoras (Non-carrier) da mutação genética associada à *NF1*, ao longo do tempo. As mulheres portadoras da mutação em *NF1* têm um risco crescente de desenvolver câncer cerebral com a idade, atingindo cerca de 14% aos 85 anos, enquanto as não portadoras mantêm um risco desprezível ao longo da vida. Age (idade); Risk (risco); 95% confidence interval lower bound (limite inferior do intervalo de confiança de 95%); 95% confidence interval upper bound (limite superior do intervalo de confiança de 95%). Fonte: ASK2ME.⁶

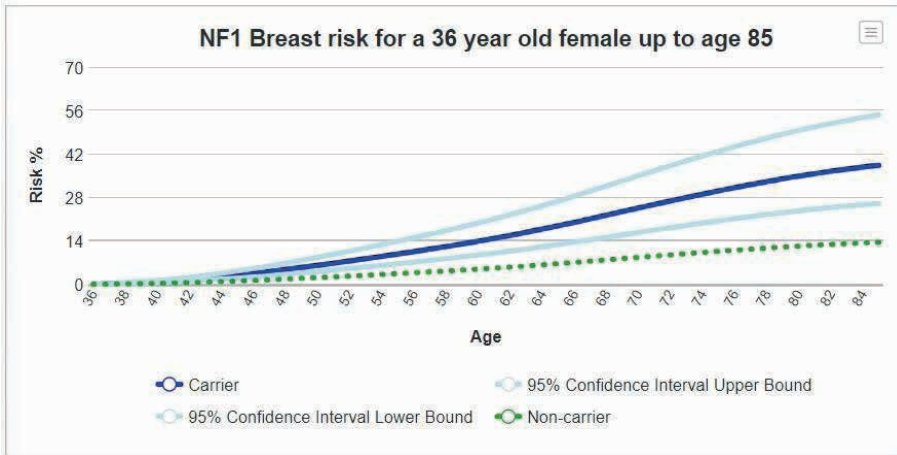


Figura 4: Risco de câncer de mama associado a NF1 em mulheres com idade entre 36 e 85 anos. Risco de câncer de mama para uma mulher de 36 anos de idade até os 85 anos, comparando portadoras do gene *NF1* mutado (linha azul escuro) e não portadoras (linha pontilhada verde). Destaque para o aumento do risco de câncer de mama associado ao gene *NF1* mutado em comparação com a população geral com o passar do tempo. Age (idade); Carrier (portador); Non-carrier (não portador); Risk (risco); 95% confidence interval lower bound (limite inferior do intervalo de confiança de 95%); 95% confidence interval upper bound (limite superior do intervalo de confiança de 95%); Fonte: ASK2ME.⁶

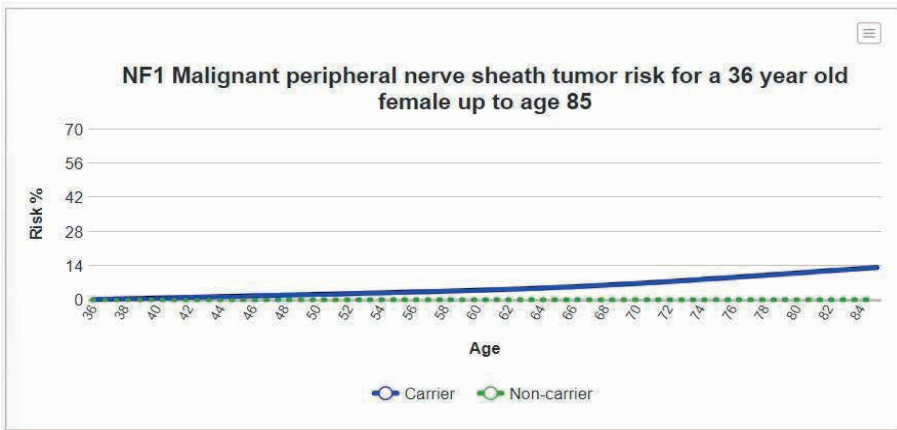


Figura 5: Risco de câncer de cérebro associado a NF1 em mulheres com idade entre 36 e 85 anos. Gráfico de risco de tumor maligno da bainha do nervo periférico para uma mulher de 36 anos de idade até os 85 anos, comparando portadoras do gene *NF1* (linha azul) e não portadoras (linha verde pontilhada). O gráfico sugere que, embora o gene *NF1* aumente o risco de tumor maligno da bainha do nervo periférico, o risco absoluto é relativamente baixo. Age (idade); Carrier (portador); Non-carrier (não portador); Risk (risco); Fonte: ASK2ME.⁶

DISCUSSÃO

De início, atesta-se que os resultados apresentados nas ferramentas previamente utilizadas foram divergentes. Enquanto pelo Qcancer⁷ o resultado foi uma baixa probabilidade de câncer, a plataforma ASK2ME⁶ demonstrou probabilidade de até 38% para

alguns cânceres, como o câncer de mama. Isso é fruto, provavelmente, dos diferentes fatores que os respectivos algoritmos levam em consideração. A primeira ferramenta considera apenas o histórico de câncer de mama na família –manifesto na irmã de 53 anos–, à medida que a segunda se utiliza do fato de que a paciente teria uma mutação em *NF1*. Sendo assim, é importante observar que, ao se considerar diferentes informações, obtêm-se resultados probabilísticos dissemelhantes. Assim, o ASK2ME⁶, por ter em vista a mutação de *NF1*, apresenta uma maior relevância para o estudo do caso em questão.^{6,7}

Outrossim, nenhuma das ferramentas avaliadas levou em consideração fatores essenciais para a história da doença atual da paciente, como os achados do exame físico. Entre esses fatores, destacam-se as seis manchas hiperpigmentadas de coloração “café com leite” no dorso, múltiplos nódulos de Lisch em ambas as íris e lesões tipo “sardas” nas axilas bilateralmente, que são atributos relevantes para o diagnóstico de Neurofibromatose Tipo 1. Isso se deve à heterogeneidade dos sintomas clínicos da *NF1*, que incluem critérios diagnósticos estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH).⁸ No entanto, revisões recentes sugerem a incorporação de avanços genéticos e clínicos para aprimorar o diagnóstico. Um diagnóstico de *NF1* é confirmado se um indivíduo apresenta pelo menos dois dos seguintes critérios:⁹

1. Seis ou mais manchas café com leite: maiores que 5 mm em crianças pré-púberes e maiores que 15 mm em adultos pós-púberes.
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou a presença de um único neurofibroma plexiforme.
3. Efélides nas regiões axilar ou inguinal (sinal de Crowe).
4. Glioma óptico.
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris).
6. Lesões ósseas específicas: Displasia do esfenóide ou afinamento cortical com ou sem pseudoartrose.
7. Parente de primeiro grau com *NF1* diagnosticado pelos critérios acima.

Portanto, a paciente do caso em questão apresenta mais do que a quantidade mínima de critérios para se diagnosticar *NF1*, sendo eles os critérios 1, 3, 4 e 5 aludidos acima. Assim, vale ilustrar alguns dos achados mencionados nas figuras seguintes (Figuras 6, 7 e 8).⁹

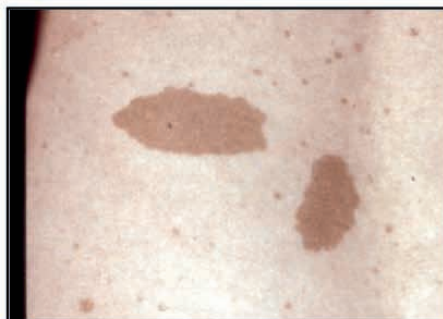


Figura 6: Manchas “Café com leite”. Fonte das Figuras 6, 7 e 8: Gene Reviews®, 1993-2024, Copyright ©. Todos os direitos reservados.⁹



Figuras 7 e 8: Neurofibromas e Neurofibromas plexiformes.

Além dos principais sinais supracitados, elenca-se abaixo, (Quadro 1) a frequência e idade típica de início da manifestação de outros atributos e características clínicas dos portadores de NF1:⁹

CARACTERÍSTICA	% DE ACOMETIDOS COM A CARACTERÍSTICA	IDADE TÍPICA DE INÍCIO
Manchas café com leite	>99%	Infância
Sardas em regiões não expostas ao Sol (axilas e virilha por exemplo)	85%	Primeira infância
Nódulos de Lisch	>95%	Primeira infância
Glioma da via óptica	15%-20%	Até os 6 anos
Gliomas não ópticos	2%-5%	Qualquer idade
Problemas de comportamento	30%-67%	Infância
Neurofibromas cutâneos	99%	Adolescência e idade adulta
Neurofibromas plexiformes	30%	Infância ou congênita
Neurofibromas nodulares	15%	Adolescência
Tumor maligno da bainha de nervos periféricos	8%-13%	Adolescência e idade adulta
Anormalidades da coróide	82%-98%	Infância
Osteoporose	20%	Idade adulta
Displasia de ossos longos	2%	Infância e congênita

Quadro 1. Neurofibromatose 1: Frequência de Características. Fonte: GeneReviews.⁹

Nesse contexto, considerando os sinais cardinais da NF1, evidencia-se que essa condição é uma genodermatose — uma rara doença genética que se manifesta predominantemente na pele. Sob essa perspectiva, destacam-se as manchas café-com-leite e as efélides axilares, ou pigmentação difusa nas regiões axilares, como características patognomônicas da doença, isto é, sinais exclusivos que são distintivos dessa patologia.⁹

Além disso, é amplamente reconhecido que mulheres com NF1 apresentam risco aumentado de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos, assim como maior mortalidade associada a essa neoplasia - frequentemente exibindo marcadores tumorais desfavoráveis e agravando o prognóstico. Ademais, indivíduos com NF1 podem apresentar uma variedade de neoplasias, incluindo rabdomiossarcomas, feocromocitomas e paragangliomas. Sobretudo, dado o padrão de herança autossômica dominante da NF1, há uma probabilidade de 50% de que um indivíduo afetado transmita a condição à sua prole, o que enfatiza a importância crucial do aconselhamento genético.¹⁰⁻¹⁴

Diante do exposto, a conduta mais adequada para L.M é o acompanhamento longitudinal, visando à detecção precoce dos tumores aos quais ela está predisposta - câncer de mama, tumores cerebrais e tumores malignos da bainha de mielina em nervos periféricos. Nesse contexto, importa destacar que a probanda já apresenta um glioma do nervo óptico, caracterizado como um tumor mal delimitado que comprime o nervo óptico. Embora esses gliomas sejam predominantemente benignos, a presença de margens

indefinidas, geralmente atribuída a tumores malignos, requer atenção clínica e tratamento quando sintomáticos. Considerando os sintomas da paciente, como perda da acuidade visual e escotomas cintilantes, é imperativo o acompanhamento com um oftalmologista, e, se necessário, a intervenção cirúrgica para remoção do tumor, seguida de biópsia e análise histopatológica detalhada da lesão.^{9,15,22}

Em relação ao aconselhamento genético, é imperativo abordar de forma clara e detalhada aspectos essenciais da NF1 para a paciente. À luz desse entendimento, deve-se enfatizar que a NF1 é uma doença genética decorrente de uma mutação no gene *NF1*, presente na família, que acarreta um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores. Assim, a condição pode cursar com diversas complicações, como tumores cutâneos, alterações ósseas e distúrbios neurológicos. Ademais, é fundamental esclarecer que a presença de tumores não implica necessariamente malignidade. Portanto, é imprescindível orientar a paciente sobre a importância do acompanhamento médico contínuo e multidisciplinar, incluindo consultas com geneticistas, dermatologistas, neurologistas e oncologistas, conforme a evolução clínica. A vigilância regular dos neurofibromas, com foco na avaliação de alterações no tamanho ou no número das lesões, é crucial para uma abordagem preventiva e eficaz no manejo da condição.⁹

Quanto ao desenvolvimento da doença, é importante acompanhar: (I) o crescimento de possíveis tumores no tórax por meio de exames de imagem, como tumores neurogênicos intratotácicos, meningoceles e cifoescoliose; (II) o agravamento de sintomas devido a expansão da massa que está pressionando seu nervo óptico; (III) a formação de cânceres nos quais a paciente possui maior chance de desenvolvimento pela mutação em *NF1*, como câncer de mama e câncer de cérebro; (IV) e o surgimento de um neurofibroma plexiforme. Por já ser uma paciente de hábitos saudáveis, é recomendado que ela continue a seguir esse mesmo padrão de vida a fim de reduzir a probabilidade de surgimento de tumores malignos. Além do mais, a progressão e a gravidade da doença podem diferir ao longo da vida em um indivíduo afetado, bem como em membros da família afetados com a mesma variante em *NF1*.^{8,9}

Dado que a NF1 é uma doença genética de herança autossômica dominante, com cerca de 50% dos casos resultantes de mutações *de novo* e uma penetração próxima a 100%, é imperativo que a paciente seja informada sobre a possibilidade de transmissão da condição para sua prole. Em outras palavras, é essencial que a probando compreenda a potencialidade de ocorrência da NF1 em seus descendentes. Nesse contexto, recomenda-se a realização de testes pré-natais em casos de gravidez de risco aumentado e a utilização de testes genéticos pré-implantacionais, especialmente se a variante patogênica específica na família for identificada.⁹

Não obstante, dado que a irmã da paciente já foi submetida a testes genéticos, confirmando a presença da mutação no gene *NF1*, e que a própria paciente já manifesta os sinais clínicos típicos da doença, a realização de um teste genético adicional para confirmar

a mutação serviria essencialmente para fins confirmatórios. Assim, visto que os achados fenotípicos sugerem o diagnóstico da doença, a testagem adicional para *NF1* tem valor limitado além da confirmação, considerando o padrão de herança da doença.⁹

Dessa forma, é fundamental oferecer suporte psicológico à paciente, uma vez que a Neurofibromatose Tipo 1 é uma condição crônica que a acompanhará ao longo de sua vida. Sob essa perspectiva, é crucial reconhecer que as manifestações estéticas, médicas, sociais e comportamentais da *NF1* podem impactar significativamente a qualidade de vida dos portadores. Nessa conjuntura, indivíduos com *NF1* têm elevado risco de morbidade psiquiátrica, sendo recomendada a avaliação regular para detecção de sintomas depressivos, que podem comprometer a produtividade e o bem-estar diário dos pacientes. À luz desse entendimento, considerando o prejuízo especialmente social sofrido por tais pacientes, é imperativo também avaliar e acompanhar dificuldades de aprendizagem, para assegurar um suporte educacional adequado, assim como incentivar a prática regular de atividades físicas, respeitando as limitações individuais. Portanto, o suporte psicossocial torna-se essencial para mitigar o impacto emocional e social da doença, sendo que acompanhamento psicológico e participação em grupos de apoio podem proporcionar alívio emocional e promover a adaptação à condição.^{9,16}

Em relação ao rastreamento da *NF1*, adota-se a abordagem de exames de imagem para monitorar tanto o crescimento das massas já existentes quanto a possível formação de tumores em outras regiões, como no tórax. Dentre esses, destacam-se exames físicos e oftalmológicos anuais, com ênfase na ressonância magnética para a identificação e acompanhamento de lesões intracranianas que não são visíveis através do exame físico. Por fim, é recomendada a realização de mamografia anual para mulheres a partir dos 30 anos, com a consideração adicional de ressonância magnética da mama para aquelas entre 30 e 50 anos.^{9,17-19}

Já na questão de prevenção, o uso de agentes antineoplásicos, como o Selumetinibe - inibidor de *MEK*, é indicado para manejo proativo da condição. Nesse sentido, *MEK*, também chamado de gene *MAP2K*, é membro de um grupo de genes que produzem proteínas que enviam sinais químicos de fora da célula para o núcleo da célula, a fim de controlar o crescimento, a maturação, o movimento e a sobrevivência das células. Dessa forma, mutações nos genes *MEK* podem causar o crescimento e a disseminação das células cancerígenas. À luz dessa compreensão, medicamentos que bloqueiam as proteínas mutantes produzidas pelos genes *MEK* são usados para tratar muitos tipos de câncer, sendo que o Selumetinibe têm apresentado grandes efeitos na redução da dor, do crescimento neurofibromas plexiformes e de gliomas circunscritos.^{18,19}

Diante do exposto, embora as complicações associadas à *NF1* possam ser severas e incluir tumores malignos, deformidades ósseas significativas e dificuldades cognitivas, o manejo terapêutico atual é predominantemente sintomático e preventivo. Enquanto que intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias para a remoção de neurofibromas

sintomáticos, há risco de danos aos nervos envolvidos e tecidos adjacentes, além de estimular o crescimento do tumor restante. Logo, novos tratamentos, como o uso de Selumetinibe para neurofibromas plexiformes inoperáveis, apresentam-se promissores, emergindo como um avanço significativo no cuidado dos portadores.¹⁸⁻²⁰

Portanto, para a paciente em questão, a massa compressiva no nervo óptico esquerdo deve ser monitorada por ressonância magnética cerebral e gestão por médicos oftalmologista e oncologista. Os problemas de comportamento, por sua vez, – irritabilidade e mudança de humor– deverão ser tratados por psiquiatra e neurologista. Finalmente, os nódulos de Lisch devem ter seu crescimento monitorado por médico oftalmologista. Em particular, um médico geneticista deve realizar o manejo geral da condição e dos sintomas da paciente, bem como o acompanhamento dos seus familiares mais próximos, tal como pai, irmã, e, eventualmente, filhos.⁹

Elucida-se, resumidamente, o monitoramento e tratamento da doença em adultos nos quadros a seguir (Quadros 2 e 3).⁹

SISTEMA/ CONDIÇÃO	MONITORAMENTO	FREQUÊNCIA
Tumores	Exame físico para neurofibromas, neurofibromas plexiformes novos ou em mudança.	Anualmente
Câncer de mama	Mamografia.	Anualmente, com início aos 30 anos
	Ressonância magnética das mamas com contraste.	Anualmente, entre 30 e 50 anos
Neurológico	Avaliação neurológica para déficit neurológico, dores de cabeça, convulsões, distúrbios do sono e dor.	Anualmente
Neuropsiquiátrico	Avaliar questões cognitivas e depressão.	Anualmente
Esquelético	Avaliação clínica para escoliose e osteoporose.	Anualmente
	Níveis séricos de vitamina D.	Quando necessário
Cardiovascular	Avaliação da pressão arterial, doenças cardíacas; verificar sinais e sintomas de complicações vasculares.	Anualmente

Quadro 2. Recomendações de Vigilância para Adultos com Neurofibromatose 1. Fonte: GeneReviews.⁹

CARACTERÍSTICA/ACHADO	TRATAMENTO
Glioma da via óptica	Monitoramento por ressonância magnética cerebral e gestão por oftalmologista e oncologista com experiência em NF1. Quimioterapia para glioma da via óptica progressivo.
Problemas de comportamento	O tratamento com metilfenidato pode ser benéfico para crianças com TDAH.
Neurofibromas cutâneos	Remoção cirúrgica, laser ou eletrocautério para neurofibromas que são deformantes ou em locais que causam desconforto.
Neurofibromas plexiformes	Avaliar tamanho, extensão e monitorar crescimento com ressonância magnética. Monitorar dor, déficit neurológico e/ou crescimento tumoral. Selumetinibe para tumores não operáveis.
Tumor maligno da bainha de nervos periféricos	Gestão por oncologistas cirúrgicos e/ou médicos familiarizados com a NF1. A excisão cirúrgica completa, quando possível, é o único tratamento que oferece a possibilidade de cura.
Osteoporose	Suplementação de vitamina D e cálcio para reduzir o risco de desenvolver osteoporose.
Displasia de ossos longos	Avaliar por radiografia quando suspeito no exame clínico. Considerar tomografia computadorizada quando o tratamento cirúrgico for planejado.

Quadro 3. Tratamento das Manifestações em Indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1. Fonte: GeneReviews.⁹

Conclui-se, portanto, que os esforços de pesquisa contemporânea visam desvendar as complexas interações moleculares e celulares associadas à Neurofibromatose Tipo 1, com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Nesse sentido, estudos recentes revelam que a inativação do gene *NF1* pode estar presente em diversas neoplasias derivadas da crista neural, como melanomas e neuroblastomas, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes de neurofibromatose. Desse modo, tais achados sugerem um papel mais abrangente da neurofibromina na supressão tumoral, destacando a necessidade de investigações adicionais para elucidar completamente suas funções e implicações na oncogênese.^{9,20}

CONCLUSÃO

A Neurofibromatose Tipo 1 é uma genodermatose de acometimento sistêmico, com uma gama de sinais patognomônicos e de diagnóstico predominantemente clínico. Nesse contexto, a acurácia e o olhar holístico do profissional sobre o paciente e seu histórico familiar são primordiais para a identificação das características determinantes da doença no possível probando. O teste genético, por sua vez, é complementar aos achados físicos, sendo de suma importância englobar os familiares do indivíduo comprovadamente afetado com o intuito de ampliar e especificar os cuidados à saúde.

Diante desse cenário, essa condição aumenta a predisposição a variados tipos de tumores, como gliomas, neurofibromas, tumores malignos da bainha de nervos periféricos,

além do câncer de mama e algumas deformidades ósseas e visuais. Mais especificamente, o risco de câncer de mama é particularmente elevado entre as portadoras da mutação em *NF1*, chegando a 40%, quando comparado às não portadoras. Ainda, o risco para câncer de cérebro e tumor maligno da bainha do nervo periférico, comparando portadoras e não portadoras, também é significativo, chegando a cerca de 17% entre as portadoras da mutação. Por fim, vale destacar que o risco associado ao gene *NF1* mutado em comparação com a população geral aumenta gradualmente com o passar dos anos ao longo da vida.

Sendo assim, a gestão da *NF1* demanda vigilância rigorosa para a detecção precoce de tumores, utilizando exames de imagem e acompanhamento clínico contínuo. Nesse contexto, o aconselhamento genético se destaca não apenas pela orientação das famílias afetadas, mas também pelo papel essencial que desempenha no gerenciamento multidisciplinar dos sintomas dos pacientes. Esse processo de aconselhamento oferece uma compreensão aprofundada da condição, permitindo que as famílias reconheçam suas implicações e tomem decisões informadas sobre tratamento e cuidados. Assim, além dos aspectos clínicos, o aconselhamento genético oferece suporte emocional, ajudando as famílias a lidar com o impacto psicológico e social da condição.

Por fim, um aspecto crucial do aconselhamento genético é a avaliação do risco de transmissão da *NF1* para a próxima geração. Dada a probabilidade de 50% de herança do gene mutado, os pais têm a oportunidade de explorar diversas opções e estratégias para o planejamento familiar durante essas consultas. O aconselhamento genético, portanto, fornece diretrizes sobre o monitoramento regular e os cuidados preventivos necessários, fundamentais para a detecção e manejo eficaz das possíveis complicações associadas à *NF1*.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses dos participantes envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação ao NGHM - Núcleo de Genética Humana e Molecular/UFES.

REFERÊNCIAS

1. Johnson MR, Look AT, DeClue JE, Valentine MB, Lowy DR. Inactivation of the *NF1* gene in human melanoma and neuroblastoma cell lines without impaired regulation of GTP.Ras. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1993 Jun 15 [cited 2020 May 4];90(12):5539–43. Available from: <https://www.pnas.org/content/90/12/5539.long>
2. Souza JF de, Toledo LL de, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA de. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 31];55:394–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WsZgpRTYPvJDwnkxjqHC96w/?lang=pt>

3. Tin-Suet Joan Lee, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023 Sep 14;18(1).
4. Lawall FAA, Trivellato IO, Shikasho L, Filgueiras MST, Silva NC da, Almeida TR de . Heranças familiares: entre os genes e os afetos. *Saúde e Sociedade*. 2012 Jun;21(2):45-64.
5. Invitae | A Genetic Information Company | Genetic Testing Made Simple [Internet]. www.invitae.com. [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.invitae.com/hcp/order><https://www.invitae.com/hcp/order-history>
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM[Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org>
7. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org>
8. Mançano AD. Neurofibromatose tipo 1. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2022 Feb 9;55:VII–VIII. Available from: <https://www.scielo.br/rj/rb/a/6tRkyCqB6TV7FYXbCfyvZZd/?lang=pt>
9. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
10. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jun 10;34(17):1978–86.
11. Evans R, Kallionpää RA, Clementi M, Trevisson E, Victor Felix Mautner, Howell SJ, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genetics in medicine*. 2020 Feb 1;22(2):398–406.
12. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL, et al. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Mar 13];62(10):1733–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893277/>
13. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clinical Endocrinology*. 2016 Aug 26;86(1):141–9.
14. Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology*. 2007 Apr;20(2):135–41.
15. Moraes FS, Santos WE de M, Salomão GH. Neurofibromatose tipo I. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2013 Apr;72(2):128–31.
16. Domon-Archambault V, Gagnon L, Benoît A, Perreault S. Psychosocial Features of Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adolescents. *Journal of Child Neurology*. 2018 Jan 10;33(3):225–32.
17. Mançano AD. Neurofibromatose tipo 1. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2022 Feb 9;55:VII–VIII. Available from: <https://www.scielo.br/rj/rb/a/6tRkyCqB6TV7FYXbCfyvZZd/?lang=pt>

18. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1430–42.
19. Souza JF de, Toledo LL de, Ferreria MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA de. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2009;55:394–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WsZgpRTYPvJDwnkxjqHC96w/?lang=pt>
20. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 28];23(8):1506–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01170-5>
21. Dictionaries, cancer terms [Internet]. www.cancer.gov. 2011. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mek-gene>
22. Bogliolo L, Filho GB. *Patologia Geral*. Guanabara Koogan; 2009.

A IMPORTÂNCIA DE TECNOLOGIAS QUE AUXILIAM NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER: APLICAÇÃO EM UM CASO DE SÍNDROME DE MUIR-TORRE

Data de aceite: 01/10/2024

Lívia Barroca Vieira

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

Rafaela Falcão Fabres

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

Pedro Barbosa

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Lúri Drumond Louro

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

RESUMO: Introdução: A síndrome de Muir-Torre (MTS), uma variante rara da síndrome de Lynch, resulta de mutações nos genes *MMR*, aumentando o risco de tumores sebáceos e cânceres viscerais. O diagnóstico envolve avaliação clínica, histopatológica e genética. **Relato de caso:** Homem de 54 anos, com adenoma sebáceo e adenocarcinoma de cólon, avaliado com ferramentas como *ASK2ME* e *Qcancer*. **Resultados:** *ASK2ME* indicou mais de 20% de risco de câncer pancreático e do trato urinário. Valor muito mais alto que o risco da população não portadora do gene, que é de 1,5%. **Discussão:** A gestão multidisciplinar é crucial para diagnóstico precoce, rastreamento rigoroso, aconselhamento genético e intervenções terapêuticas. **Conclusão:** Dados orientam manejo e triagem do paciente. **PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Lynch 1. Síndrome de Muir-Torre 2.

THE IMPORTANCE OF TECHNOLOGIES THAT HELP IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CANCER: MUIR-TORRE SYNDROME

ABSTRACT: **Introduction:** Muir-torre syndrome (MTS), a rare variant of Lynch syndrome, results from mutations in *MMR* genes, increasing the risk of sebaceous tumors and visceral cancers. Diagnosis involves clinical, histopathological and genetic evaluation. **Case report:** 54-year-old man, with sebaceous adenoma and colon adenocarcinoma, evaluated with tools such as *ASK2ME* and Qcancer. **Results:** *ASK2ME* indicated a greater than 20% risk of pancreatic and urinary tract cancer. This value is much higher than the risk of the population not carrying the gene, which is 1.5%. **Discussion:** Multidisciplinary management is crucial for early diagnosis, rigorous screening, genetic counseling and therapeutic interventions. **Conclusion:** Data guides patient management and triage. **KEYWORDS:** Lynch Syndrome 1. Muir-torre syndrome 2.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Muir-Torre (MTS) representa uma variante rara da Síndrome de Lynch, também conhecida como câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC). Trata-se de uma condição autossômica dominante, resultante de mutações germinativas em genes essenciais para o reparo de erros de pareamento de DNA (MMR), como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. Essas alterações genéticas comprometem a integridade do sistema de reparo do DNA, favorecendo um aumento expressivo na taxa de mutações e na predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. Consequentemente, indivíduos com MTS apresentam um risco substancialmente elevado para uma diversidade de tumores cutâneos e viscerais, incluindo adenomas sebáceos, câncer colorretal e neoplasias do trato urinário.^{1,2}

Diante do exposto, estima-se que a MTS corresponda a aproximadamente 1-9% dos casos de Síndrome de Lynch, embora sua prevalência exata permaneça indeterminada devido à sua raridade e à sobreposição de manifestações clínicas com outras patologias. Nesse sentido, o diagnóstico da MTS é intrinsecamente complexo, demandando uma abordagem integrada que inclui avaliação clínica, histopatológica e genética. Portanto, a suspeita diagnóstica é frequentemente levantada pela presença de múltiplas neoplasias sebáceas e viscerais em familiares, destacando a importância do reconhecimento precoce desses sinais para uma intervenção adequada.¹⁻³

Este capítulo de livro tem como objetivo aprofundar o raciocínio clínico e delinear a conduta terapêutica mais apropriada em casos suspeitos de MTS, a partir da análise de um caso fictício. Para isso, serão empregadas ferramentas de oncogenética que estimam o risco do paciente desenvolver neoplasias em diferentes sistemas, integrando dados provenientes da anamnese, exame físico e exames complementares. Dessa forma, busca-se construir o pensamento médico necessário para o diagnóstico precoce da MTS e para a formulação de um prognóstico mais favorável.

RELATO DE CASO

M.N., homem branco de 54 anos, medindo 1,69 m e pesando 75 kg. Queixa-se do surgimento de uma lesão eritematosa, pruriginosa e descamativa no trago direito há 2 meses, com crescimento progressivo, medindo aproximadamente 1,5 cm no maior diâmetro. Em exame de imuno-histoquímica, foi confirmado tratar-se de um adenoma sebáceo. O paciente foi diagnosticado com adenocarcinoma de cólon esquerdo aos 44 anos, tendo realizado quimioterapia neoadjuvante e colectomia parcial. Aos 52 anos, relata exérese de nódulo na asa nasal esquerda, com histopatológico indicando carcinoma espinocelular bem diferenciado. É hipertenso desde os 50 anos. Sua esposa de 51 anos é hígida e sua filha de 23 anos é diabética tipo 1. Na família, o pai faleceu aos 63 anos por complicações em cirurgia de retirada de adenocarcinoma testicular, enquanto a mãe, atualmente com 80 anos, faz acompanhamento para artrite reumatoide desde os 55 anos. Seu irmão mais velho, de 62 anos, é lavrador e realiza periodicamente cirurgias para retirada de lesões de pele. Sua irmã mais nova, de 49 anos, realizou histerectomia aos 37 anos por câncer de endométrio, com testagem genética positiva para *MSH2* (Figura 1)

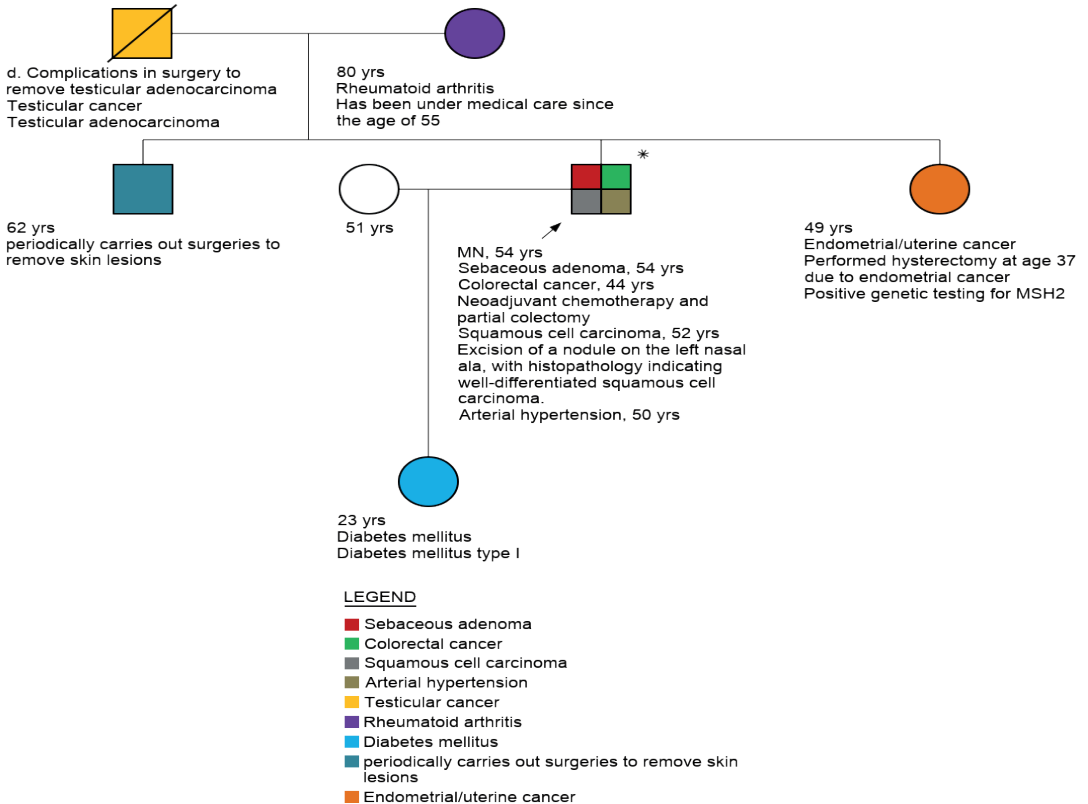


Figura 1: Heredograma do paciente M.N. O diagnóstico de adenoma sebáceo é um dos aspectos mais relevantes no heredograma, pois esse tipo de tumor cutâneo é raro e pode estar associado a síndromes de câncer hereditário, como a síndrome de Muir-Torres. A presença desse adenoma sebáceo pode indicar a necessidade de investigação genética e acompanhamento clínico mais rigoroso para o paciente e seus familiares. Além disso, o histórico patológico progressivo de adenocarcinoma de cólon esquerdo e carcinoma espinocelular é relevante, pois também são tumores típicos da MTS. Fonte: Invitae¹⁶

RESULTADOS

ASK2ME

A primeira ferramenta a ser utilizada foi a *ASK2ME*, que considera a idade, o gene com a mutação deletéria, a história prévia do câncer e as cirurgias profiláticas para calcular o risco de câncer de um determinado paciente. Sendo assim, para estimar as chances do paciente M.N., foi selecionado o gene *MSH2*, gênero masculino, idade de 54 anos e câncer colorretal prévio.⁴

Os resultados obtidos indicam uma associação entre as variantes patogênicas no gene *MSH2* e o desenvolvimento de neoplasias em diversas localizações, incluindo trato urinário superior, bexiga, cérebro, pâncreas e intestino delgado (Figura 2). A probabilidade de indivíduos portadores dessa mutação desenvolverem câncer pancreático até os 85 anos é de 21,58%, enquanto o risco de câncer no trato urinário superior é de 20,22%. Ademais, observa-se que, com o avanço da idade, esses riscos aumentam progressivamente, acentuando a disparidade entre portadores e não portadores da mutação (Figura 3, 4 e 5).⁴

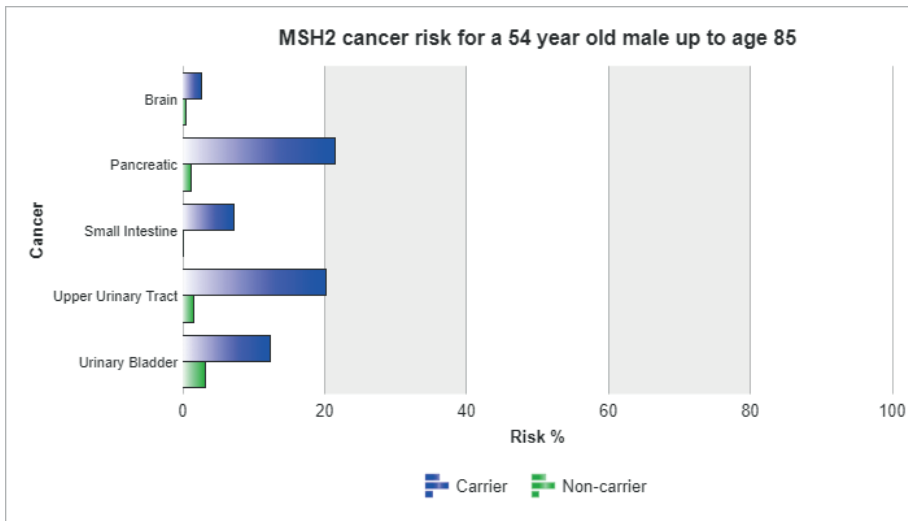


Figura 2: O gráfico em barras mostra os órgãos com maior risco de câncer para homens de 54 anos com gene *MSH2* mutado até seus 85 anos. Câncer pancreático e o de trato urinário superior apresentam os maiores riscos para o portador da mutação. **Fonte:** ASK2ME⁴

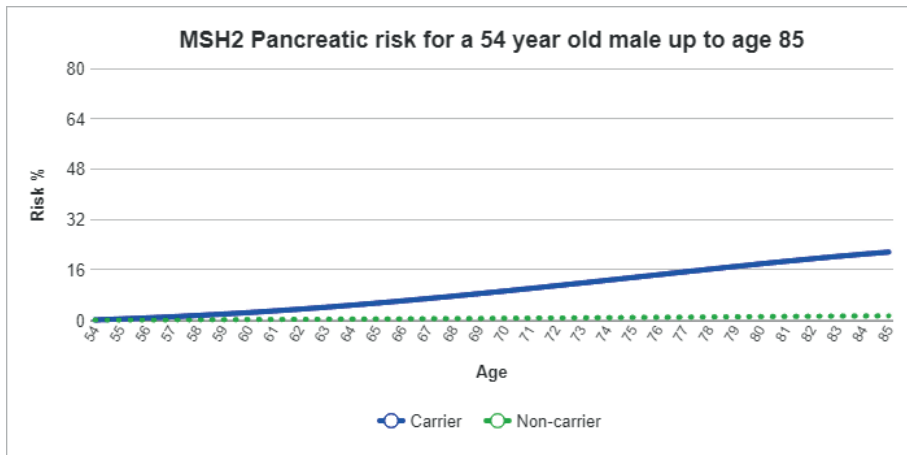


Figura 3: O gráfico demonstra um aumento do risco de câncer pancreático entre portadores do gene *MSH2* mutado em comparação com os não portadores dessa mutação à medida em que a idade avança. Aos 85 anos, o risco dos portadores pode ser até 16x maior que a média populacional. **Fonte:** ASK2ME⁴

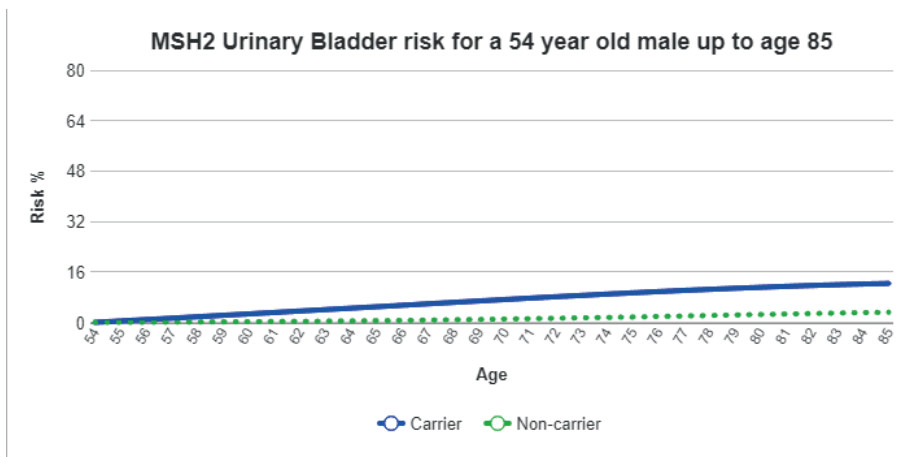


Figura 4: O gráfico demonstra um aumento do risco de câncer de bexiga entre portadores do gene *MSH2* mutado em comparação com os não portadores dessa mutação à medida em que a idade avança. Aos 85 anos, o risco dos portadores é 12,35%, enquanto a média populacional é de 3,22%. **Fonte:** ASK2ME⁴

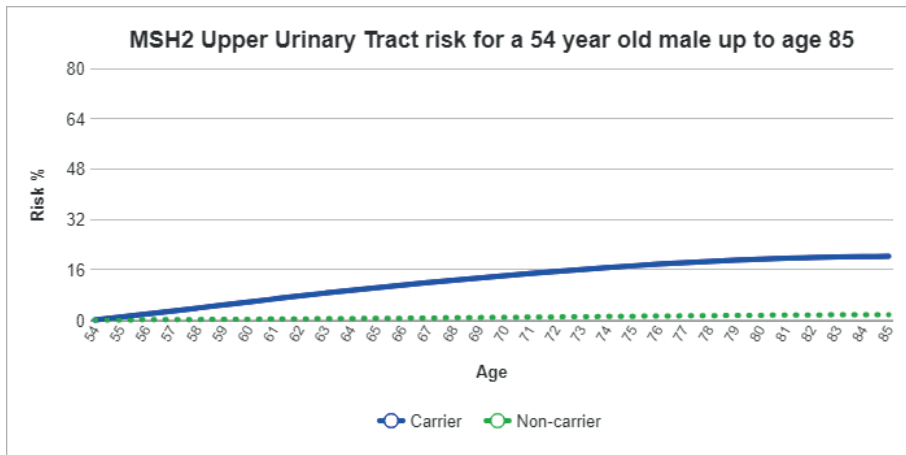


Figura 5: O gráfico demonstra um aumento do risco de câncer de trato urinário superior entre portadores do gene *MSH2* mutado em comparação com os não portadores dessa mutação à medida em que a idade avança. Aos 85 anos, o risco dos portadores é cerca de 11x maior que a média populacional. **Fonte:** ASK2ME⁴

Apesar dos dados serem insuficientes para determinar o risco exato, a ferramenta é útil para evidenciar que portadores das variantes de *MSH2* possuem maiores chances de desenvolver diversas neoplasias. Nesse sentido, além dos tumores trabalhados, vale destacar os cânceres de trato gastrointestinal, renal e cutâneo, assim como lesões benignas: ceratoacantoma e adenoma sebáceo. Diante da perda da função de *MSH2*, não são formados heterodímeros responsáveis pelo reparo da replicação do DNA, aumentando o risco de formação de tumores. Ainda, outros genes com os quais o *MSH2* interage e podem ter sua ação antiproliferativa reduzida incluem: *ATM*, *ATR*, *BLM*, *BRCA1*, *EXO1*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH6*, *NBS1*, *PMS2*, *RAD50*, *SLX4/BTBD12* e *SMARCAD1*.⁴⁻⁶

Cancer research UK

O *Cancer Research UK* é um site que financia e divulga pesquisas com objetivo de prevenir, diagnosticar e tratar o câncer. Um exemplo dessa produção científica é o artigo “Características clínicas do câncer colorretal antes do diagnóstico: um estudo de caso-controle de base populacional”, que fornece um esquema (Figura 6) que ajuda a identificar quais características e combinações de características estão mais associadas ao risco de câncer colorretal, permitindo um melhor monitoramento e diagnóstico precoce.¹⁴

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of Weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal rectal exam	Haemoglobin 10–13 g dl ⁻¹	Haemoglobin <10 g dl ⁻¹	
0.42 0.3, 0.5	0.94 0.7, 1.1	2.4 1.9, 3.2	1.2 0.9, 1.6	1.1 0.9, 1.3	1.1 0.8, 1.5	1.5 1.0, 2.2	0.97 0.8, 1.3	2.3 1.6, 3.1	PPV as a single symptom
0.81 0.5, 1.3	1.1 0.6, 1.8	2.4 1.4, 4.4	3.0 1.7, 5.4	1.5 1.0, 2.2	1.7 0.9, 3.4	2.6 0.9, 2.7	1.2 0.6, 2.7	2.6	Constipation
	1.5 1.0, 2.2	3.4 2.1, 6.0	3.1 1.8, 5.5	1.9 1.4, 2.7	2.4 1.3, 4.8	11	2.2 1.2, 4.3	2.9	Diarrhoea
		6.8	4.7	3.1 1.9, 5.3	4.5	8.5	3.6	3.2	Rectal bleeding
			1.4 0.8, 2.6	3.4 2.1, 6.0	6.4	7.4	1.3 0.7, 2.6	4.7	Loss of weight
				3.0 1.8, 5.2	1.4 0.3, 2.2	3.3	2.2 1.1, 4.5	6.9	Abdominal pain
					1.7 0.8, 3.7	5.8	2.7	>10	Abdominal tenderness

Figura 6: Os valores preditivos positivos (VPPs) para câncer colorretal foram analisados considerando características individuais, apresentações repetidas e combinações de sintomas, com um risco inicial de 0,25%. A primeira linha mostra o VPP para cada característica isolada, enquanto as células na diagonal indicam o VPP quando a mesma característica é observada duas vezes, como no caso de constipação repetida. As demais células representam o VPP para a combinação de duas características diferentes. As células com sombreamento amarelo indicam VPPs acima de 1%, as com sombreamento âmbar indicam VPPs acima de 2,5%, sugerindo um risco cerca de 10 vezes maior que o normal, e as sombreadas em vermelho indicam VPPs acima de 5%, aproximando-se de um risco 20 vezes maior que o normal. **Fonte:** Clinical features of colorectal cancer before diagnosis a population-based case-control study. British Journal of Cancer. 2005,93:399- 405.^{14,17}

Qcancer

O *Qcancer* avalia os sintomas apresentados pelo paciente juntamente com seus riscos individuais para calcular a probabilidade de presença de uma neoplasia maligna ainda não diagnosticada. Para o paciente M.N., foram inseridos os seguintes dados na plataforma: idade de 54 anos, altura de 169 cm e peso de 75 kg. O resultado indicou um risco de 0,7% de o paciente apresentar um câncer não identificado, com uma probabilidade correspondente de 99,3% de estar livre da doença (Figura 7). Dessa forma, em um grupo de 100 pessoas com fatores de risco semelhantes, espera-se que uma delas tenha um câncer não diagnosticado, enquanto as outras 99 não apresentem a doença.¹⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.3%
Any cancer		0.7%
	other	0.19%
	prostate	0.14%
	blood	0.1%
	colorectal	0.09%
	gastro-oesophageal	0.05%
	lung	0.05%
	renal tract	0.04%
	pancreatic	0.02%
	testicular	0.01%

Figura 7: A tabela mostra a chance do paciente ter um câncer não diagnosticado. Diante dos dados, ele apresenta 99,3% de chance de não ter um câncer e, caso contrário, a maior probabilidade é que esse seja localizado na próstata. Fonte: Qcancer ¹⁵

DISCUSSÃO

Na investigação da Síndrome de Muir-Torre, tanto critérios clínicos quanto genéticos são considerados na história pregressa pessoal (HPP) e história da doença atual (HDA) do paciente. Segundo a classificação de Mayo, o diagnóstico clínico da síndrome pode ser confirmado quando o paciente atinge uma pontuação ≥ 2 pontos nessa escala, apresentando alta acurácia diagnóstica. Os critérios avaliados são:¹⁸

- Idade < 60 anos na primeira apresentação de tumores sebáceos, como adenomas, epiteliomas ou carcinomas sebáceos (pontuação = 1);
- Presença de dois ou mais tumores sebáceos na HPP (pontuação = 2);
- História pessoal de câncer relacionado à síndrome de Lynch (pontuação = 1);
- História familiar de câncer relacionado à síndrome de Lynch (pontuação = 1).

Pacientes com pontuação ≥ 2 são considerados de alto risco para MTS e devem ser submetidos a testes genéticos para identificar variantes associadas à síndrome. No caso do paciente M.N., ele é classificado como alto risco (pontuação total = 4), pois ele apresentou um adenoma sebáceo antes de 60 anos, dois tumores sebáceos na HPP e sua irmã foi diagnosticada com câncer endometrial, relacionado à síndrome de Lynch.^{18,23}

Mesmo para pacientes com pontuação < 2, é recomendado realizar biópsia e imunohistoquímica em tumores sebáceos para a detecção de proteínas do sistema de reparo de erros de pareamento de DNA, como MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2. Este teste atua como triagem inicial para a suspeita de MTS, com VPP estimado para a síndrome de 55% para tumores sebáceos não selecionados com perda de *MSH2* e *MSH6*, 100% para tumores com perda de *MLH1* e *MSH6*, e 100% para aqueles que apresentam perda de todas as três

proteínas. Contudo, mesmo na ausência do teste genético, é altamente recomendável que esses pacientes e seus familiares de risco realizem colonoscopias regulares, considerando a significativa probabilidade de herança do gene mutado e o consequente aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias associadas à síndrome, como o câncer colorretal.^{4,22}

Diante do exposto, a identificação da Síndrome de Muir-Torre acarreta implicações substanciais na condução clínica dos pacientes. A Síndrome de Lynch, que abrange MTS, é correlacionada a um risco expressivamente elevado de câncer colorretal, além de outras neoplasias associadas. À luz do exposto, a ferramenta *ASK2ME*, ao considerar os dados clínicos individualizados do paciente, destacou um risco aumentado para neoplasias intestinais, pancreáticas e do trato urinário para M.N, orientando de maneira mais precisa o raciocínio clínico e as abordagens de rastreamento.^{4,19}

Em primeiro plano, o tratamento do câncer colorretal prioritariamente envolve intervenções cirúrgicas e terapias sistêmicas. Nesse ínterim, conforme as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a colectomia com ressecção dos linfonodos regionais é o tratamento primário recomendado. Já em casos de tumores volumosos (estadiamento T4), a abordagem cirúrgica deve ser associada à terapia neoadjuvante, que utiliza fármacos previamente à cirurgia para reduzir o tumor e facilitar sua remoção. Entre os esquemas terapêuticos, destaca-se o CAPEOX, composto por Capecitabina, que se converte em 5-fluorouracil (5-FU) e inibe a síntese de DNA em células neoplásicas, e Oxaliplatina, que interfere na replicação do DNA, promovendo a morte celular. Outra opção é o regime FOLFOX, que combina 5-FU, Leucovorina (potencializadora do 5-FU) e Oxaliplatina, todos administrados por via intravenosa, oferecendo uma abordagem eficaz em casos avançados. Em contrapartida, nos casos em que a cirurgia não é viável, indica-se radioterapia e cuidados paliativos.^{6,24}

Além da intervenção cirúrgica, o monitoramento pós-operatório é uma etapa crucial no tratamento do câncer colorretal. Após um ano da cirurgia, recomenda-se a realização de colonoscopia, a ser repetida no prazo de um ano se um adenoma avançado for detectado; na ausência de achados relevantes, o exame deve ser repetido em três anos. Para neoplasias em estágios avançados, o seguimento clínico deve incluir exame físico e histórico médico a cada 3 a 6 meses nos primeiros dois anos, seguido de avaliações semestrais durante um total de cinco anos. Assim, o sucesso terapêutico não se limita à remoção tumoral, mas se estende à vigilância contínua para garantir o controle da doença e reduzir o risco de recidiva.⁶

Em relação ao rastreio, recomenda-se a realização de colonoscopia de alta qualidade a partir dos 20-25 anos, ou 2-5 anos antes da idade de diagnóstico mais precoce na família, com repetições a cada 1-2 anos. O uso diário de aspirina pode ser considerado para reduzir o risco futuro de câncer colorretal, com a decisão sobre sua utilização e dosagem personalizada, levando em conta fatores de risco, benefícios, efeitos adversos e planos reprodutivos. Por fim, avaliações adicionais devem considerar fatores específicos

como idade avançada, alergias, uso de anticoagulantes e infecção por *H. pylori*, e a eficácia da aspirina pode variar entre portadores de diferentes mutações.²³

Em segundo plano, os tumores cutâneos representam as neoplasias mais emblemáticas da Síndrome de Muir-Torre, com destaque para o adenoma sebáceo, considerado o marcador específico da condição. Clinicamente, essas lesões se apresentam como pápulas amareladas ou da cor da pele, com diâmetro geralmente inferior a 0,5 cm, localizando-se predominantemente em regiões como tronco, cabeça e pescoço. Dada a frequência com que os tumores sebáceos antecedem o surgimento de neoplasias internas, a realização de testes moleculares nestas lesões é essencial para o diagnóstico precoce da síndrome. O manejo dos adenomas sebáceos, por sua vez, envolve a excisão cirúrgica, uma abordagem eficaz para o tratamento dessas lesões benignas. Portanto, exames dermatológicos anuais podem ser úteis para identificação precoce da síndrome.^{20,21,23}

Em seguida, vale comentar que pacientes com mutação no gene *MSH2*, associada à Síndrome de Lynch, requerem estratégias de vigilância personalizadas para os diferentes tipos de câncer. Para o câncer urotelial (pelve renal, ureteres e bexiga), por exemplo, a vigilância rotineira não é claramente justificada, mas exames de urina anuais a partir dos 30-35 anos podem ser considerados em indivíduos com histórico familiar significativo. Já no caso do câncer pancreático, o rastreamento é recomendado para aqueles com histórico familiar relevante, iniciando entre os 50 anos ou 10 anos antes da idade de diagnóstico do familiar mais jovem, por meio de ressonância magnética ou ultrassonografia endoscópica. Por fim, no câncer cerebral, a ênfase está na educação sobre sintomas neurológicos iniciais, uma vez que não há estratégia de rastreamento estabelecida.^{4,23}

Em pacientes do sexo feminino portadoras de variantes patogênicas associadas à MTS, o câncer endometrial constitui uma preocupação premente. A vigilância rigorosa é essencial, recomendando-se que essas pacientes relatem prontamente qualquer sangramento uterino anormal ou pós-menopausa, com a biópsia endometrial sendo o método preferencial para diagnóstico precoce. Embora a histerectomia total não tenha impacto significativo na mortalidade, ela pode reduzir a incidência de câncer endometrial e é considerada uma estratégia de redução de risco. Portanto, a triagem deve incluir biópsias endometriais a cada 1-2 anos a partir dos 30-35 anos, com o ultrassom transvaginal não sendo recomendado para rastreamento devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, especialmente em pacientes pré-menopausa. Assim, como essa condição envolve questões reprodutivas complexas, o aconselhamento genético é fundamental - podendo abordar alternativas como fertilização in vitro com teste genético pré-implantacional, a fim de avaliar a transmissão da mutação.²³

Em síntese, a abordagem da Síndrome de Muir-Torre demanda uma integração refinada entre avaliação clínica e genética para assegurar uma gestão eficaz. A aplicação dos critérios de Mayo proporciona uma identificação precisa de pacientes de alto risco, como ilustrado pelo caso de M.N., e orienta a necessidade de testes genéticos e monitoramento

regular. O aconselhamento genético, por sua vez, fortalece a comunicação entre médico e paciente, abordando questões cruciais como sobrevida e planejamento familiar. Assim, uma abordagem personalizada e holística é imperativa para garantir a detecção precoce, o tratamento eficaz e a mitigação dos riscos associados a essa síndrome.^{18,21-23}

CONCLUSÃO

A integração de tecnologias de diagnóstico genético na prática clínica tem transformado a medicina moderna, permitindo diagnósticos mais precisos e intervenções direcionadas. Plataformas como *Cancer Research UK*, *Qcancer* e *ASK2ME* desempenham papéis distintos: a primeira mantém os profissionais informados, a segunda auxilia na hipótese diagnóstica de MTS, e a terceira é essencial para a identificação precoce de neoplasias malignas. Essas ferramentas não só facilitam a detecção precoce de condições de risco, mas também orientam estratégias de monitoramento e intervenção mais eficazes, possibilitando a salvaguarda de vidas e a otimização dos recursos de saúde com cuidados mais personalizados para pacientes de alto risco.

No entanto, o exame clínico e o aconselhamento genético desempenham papéis centrais na gestão de indivíduos em risco, orientando a implementação de estratégias terapêuticas e de vigilância adequadas. No caso do paciente MN, que atende aos critérios da classificação de Mayo para a Síndrome de Muir-Torre e já foi submetido a uma colectomia parcial, recomenda-se a realização de colonoscopia a cada três anos, além de monitoramento específico do trato urinário e do pâncreas devido ao elevado risco de neoplasias, conforme indicado pela plataforma *ASK2ME*. Além disso, a testagem genética da filha de MN para variantes patogênicas associadas à MTS é crucial. Se o resultado for positivo, a paciente deverá iniciar exames de rastreio, como colonoscopias anuais, a partir dos 34 anos - 10 anos antes do diagnóstico precoce de carcinoma sebáceo de seu pai, que ocorreu aos 44 anos.

Portanto, a aplicação cuidadosa dessas abordagens permite um acompanhamento metódico e oportuno, tanto para o paciente MN quanto para seus familiares em potencial, garantindo a detecção precoce e a intervenção adequada diante de riscos elevados. Esse modelo de cuidado não apenas melhora o prognóstico dos indivíduos afetados, mas também otimiza as estratégias de monitoramento e tratamento, promovendo um manejo mais preciso e personalizado das condições associadas à síndrome.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Le S, Ansari U, Mumtaz A, Malik K, Patel P, Doyle A, Khachemoune A. Lynch Syndrome and Muir-Torre Syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J*. 2017 Nov. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447627/>> Acesso em: 06/07/2024
2. Duarte M, Milikowski C. Gastrointestinal polyposis with associated cutaneous manifestations. *Pathology*. 2022 Mar;54(2):157-166. doi: 10.1016/j.pathol.2021.08.009. Epub 2021 Nov 9. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763900/>> Acesso em 06/07/2024
3. Mahalingam M. MSH6, Past and Present and Muir-Torre Syndrome-Connecting the Dots. *Am J Dermatopathol*. 2017 Apr;39(4):239-249. doi: 10.1097/DAD.0000000000000633. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323777/>> Acesso em: 06/07/2024
4. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. [cited 2024 Aug 08] Available from: <https://ask2me.org/>
5. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, Robson ME. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016 Sep;13(9):581-8.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Colorectal.
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435 Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/>> acesso em : 06/07/2024
8. Chhibber, V., Dresser, K. & Mahalingam, M. *MSH-6*: extending the reliability of immunohistochemistry as a screening tool in Muir-Torre syndrome. *Mod Pathol* 21, 159–164 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800997>
9. Ponti, G., & Ponz de Leon, M. (2005). Muir-Torre syndrome. *The Lancet Oncology*, 6(12), 980-987.
10. Cohen, P. R., & Kohn, S. R. (2011). Muir-Torre syndrome: the spectrum of sebaceous gland neoplasia and extra-cutaneous malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(4), 824-835.
11. Win, A. K., Lindor, N. M., Jenkins, M. A. (2012). Risk of colorectal cancer in individuals with Muir-Torre syndrome and Lynch syndrome. *International Journal of Cancer*, 131(10), 2304-2311.
12. Vasen, H. F. A., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., et al. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62(6), 812-823.
13. Hampel, H., & de la Chapelle, A. (2011). The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? *Cancer Prevention Research*, 4(1), 1-5. Link
14. Cancer Research UK. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Research UK. CRUK; 2024. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/>
15. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>

16. found N author. Genetic testing services: DNA testing for better health [Internet]. Available from: <https://www.invitae.com/>
17. found N author. Figure - PMC - PubMed Central (PMC) [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361578/figure/fig2/>
18. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Rumilla KM, Thomas CS, Heckman MG, Purcell JU, Hanson NB, Leppig KA, Lim J, Cappel MA. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med*. 2014 Sep;16(9):711-6. Epub 2014 Mar 06.
19. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):558-66
20. Singh RS, Grayson W, Redston M, Diwan AH, Warneke CL, McKee PH, Lev D, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ. Site and tumor type predicts DNA mismatch repair status in cutaneous sebaceous neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jun;32(6):936-42.
21. Ponti G, Losi L, Di Gregorio C, Roncucci L, Pedroni M, Scarselli A, Benatti P, Seidenari S, Pellacani G, Lembo L, Rossi G, Marino M, Lucci-Cordisco E, Ponz de Leon M. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas: role of clinical features, microsatellite instability, and immunohistochemistry. *Cancer*. 2005;103(5):1018.
22. Abbas O, Mahalingam M. Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm. *J Cutan Pathol*. 2009;36(6):613.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric.
24. Alberto F. Sobrero, Thierry Andre, Jeffrey A Meyerhardt, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4004).

ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER COLORRETAL: A RELEVÂNCIA PATOGÊNICA DO GENE *MSH1*

Data de aceite: 01/10/2024

Luiza Maria Eing Bezerra

Universidade Federal do Espírito Santo/
UFES, Vitória- ES, Brasil

Ana Beatriz Hoffmann Pagung Barros

Universidade Federal do Espírito Santo/
UFES, Vitória- ES, Brasil

Eloá Bonomo Negris

Universidade Federal do Espírito Santo/
UFES, Vitória- ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo/
UFES, Vitória- ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Lúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer colorretal é a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo e a segunda causa de morte por câncer, de gênese esporádica em sua maioria. **RELATO DE CASO:** Homem, 29 anos, refere dor abdominal, constipação, inapetência, fezes finas e hematoquezia. Diagnóstico de tumor no cólon direito após colonoscopia. História familiar positiva para câncer colorretal e mutação para o gene *MSH1*. **RESULTADO:** Cálculos baseados na presença de fatores de risco, história familiar e componente hereditário na mutação de *MSH1* demonstram risco de 5,78% para câncer ainda não diagnosticado. **DISCUSSÃO:** A fisiopatologia envolve progressão de lesões precursoras e alterações genéticas por períodos prolongados, permitindo oportunidades para a detecção precoce e prevenção por meio de rastreamento. **CONCLUSÃO:** O rastreio genético propicia a identificação de mutações hereditárias, o qual possibilita condutas assertivas antes do aparecimento de neoplasias malignas, aumentando a chance de sucesso terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal 1. Colonoscopia 2. História familiar 3. *MSH1* 4. Teste genético 5.

GENETIC COUNSELING IN COLORECTAL CANCER: THE PATHOGENIC RELEVANCE OF THE *MSH1* GENE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer is the most common malignant neoplasm of the digestive tract and second-leading cause of cancer-related deaths, most of which are sporadic. **CASE REPORT:** male, 29-year-old, reports abdominal pain, constipation, loss of appetite, thin stools and hematochezia. Right colon diagnosis after colonoscopy. Colorectal cancer positive family history and mutation in the *MSH1* gene. **RESULT:** Calculations based on the presence of risk factors, family history and hereditary component in the *MSH1* mutation reveal a 5.78% risk of undiagnosed cancer. **DISCUSSION:** Pathophysiology involves progression of precursor lesions and genetic alterations over prolonged periods, allowing opportunities for early detection and prevention through screening. **CONCLUSION:** Genetic screening allows the identification of hereditary mutations, which enables assertive behavior before the onset of malignant neoplasia, increasing the chance of therapeutic success. **KEYWORDS:** Colorectal cancer 1. Colonoscopy 2. Familiar history 3. *MSH1* 4. Genetic testing 5.

INTRODUÇÃO

Este capítulo, com base em um relato de caso, versa sobre o câncer colorretal (CCR), neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo, caracterizando-se como o terceiro câncer mais frequente entre homens e o segundo entre mulheres a nível mundial. Além disso, é estabelecido na literatura que a incidência de CCR aumenta significativamente após a 5ª década de vida e continua a aumentar com o avanço da idade, porém a crescente incidência deste tipo de câncer, particularmente entre pacientes jovens, tem suscitado interesse substancial entre os profissionais das comunidades médica e científica.^{8,9}

A forma esporádica do câncer colorretal é responsável por aproximadamente 70 a 75% dos casos, geralmente decorrente da transformação maligna de pólipos adenomatosos em indivíduos com mais de 55 anos de idade. Estes pólipos, por sua vez, são frequentemente associados a fatores de risco modificáveis, como dieta, sedentarismo e tabagismo. Em contraste, 25 a 30% dos casos apresentam um componente hereditário significativo, nos quais a predisposição genética exerce um papel crucial na etiologia da doença.⁵

Este capítulo visa oferecer uma análise abrangente das complexidades envolvidas no câncer colorretal, abordando desde os aspectos clínicos e epidemiológicos até as implicações das descobertas genéticas recentes. Além disso, será discutida a integração dessas informações no manejo clínico e no aconselhamento genético, destacando a importância da detecção precoce e da intervenção eficaz para indivíduos em risco.

RELATO DE CASO

R.F., homem, 29 anos, medindo 1,81 metros e pesando 78 kg. Relata dor abdominal, constipação, perda de apetite, fezes finas e hematoquezia. Há 3 meses, realizou colonoscopia, sendo identificado tumor no cólon direito. Relata tabagismo, cerca de 5 cigarros por dia há cerca de 7 anos. Nega etilismo. Relata que seu avô materno faleceu aos

62 anos, diagnosticado aos 59 anos com câncer colorretal. Mãe, 51 anos, diagnosticada aos 47 com câncer colorretal, apresenta teste genético com mutação positiva para o gene *MSH1*. Tia materna, 49 anos, diagnosticada aos 45 com câncer de cólon. Irmã, 27 anos, sem alterações conhecidas.

RESULTADOS

Para a análise do caso foram usadas ferramentas e *softwares* para calcular informações essenciais relacionadas ao risco de desenvolvimento de cânceres. Os resultados levam em consideração, principalmente, o histórico familiar, os hábitos de vida do indivíduo em análise e as predisposições genéticas e, neste caso, deve-se destacar a mutação do *MHS1*, devido à importância do componente hereditário contido na história familiar positiva do paciente.^{2,10}

Invitae Family História Tool

Trata-se de um aplicativo que auxilia médicos a capturar um histórico de saúde da família para ajudar na avaliação dos riscos genéticos. Com o auxílio dessa ferramenta, foi possível construir um heredograma do paciente R.F. (Figura 1), essencial para melhor compreensão da história familiar e de como ela se constitui como fator importante na determinação de aspectos relativos ao processo de adoecimento.^{2,10,21}

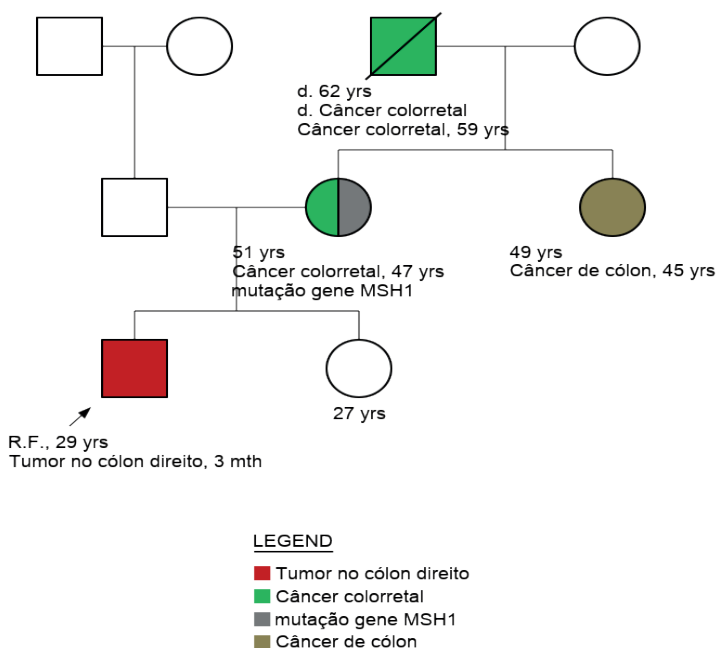


Figura 1: Heredograma do paciente R.F. Heredograma com os membros da família, com presença de história familiar positiva para câncer colorretal e de mutação do gene *MSH1*. O probando é o indivíduo apontado pela seta, que está em vermelho pois apresenta tumor de cólon direito diagnosticado há 3 meses (3 mth). Indivíduos destacados em verde desenvolveram câncer colorretal, já o indivíduo destacado em marrom apresenta câncer de cólon. Logo, é evidenciado que pelo menos três gerações possuem indivíduos com diagnóstico de câncer de cólon ou reto. Fonte: Plataforma Family History Tool – INVITAE.²

QCancer

Com essa ferramenta, foi possível calcular e construir um quadro de porcentagens (Figura 2) que ilustra o risco de o paciente ter, atualmente, algum câncer ainda não diagnosticado. Esse cálculo leva em consideração sintomas associados ao trato gastrointestinal, histórico familiar de câncer de colón, características pessoais (peso, altura e idade) e hábitos de vida (tabagismo de baixa carga tabágica).¹

De acordo com os dados estimados apresentados na Figura 2, o paciente tem um risco estimado de 5,78% de apresentar um câncer ainda não diagnosticado, sendo o câncer colorretal a principal possibilidade. Em contraste, as chances de não apresentar câncer é de 94,22%. Comparativamente, entre 100 pessoas com fatores de risco semelhantes aos do paciente, aproximadamente 6 apresentariam câncer não diagnosticado, enquanto 94 não teriam a doença. Vale ressaltar que essa pontuação foi calculada com base em dados estimados, devido à ausência de algumas informações essenciais. Portanto, o risco estimado é inferior ao de outras fontes, uma vez que o heredograma e o histórico familiar—que exercem uma influência significativa no risco de desenvolvimento de cânceres—não foram considerados nesta plataforma.¹

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		94,22%
Qualquer câncer		5,78%
	colorretal	4,64%
	de outros	0,95%
	sangue	0,13%
	pancreático	0,02%
	testicular	0,02%
	gastroesofágico	0,01%
	pulmão	0%
	próstata	0%
	trato renal	0%

Figura 2: Avaliação do risco de câncer ainda não diagnosticado no paciente R.F. A figura apresenta um quadro comparativo entre a probabilidade de o paciente R.F. não apresentar nenhum tipo de câncer e as chances da presença de algum câncer ainda não diagnosticado. Embora a plataforma indique um risco baixo de câncer, é importante salientar que diversos fatores relevantes não foram considerados, o que pode implicar uma subestimação do risco real. Portanto, recomenda-se adotar uma abordagem proativa em termos de rastreamento e diagnóstico para assegurar que possíveis condições ocultas não sejam negligenciadas.

Fonte: Plataforma Qcancer.¹

ASK2ME

Essa ferramenta possibilita a associação entre o risco de câncer e mutações genéticas, considerando fatores como a idade, a presença de genes com mutações deletérias, o histórico de câncer prévio e quaisquer cirurgias profiláticas realizadas. Seu interesse neste capítulo está aliado ao forte componente hereditário da mutação de *MSH1* com a história familiar do paciente, apesar da indisponibilidade de dados específicos da plataforma utilizada quanto às mutações no gene *MSH1*. Esta limitação impede uma avaliação completa dos riscos associados a esta mutação genética. Porém, é válido destacar que a plataforma engloba outros genes de grande relevância no desenvolvimento do CCR, como por exemplo *APC* (associado à Polipose Adenomatosa Familiar), *MLH1* (relacionado à Síndrome de Lynch), *PTEN* (ligado à síndrome de Cowden), entre outros.¹¹

DISCUSSÃO

Aspectos da doença

O câncer colorretal é a terceira neoplasia maligna mais comum e a segunda com maior taxa de mortalidade tanto no Brasil quanto no mundo. Sua manifestação pode ocorrer no cólon ou no reto, sendo classificado como câncer de cólon ou câncer retal, dependendo da localização da lesão. Geralmente, o CCR inicia-se como um pólipso benigno que pode evoluir para um câncer, com uma maior probabilidade de transformação maligna associada aos pólipos adenomatosos ou adenomas. Em 96% dos casos, o câncer colorretal origina-se das células glandulares do tecido epitelial do intestino, propagando-se para tecidos adjacentes e linfonodos próximos, podendo alcançar órgãos distantes por via hematogênica posteriormente.^{5,17}

Epidemiologicamente, observa-se o aumento na incidência de CCR, que pode ser atribuído a hábitos modernos prejudiciais, como o tabagismo, o consumo excessivo de carne vermelha e processada, a obesidade e o sedentarismo. Nesse sentido, no caso relatado, o paciente apresenta um risco ligeiramente elevado para o CCR devido ao tabagismo, com uma carga tabágica de 1,75 maços-ano.^{4,10}

A manifestação clínica do CCR varia conforme o tipo e a localização do tumor. Nesse sentido, os sintomas mais frequentes incluem alteração no hábito intestinal e emagrecimento (75%), dor abdominal (62,5%), hematoquezia e anemia (37,5%). À luz desse entendimento, é válido pontuar que tumores localizados no cólon ascendente geralmente apresentam diarreia e dor abdominal, enquanto que no colo transversal são comuns constipação, plenitude abdominal, cólicas e sangue oculto nas fezes. Em contrapartida, tumores no cólon descendente frequentemente causam constipação intestinal progressiva, fezes estreitas, escuras ou com sangue, à medida que no colo sigmóide observam-se, além das alterações no padrão intestinal, cólicas, flatulência, sensação de evacuação incompleta

e sangue vivo nas fezes. Portanto, com base nos sintomas relatados pelo paciente—dor abdominal, constipação, inapetência, fezes finas e hematoquezia—é possível levantar a suspeita de CCR.⁵

No Brasil, aproximadamente 65% dos pacientes com CCR são diagnosticados em estágios avançados, com tumores associados a linfonodos comprometidos ou metástases à distância. Nesse contexto, o estadiamento oncológico, segundo o sistema TNM (T=Tumor, N=Linfonodo, M=Metástases), avalia o nível de penetração do tumor na parede intestinal, o número de linfonodos afetados e a presença de metástases distantes. Diante dessa realidade, o diagnóstico precoce é crucial para um prognóstico mais favorável, dada a natureza insidiosa da doença e a possibilidade de progressão no estadiamento. Dessa forma, a investigação da doença deve ser realizada por meio de exames proctológicos, incluindo inspeção, palpação, toque digital, anuscopia e retossigmoidoscopia, além de colonoscopia e tomografia computadorizada, que ajudam a determinar o estadiamento da doença. Finalmente, a biópsia da lesão permite a definição das características histopatológicas e a confirmação do estadiamento conforme a classificação TNM (Figura 3).^{5,6,20}

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, sem ultrapassar a subserosa ou os tecidos desperitonizados pericólicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral** ***
Linfonodos regionais (N)	
NX	N não pode ser avaliado
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase para 1 – 3 linfonodos
N2	Metástase para mais de 4 linfonodos
Metástase (M)	
MX	M não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Presença de metástase

Figura 3: Estadiamento do câncer colorretal baseado na classificação TNM, em que T é a descrição do tumor primário e sua possível invasão; N representa os linfonodos regionais com a presença ou ausência de metástases linfonodais; M analisa a presença de metástases à distância. Fonte: Sociedade Brasileira de Coloproctologia.²⁰

Por fim, o tratamento do CCR é determinado com base no tamanho do tumor, na sua localização e na presença de metástases. Em geral, para tumores bem delimitados e sem metástase, a cirurgia é o tratamento mais eficaz, sendo crucial que a ressecção siga a anatomia embriológica para assegurar a remoção completa do tumor e a inclusão das

principais áreas de disseminação linfática. Já em casos mais avançados, o tratamento neoadjuvante com terapias sistêmicas pode ser utilizado para reduzir o volume tumoral e limitar sua extensão, potencialmente melhorando as perspectivas de sucesso da cirurgia.⁶

Relações de hereditariedade e aspectos genéticos

A identificação dos mecanismos genéticos e moleculares na carcinogênese colorretal resultou na descoberta da síndrome hereditária não-polipóide do câncer colorretal (HNPCC), associada a uma alta suscetibilidade a diversas neoplasias, além do câncer colorretal. Assim, embora aproximadamente 80% dos casos de câncer colorretal sejam esporádicos, as formas hereditárias são notáveis por suas apresentações distintas, sendo as principais a Síndrome de Lynch (incluindo as variantes I e II) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF). Nesse sentido, a Síndrome de Lynch é cinco vezes mais prevalente e decorre de mutações em genes responsáveis pelo reparo do DNA, como *MSH2*, *MLH1* e *MSH6*, resultando em erros frequentes de replicação e instabilidade de microssatélites - aumentando o risco de carcinogênese. Em contraste, a PAF é causada por mutações no gene *APC* e caracteriza-se pela manifestação exuberante de múltiplos pólipos em indivíduos jovens.^{8,12}

Diante do exposto, a ausência de sinais clínicos definitivos que possam prever a suscetibilidade ao CCR hereditário tornam a análise da história familiar o principal recurso para identificar pacientes em risco. No caso em questão, R.F é um jovem (<45 anos) que preenche três critérios de Amsterdam: pelo menos três familiares diagnosticados com câncer colorretal, incluindo um parente de primeiro grau; duas gerações consecutivas afetadas; e a mãe diagnosticada antes dos 50 anos com uma mutação no gene *MSH1*. Esses fatores indicam um risco aumentado para CCR hereditário. Dessa forma, dada a possibilidade de um padrão hereditário para o tumor, recomenda-se a realização de colonoscopias de rastreamento para o paciente e para os familiares de alto risco, incluindo sua irmã de 27 anos, que está clinicamente saudável, a partir dos 40 anos.^{8,16}

Fatores relacionados à realização de testes genéticos

Em primeiro plano, é crucial ressaltar que a decisão de realizar testes genéticos deve considerar os impactos psicológicos e emocionais para os pacientes. Nessa conjuntura, resultados positivos podem não apenas confirmar o risco, mas também suscitar preocupações, ansiedade e até depressão quanto à probabilidade de desenvolvimento da doença. Simultaneamente, testes negativos não garantem a exclusão definitiva da condição, pois outras mutações genômicas não analisadas podem estar presentes. Portanto, a abordagem deve ser cuidadosamente planejada para oferecer suporte adequado aos pacientes diante desses desafios.^{11, 13}

Em segundo plano, a realização de testes genéticos expõe questões de discriminação socioeconômica. Indivíduos que recebem resultados positivos, os quais

indicam risco aumentado, podem enfrentar dificuldades na obtenção de cobertura de seguro de saúde e em oportunidades de emprego devido às comorbidades associadas à doença. Adicionalmente, desafios práticos, como acesso limitado aos testes, falta de informações sobre como realizá-los e o elevado custo associado, contribuem para a complexidade e a inequidade no gerenciamento dessas informações genéticas. Portanto, o aconselhamento genético se destaca por acolher os pacientes e suas famílias, orientando como obter acesso ao direito à saúde de maneira esclarecida.^{18,19}

Testes genéticos para a identificação de genes associados à doença

Apesar da inexistência de consenso na literatura a respeito do algoritmo mais indicado a ser utilizado no rastreamento do CCR hereditário, existe uma tendência a seguir etapas na identificação dos portadores da síndrome. O primeiro passo é identificar famílias suspeitas, como já referido com o paciente do caso. A partir disso, os indivíduos identificados são submetidos à pesquisa de instabilidade de microssatélites e imuno-histoquímica no tecido tumoral, para identificação do gene mutado. Por fim, o terceiro passo, considerado padrão-ouro, é a realização do sequenciamento genético - reservado principalmente para pacientes que não conseguiram identificar a causa da síndrome somente com os passos anteriores.⁸

Diante do exposto, é relevante observar que diversos oncogenes e genes supressores de tumor associados ao CCR podem ser analisados por sequenciamento para elucidar melhor a base molecular da doença. Os oncogenes, como *K-ras*, *BRAF* e *TP53*, desempenham papéis cruciais nas vias de crescimento celular e na regulação do ciclo celular. Por outro lado, os genes supressores de tumor, como *p53*, *APC* e *DCC*, exercem um efeito inibitório sobre o ciclo celular. Assim, quando esses genes supressores sofrem mutações, sua função inibitória é comprometida, o que pode contribuir significativamente para o desenvolvimento do CCR.^{13, 15}

Além disso, ao ampliar a abordagem diagnóstica para o caso em questão, a biópsia líquida surge como uma ferramenta de grande utilidade para o sequenciamento do tumor do paciente. Esta técnica inovadora permite a detecção de DNA tumoral circulante, que está integrado ao DNA livre de células em fluidos corporais. Dessa forma, pequenos fragmentos de DNA tumoral, oriundos de células tumorais primárias, metastáticas ou circulantes que passaram por apoptose ou necrose, podem ser identificados no soro e na urina. Portanto, esses fragmentos que se encontram dispersos junto ao DNA de células saudáveis possibilitam a análise molecular detalhada do tumor de forma menos invasiva que uma biópsia tecidual, facilitando o diagnóstico precoce.¹⁵

Em função das informações reveladas, é importante ressaltar que, embora a biópsia tecidual seja considerada o padrão-ouro para a determinação do DNA tumoral, ela está associada a uma série de desafios significativos. Entre estes, destacam-se o elevado custo

do procedimento, o grau de invasividade e a dificuldade de acesso, que podem variar conforme a localização e o tamanho do tumor. Além disso, a heterogeneidade tumoral impõe a necessidade de amostragens repetidas para uma representação mais completa do perfil molecular do câncer, uma vez que amostras únicas podem não refletir adequadamente a variabilidade intratumoral.¹⁵

Portanto, a busca por métodos alternativos à biópsia tradicional é uma prioridade na medicina contemporânea. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores genéticos emergiu como uma ferramenta promissora para o rastreamento, diagnóstico, prognóstico e monitoramento da progressão do câncer, bem como para a avaliação do efeito terapêutico. O sequenciamento de Sanger, por exemplo, permite a análise detalhada das cadeias de nucleotídeos do DNA, facilitando a detecção de biomarcadores genéticos como MMP9, KRAS, BRAF, EGFR e PLAU, e contribuindo significativamente para a obtenção de desfechos clínicos mais favoráveis.¹⁵

Seguimento rigoroso com exames de rastreamento e prevenção

O rastreamento é uma estratégia preventiva crucial para a detecção precoce de CCR, elevando significativamente as chances de um tratamento eficaz e, conseqüentemente, de cura. Atualmente, não há um consenso estabelecido para o rastreamento em jovens sem histórico familiar de risco elevado para CCR. No entanto, recomenda-se que adultos com risco médio — definido pela idade e ausência de fatores de risco significativos — iniciem o rastreamento aos 45 anos, utilizando métodos como a colonoscopia a cada 10 anos, exame de sangue oculto nas fezes anualmente e colonografia por tomografia computadorizada a cada 5 anos. Esses exames permitem a identificação de pólipos e lesões pré-cancerosas, viabilizando intervenções antes da progressão para câncer invasivo.^{9,16}

Para pacientes com alto risco de desenvolvimento de CCR, o rastreamento deve ser implementado de forma mais rigorosa e antecipada. Esse grupo inclui indivíduos com histórico familiar significativo de CCR, histórico pessoal de pólipos adenomatosos ou câncer colorretal, doenças inflamatórias intestinais, como colite ulcerativa e doença de Crohn, ou síndromes genéticas hereditárias, como a FAP e a Síndrome de Lynch. Nesses casos, recomenda-se a realização de colonoscopia a cada cinco anos, iniciando-se aos 40 anos ou 10 anos antes da idade de diagnóstico do familiar mais jovem afetado. Exames complementares, como sigmoidoscopia flexível e colonografia por tomografia computadorizada, também podem ser empregados para otimizar a vigilância nesses pacientes.¹⁶

No acompanhamento de pacientes diagnosticados com CCR, o monitoramento contínuo é fundamental para avaliar a resposta terapêutica e identificar precocemente recidivas ou falhas no tratamento. Após o manejo inicial, é recomendável que os pacientes sejam submetidos a colonoscopias de acompanhamento a cada 3 a 5 anos, associadas a exames de imagem e avaliações laboratoriais regulares. Esse protocolo de vigilância é

crucial para a detecção precoce de sinais de recorrência da doença, permitindo intervenções terapêuticas oportunas e potencialmente mais eficazes.¹⁶

Considerando as discussões anteriores, o paciente deve ser submetido a uma colonoscopia e a uma tomografia computadorizada para o estadiamento preciso do tumor, o que permitirá definir a abordagem terapêutica, que pode incluir estratégias cirúrgicas, neoadjuvantes ou uma combinação de ambas. Além disso, devido ao cumprimento dos critérios da classificação de Amsterdam, recomenda-se a realização da pesquisa de instabilidade de microssatélites para a identificação de síndromes genéticas associadas. Caso a instabilidade de microssatélites seja confirmada, indicando uma síndrome genética, o tratamento recomendado é a colectomia total com íleo-retoanastomose, dada a elevada incidência de CCR metacrônico. Posteriormente, o paciente deverá ser submetido a monitoramento rigoroso, com exames endoscópicos frequentes do coto retal remanescente, devido ao risco aumentado de malignidades subsequentes. Assim, espera-se que ele tenha uma recuperação favorável e sucesso terapêutico, graças ao diagnóstico precoce.^{16,22}

CONCLUSÃO

O câncer colorretal destaca-se entre as neoplasias malignas de maior prevalência e mortalidade global, com um perfil epidemiológico que demanda atenção especial às formas hereditárias. O caso clínico apresentado evidencia a complexidade da doença em pacientes jovens com histórico familiar sugestivo de predisposição genética. Nesse contexto, a análise oncogenética desponta como uma estratégia essencial para a detecção precoce de mutações hereditárias, possibilitando intervenções eficazes em indivíduos sintomáticos, assintomáticos ou antes do desenvolvimento tumoral. No caso em questão, a avaliação dos fatores de risco, combinada à análise genética revelou um risco elevado para o desenvolvimento de CCR, conforme apontado por ferramentas digitais, como *QCancer*. Conclui-se, portanto, que o manejo do CCR hereditário deve ser baseado em uma abordagem holística, integrando o rastreamento rigoroso, a análise genética detalhada e intervenções terapêuticas, de modo a individualizar o tratamento e otimizar os desfechos clínicos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) - Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. QCCancer [Internet]. Disponível em: <https://www.qccancer.org/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
2. Invitae Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://www.invitae.com/en>. Acesso em: 3 ago. 2024.
3. Genetic aspects of colorectal cancer and its impact on disease management [Internet]. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/41>. Acesso em: 3 ago. 2024.
4. Colorectal cancer [Internet]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189416/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
5. Colorectal cancer, diagnosis and staging: literature review [Internet]. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
6. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal [Internet]. Disponível em: <https://amb.org.br>. Acesso em: 2 ago. 2024.
7. Oncologia. Câncer colorretal [Internet]. Disponível em: <https://www.einstein.br/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
8. A importância da suspeição clínica no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal hereditário [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbc/a/rT7cKdH87FPBtyVScpnNZHs/#>. Acesso em: 3 ago. 2024. DOI: 10.1590/S0101-98802008000400008.
9. Colorectal cancer in patients under age 50: a five-year experience [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbc/a/pXZqmpbcdtwbFLz9NDNkQTP/?lang=en>. Acesso em: 3 ago. 2024.
10. RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANCER COLORECTAL: A REVIEW OF THE LITERATURE [Internet]. Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA1_ID1339_21052018213358.pdf. Acesso em: 3 ago. 2024.
11. VILLANO A. Câncer colorretal. Manuais MSD edição para profissionais, 2023 [Internet]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BARbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrointestinal/c%C3%A2ncer-colorretal>. Acesso em: 3 ago. 2024.
12. A expressão de genes reparadores do DNA nos tumores sincrônicos de câncer colorretal esporádicos [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/lj/abcd/a/LGjqBQSkGCDX4fDvXybvSwH/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
13. IMPLICAÇÕES ÉTICAS DOS TESTES GENÉTICOS DE SUSCETIBILIDADE AO CÂNCER DE MAMA [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/lj/bioet/a/Djfnbn6vKL5KjS47HGXSqm/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
14. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. Disponível em: <https://ask2me.org/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
15. Avaliação de alterações moleculares em pacientes com câncer colorretal e aplicabilidade na técnica de biópsia líquida [Internet]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/55723/3/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20B.G.F.pdf>. Acesso em: 3 ago. 2024.

16. NCCN GUIDELINE: RASTREIO DE CÂNCER COLORRETAL [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/>. Acesso em: 3 ago. 2024.
17. Organização Mundial da Saúde. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=0&key=total&multiple_populations=0&populations=900&types=1. Acesso em: 3 ago. 2024.
18. Gattás GJF, Segre M, Wünsch Filho V. Genética, biologia molecular e ética: as relações trabalho e saúde. *Ciência saúde coletiva* [Internet]. 2002;7(1):159–67. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100014>. Acesso em: 3 ago. 2024.
19. Loch FA. Testes genéticos preditivos: uma reflexão bioético jurídica. *Rev Bioética y Derecho* [Internet]. 2014;(30):89–104. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4321/S1886-58872014000100007>. Acesso em: 3 ago. 2024.
20. Sociedade brasileira de Coloproctologia, disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=2ahUKEwiV44Kw0uGHAXVIH7kGHSnNHlcQh-wKegQlcRAC&url=https%3A%2F%2Fsbcp.org.br%2Frevista%2Fnbr271%2Fp69_79.htm&usg=AOvVaw1y5Kmmg-2oSHQyeDAUyl8Z&opi=89978449 Acesso em: 6 de ago de 2024
21. Family heirlooms: between genes and affects [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/TVyqN9gv8WG3pnrS98wzM5m/> Acesso em: 8 de ago de 2024.
22. Câncer colo retal hereditário update (artigo revisão) <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/HJ4htpNJ8QbfVjjsNL974Xq/#> Acesso em: 14 de agosto

CÂNCER DE PRÓSTATA: RELATO DE CASO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO ASSOCIADO À VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE ATM

Data de aceite: 01/10/2024

Lorenzo Ribeiro Dias Vieira

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

Filipe Teixeira Hage Firme

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

Luanna Moreira Almeida de Souza

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

Lizandra Zanetti Miranda

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de próstata é uma das formas mais comuns de câncer entre os homens globalmente, representando uma considerável carga de morbidade e mortalidade. **RELATO DE CASO:** Homem, 58 anos. Histórico familiar de câncer de mama e variante patogênica no gene *ATM*. **RESULTADOS:** Paciente possui mutação no gene *ATM* e histórico familiar positivo para câncer de mama. Dos resultados obtidos, demonstra-se que o paciente em questão possui 29,17% de chance de desenvolver câncer de próstata até os seus 85 anos. **DISCUSSÃO:** Apresentação de aspectos da doença, relações de hereditariedade, fatores relacionados a testes genéticos e exames de rastreamento para prevenção.

CONCLUSÃO: O Câncer de próstata é marcado por diversas sequelas, sendo elas físicas e, principalmente, emocionais. A abordagem associada entre exames clínicos, laboratoriais e genéticos são fundamentais para um rastreamento precoce e melhor tratamento do paciente e familiares.

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

PROSTATE CANCER: CASE REPORT AND GENETIC COUNSELING ASSOCIATED WITH THE PATHOGENIC VARIANT IN THE *ATM* GENE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Prostate cancer is one of the most common forms of cancer among men globally, representing a considerable burden of morbidity and mortality. **CASE REPORT:** Man, 58 years old. Family history of breast cancer and pathogenic variant in the gene *ATM*. **RESULTS:** The patient has a mutation in the *ATM* gene and a positive family history of breast cancer. The results show that the patient in question has a 29.17% chance of developing prostate cancer by the age of 85. **DISCUSSION:** Presentation of disease aspects, hereditary relations, factors related to genetic testing, and screening exams for prevention. **CONCLUSION:** Prostate cancer is marked by various sequelae, both physical and, especially, emotional. The combined approach of clinical, laboratory, and genetic tests is fundamental for early detection and better treatment for the patient and their families.

KEYWORDS: *ATM* 1. Prostate cancer 2. Risk factors 3. Genetics 4. Mutation 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata destaca-se como uma das neoplasias mais prevalentes entre os homens, configurando-se como um relevante fator de morbidade e mortalidade a nível mundial. Nesse sentido, estima-se que mais de 1,4 milhão de novos casos sejam diagnosticados globalmente a cada ano.¹ Assim, vale comentar que a incidência dessa neoplasia mostra um aumento expressivo com o avanço da idade, sendo a partir dos 50 anos a faixa etária tradicionalmente indicada para o início do rastreamento, dado o risco crescente associado a esse grupo.²

Embora a maioria dos casos de câncer de próstata seja esporádica, estudos demonstram que mutações no gene *ATM* (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) podem aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de próstata e estão relacionadas a formas mais agressivas da doença. Dessa forma, o reconhecimento da mutação *ATM* em pacientes com câncer de próstata é crucial, pois pode influenciar as opções de tratamento e o manejo clínico desses pacientes, orientando intervenções individualizadas.³

Diante do exposto, considerando que o diagnóstico desse tipo de câncer ocorre predominantemente em idades mais avançadas, a identificação de indivíduos com risco elevado para essa condição pode proporcionar um prognóstico mais favorável. Nesse contexto, a detecção precoce de mutações genéticas, como as encontradas no gene *ATM*, assume um papel crucial no aconselhamento genético de pacientes e suas famílias,

promovendo uma abordagem mais personalizada e direcionada ao manejo do câncer de próstata. Logo, isso se torna particularmente relevante, pois o diagnóstico tardio é um fator determinante que contribui significativamente para a progressão da neoplasia e suas elevadas taxas de mortalidade.³

RELATO DE CASO

O.M., homem branco de 58 anos, medindo 1,78 m e pesando 85 kg. Relata dor e sangramento urinário, aumento gradual na frequência urinária e jato fraco há cerca de um ano. Nos últimos seis meses, os sintomas pioraram, com dificuldade para esvaziar a bexiga e desconforto pélvico constante, afetando significativamente sua qualidade de vida e sono. Não tem histórico prévio de problemas prostáticos ou cirurgias. A hipertensão arterial é controlada com medicamentos. Na história familiar, a irmã foi diagnosticada aos 55 anos com mutação genética no gene *ATM* durante o tratamento para câncer de mama. Seu pai faleceu aos 66 anos devido a um infarto agudo do miocárdio (IAM), e sua mãe foi diagnosticada com hipotireoidismo aos 36 anos, atualmente com 79 anos. O paciente nega tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas, e pratica atividade física regularmente. O exame retal digital revelou próstata aumentada de tamanho, nodular, com consistência endurecida e aderida.

RESULTADOS

Com base no relato do caso, foi possível elaborar um heredograma (Figura 1) que ilustra a história familiar do paciente, utilizando a plataforma *Invitae Family History Tool*. Essa abordagem possibilita uma compreensão mais aprofundada dos fatores hereditários que podem estar associados ao quadro clínico de O.M. Nesse contexto, o *pedigree* facilita a análise dos vínculos de parentesco entre os membros da família, constituindo uma ferramenta essencial para a identificação dos critérios relevantes para a realização de testes genéticos. Diante do exposto, é relevante destacar a irmã do paciente, que, além de ter sido diagnosticada com câncer de mama, é portadora de uma mutação no gene *ATM*, evidenciando uma conexão hereditária potencialmente relevante.⁴

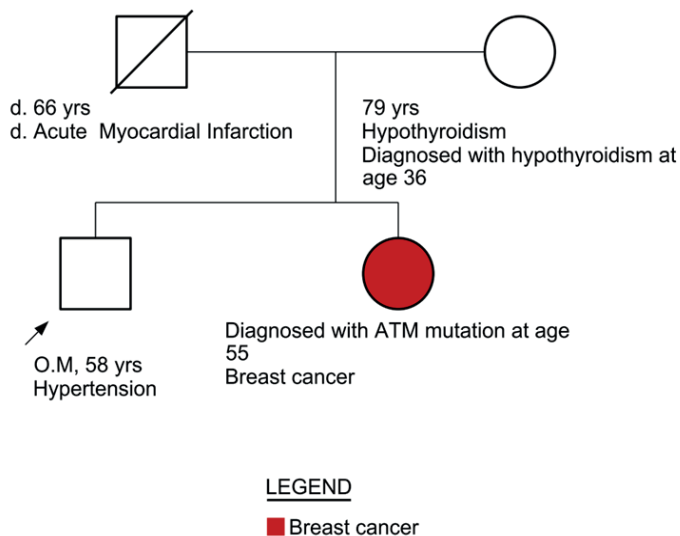


Figura 1: Heredograma do paciente O.M. com presença de história familiar positiva para mutação no gene *ATM*. Em vermelho, destaca-se indivíduo com câncer de mama e gene *ATM* mutado. *yrs, years* (anos); *Acute Myocardial Infarction* (Infarto Agudo do Miocárdio); *hypothyroidism* (hipotireoidismo); *Diagnosed with hypothyroidism at age 36* (Diagnosticada com hipotireoidismo aos 36 anos); *Hypertension* (Hipertensão); *Diagnosed with ATM mutation at age 55* (Diagnosticada com mutação de ATM aos 55 anos); *Breast câncer* (câncer de mama).

Fonte: Plataforma Invitae Family History Tool.⁴

Adicionalmente, outras plataformas digitais podem ser empregadas como suporte na condução do caso. Dessa forma, é possível calcular o risco do paciente desenvolver câncer utilizando ferramentas que integram uma ampla gama de fatores, como sintomas clínicos, histórico familiar, perfis genéticos e hábitos de vida. Com base nessa análise detalhada, o médico pode formular recomendações precisas para rastreamento de neoplasias e acompanhamento clínico.^{5,6}

A plataforma *QCancer*, por exemplo, calcula o risco de um paciente possuir um câncer presente, porém ainda não detectado, considerando seus fatores de risco e sintomas atuais. Nesse sentido, ela não fornece um diagnóstico de câncer, mas sim uma estimativa da probabilidade de existência de um câncer ainda não diagnosticado. À luz dessa compreensão, os resultados (Quadro 1) obtidos na *QCancer* indicam, para o indivíduo em questão, um risco de 9,83% de ter um câncer ainda não diagnosticado e, correspondentemente, uma chance de 90,17% de estar livre dessa condição. O quadro também apresenta os riscos específicos para diferentes tipos de câncer. Nesse contexto, é relevante destacar o risco de 5,34% para câncer de próstata.⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		90.17%
Any cancer		9.83%
	prostate	5.34%
	renal tract	3.63%
	other	0.38%
	blood	0.19%
	colorectal	0.12%
	lung	0.08%
	gastro-oesophageal	0.07%
	pancreatic	0.03%
	testicular	0.01%

Quadro 1: Risco do indivíduo O.M. ter um câncer ainda não diagnosticado. *no cancer* (nenhum câncer); *any cancer* (qualquer câncer); *type* (tipo); *risk* (risco); *prostate* (próstata); *renal tract* (trato renal); *other* (outro); *blood* (sangue); *colorectal* (colorretal); *lung* (pulmão); *gastro-oesophageal* (gastro-esofageal); *pancreatic* (pancreático); *testicular* (testicular). Fonte: plataforma QCancer⁵

Por sua vez, a plataforma *ASK2ME – All Syndromes Known to Man Evaluator* (Avaliador de Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem) visa apresentar uma estimativa coerente do risco de câncer ao longo do tempo para diversos genes de suscetibilidade hereditária ao câncer. Nessa ferramenta, as estimativas de risco são apresentadas a partir da idade atual do paciente até os 85 anos, por meio de um conjunto de gráficos e quadros, permitindo que o usuário interaja com os mesmos dados de diferentes maneiras. Os dados que sustentam o risco para não portadores nos quadros e gráficos provêm dos Registros SEER 18 (Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais), que fornece a probabilidade específica por idade de desenvolver cada tipo de câncer por gênero através de seu *software DevCan*. Nessa conjuntura, para um subconjunto de estudos são fornecidos intervalos de confiança (IC) de 95% para as estimativas de risco dos portadores, garantindo a precisão e a robustez das previsões. Diante do apresentado, os resultados obtidos (Figura 2) demonstram que o paciente em questão possui um risco de 29,17% de desenvolver câncer de próstata, caso ele, como sua irmã, também seja portador de uma mutação no gene *ATM*. Para não portadores, esse risco é de 13,16%. Logo, os portadores dessa mutação são pacientes de risco elevado para o desenvolvimento dessa neoplasia, quando comparados com não portadores.⁶

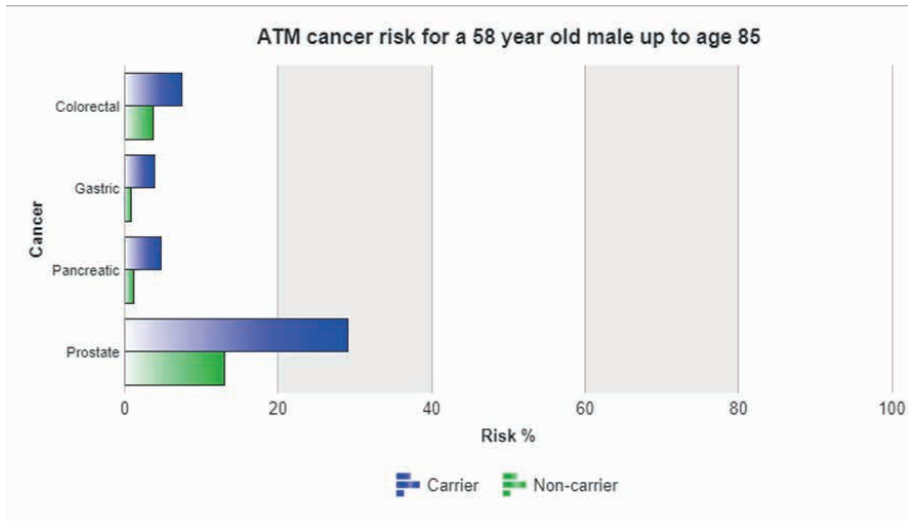


Figura 2: Risco de desenvolvimento dos cânceres colorretal, gástrico, pancreático e de próstata até os 85 anos, em um indivíduo de 58 anos portador (representado em azul) ou não portador (representado em verde) da variante patogênica do gene *ATM*. No gráfico, destaca-se que os portadores da mutação em *ATM* são pacientes de risco elevado para o desenvolvimento de câncer de próstata, quando comparados com não portadores. *ATM cancer risk for a 58 year old male up to age 85* (Risco de câncer *ATM* para um homem de 58 anos até os 85 anos); *colorectal* (colorretal); *gastric* (gástrico); *pancreatic* (pancreático); *prostate* (próstata); *carrier* (portador); *non-carrier* (não portador). Fonte: plataforma ASK2ME⁶

DISCUSSÃO

No Brasil, o câncer de próstata, sendo o segundo tipo mais frequente entre os homens - precedido apenas pelo câncer de pele não melanoma -, é responsável por 28,6% das mortes entre a população masculina acometida por neoplasias malignas.⁷

O tumor atinge a próstata, uma glândula situada abaixo da bexiga e que envolve a uretra, o canal que conecta a bexiga ao orifício externo do pênis. Este tipo de câncer é predominantemente considerado uma doença da terceira idade, visto que cerca de 75% dos casos mundiais ocorrem a partir dos 65 anos. Alguns desses tumores podem crescer rapidamente, espalhando-se para outros órgãos e levando à morte. No entanto, a maioria cresce tão lentamente (demorando cerca de 15 anos para atingir 1 cm³) que não manifesta sintomas durante a vida, nem ameaça a saúde do homem. Fatores genéticos, como alterações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *ATM*, estão associados ao surgimento da doença em fases mais precoces da vida e a casos com pior prognóstico.^{8,9}

A confirmação da doença ocorre após a realização de uma biópsia, que é recomendada ao se detectar alguma anormalidade no exame de sangue (Antígeno Prostático Específico – PSA) ou no exame de toque retal, ambos solicitados apenas quando há suspeita por parte de um médico especialista.⁹ Dessa forma, por meio da biópsia, associada aos exames de imagem e ao exame físico, torna-se viável estimar o estadiamento do câncer. De acordo com as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network Network* (Rede Nacional

Abrangente do Câncer – NCCN), é possível elaborar quadros (Quadros 2 e 3) contendo os sistemas de estadiamento clínico (Quadro 2) e patológico (Quadro 3) para o câncer de próstata. Por fim, a determinação do estágio da doença (Quadro 4) é viabilizada através da aplicação dos sistemas de estadiamento, da avaliação do nível de PSA e da análise do tipo histopatológico do tumor.³

T	Tumor primário
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente inaparente que não é palpável
T1a	Achado histológico incidental de tumor em 5% ou menos do tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental de tumor em mais de 5% do tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha encontrado em um ou ambos os lados, mas não palpável
T2	Tumor palpável e limitado à próstata
T2a	Tumor envolve metade de um lado ou menos
T2b	Tumor envolve mais de metade de um lado, mas não ambos os lados
T2c	Tumor envolve ambos os lados
T3	Tumor extraprostático que não está fixo ou não invade estruturas adjacentes
T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica.

Quadro 2: Estadiamento clínico (cT), essencial na determinação da extensão do processo patológico, planejamento do tratamento, estabelecimento do prognóstico, comparação de resultados, comunicação e tomada de decisões, e no monitoramento da doença. Fonte: NCCN³

T	Tumor primário
T2	Tumor limitado ao órgão
T3	Extensão extraprostática
T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica
N	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
NX	Ausência de linfonodos regionais positivos
N0	Metástases em nódulo(s) regional(is)
N1	Ausência de metástase à distância
M	Metástase à distância

M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Linfonodo(s) não regionais
M1b	Osso(s)
M1c	Outro(s) local(is) com ou sem doença óssea

Quadro 3: Estadiamento patológico (pT), essencial na confirmação da extensão do câncer, determinação da invasão tumoral, avaliação dos linfonodos, detecção de margens cirúrgicas, guia para tratamento adicional, prognóstico preciso, pesquisa e comparação de dados, e na identificação de subtipos de câncer. Fonte: NCCN³

Group	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grade Group
Stage I	cT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
Stage IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
Stage IIB	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
Stage IIC	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
Stage IIIA	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1-4
Stage IIIB	T3-4	N0	M0	Any PSA	1-4
Stage IIIC	Any T	N0	M0	Any PSA	5
Stage IVA	Any T	N1	M0	Any PSA	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any

Quadro 4: Grupos Prognósticos (estágios). *Group* (grupo); *Stage* (estágio); *Grade Group* (Grupo de Grau). Importantes na otimização da promoção de estratificação de risco, personalização do tratamento, previsão de resposta ao tratamento, planejamento do seguimento, comunicação com pacientes e familiares, condução de estudos clínicos, melhoria da qualidade do cuidado e na gestão de recursos de saúde. Fonte: NCCN³

Por ser menos invasivo e de fácil acesso, o exame mais comumente requisitado se tratando de rastreio de câncer de próstata é o exame PSA, citado anteriormente. Nesse sentido, o PSA é uma proteína produzida em quantidades normalmente constantes pela próstata, a qual pode ser medida no sêmen e no sangue. Estudos consolidados apontam que níveis aumentados de PSA possuem forte relação com o câncer, portanto tornou-se um indicador de rastreio, porém não de diagnóstico. Diante desse cenário, é importante pontuar que níveis aumentados de PSA também estão relacionados a condições como hiperplasia benigna, prostatite, ejaculação recente e aumento da testosterona exógena. Dessa maneira, cabe ao médico entender tais relações juntamente da história clínica e realizar conclusões. Por fim, a maior parte dos profissionais atuantes da área utilizam o

valor de 4 ng/ml de PSA como limite superior de normalidade, pois estudos apontam que níveis entre 4 e 10 ng/ml elevam a chance de desenvolvimento de câncer de próstata para 25% e níveis acima de 10 ng/ml elevam a probabilidade para casa dos 50%.¹⁵

O tratamento do câncer de próstata pode envolver múltiplas modalidades, que podem ser combinadas ou não. A principal delas é a cirurgia, podendo ser complementada por radioterapia e tratamento hormonal, conforme a necessidade do caso. Quando o câncer está restrito à próstata, pode-se optar por cirurgia oncológica, radioterapia ou observação vigilante. Já em situações de metástase, a radioterapia é associada ao tratamento hormonal e paliativo. Dessa forma, a escolha do tratamento é personalizada, considerando os riscos e os benefícios, assim como o estágio da doença, com todas as modalidades terapêuticas disponibilizadas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.⁹

Quanto à prevenção, estudos demonstram que uma dieta rica em frutas, verduras, legumes, grãos e cereais integrais, e com menor teor de gordura, especialmente de origem animal, pode reduzir o risco de câncer e outras doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, recomenda-se a prática diária de pelo menos 30 minutos de atividade física, a manutenção de um peso adequado, a redução do consumo de álcool e a abstenção do tabagismo.⁹

Apesar do fator ambiental, também é crucial avaliar as relações de hereditariedade e aspectos genéticos no desenvolvimento da doença. Dessa maneira, dado o histórico familiar do paciente em questão, é plausível considerar a possibilidade de um câncer de próstata hereditário associado a uma mutação no gene *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated), localizado no cromossomo 11 (11q22-q23). Este gene desempenha um papel crucial na detecção e resposta ao dano no DNA, sendo essencial para a manutenção da integridade genômica através da reparação de quebras de fita dupla.^{10,11}

Estudos indicam que mutações patogênicas no *ATM* estão associadas a uma predisposição aumentada para vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama, pâncreas, pulmão, tireoide e próstata. Em particular, aproximadamente 5% a 8% dos tumores de próstata resistentes à castração apresentam mutações no *ATM*, com uma frequência significativamente maior do que nos cânceres de próstata localizados.¹¹ Essas informações corroboram com o que foi apresentado no Quadro 1, o qual apresenta os riscos do probando desenvolver diversos tipos de câncer, em especial o de próstata (5,34%), e com o heredograma do paciente O.M. apresentado na Figura 1, que mostra que ele tem uma irmã diagnosticada aos 55 anos com câncer de mama decorrente da mutação no gene *ATM*.^{4,5}

Segundo as diretrizes do NCCN, é recomendada a realização de testes genéticos de linha germinativa para pessoas com câncer de próstata e que atenda a qualquer um dos seguintes critérios:¹²

- Familiares ou parentes que tenham ou tiveram câncer de próstata e alguns outros tipos de câncer (câncer de mama, câncer de ovário, câncer de intestino, entre outros);

- Histórico familiar de mutações em certos genes como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* e outros;
- Câncer de próstata de alto risco, de risco muito elevado, regional ou metastático, independentemente do histórico familiar;
- Ascendência judaica Ashkenazi;
- Ter qualquer outro tipo de câncer.

Dessa forma, analisando-se o relato de caso, pode-se inferir que o paciente O.M. se enquadra nos dois primeiros critérios, sendo recomendado a realização do teste de linha germinativa para descobrir se a mutação do gene *ATM* foi transmitida.¹²

Ademais, pacientes com câncer de próstata metastático frequentemente exibem mutações no gene *ATM*, cuja presença não apenas está associada à suscetibilidade ao desenvolvimento da neoplasia, mas também pode influenciar a progressão e a agressividade da doença. Nesse sentido, quando combinadas com outras mutações em genes de reparo de DNA, como *BRCA2*, as mutações no *ATM* podem aumentar ainda mais o risco de desenvolvimento do câncer de próstata e influenciar sua agressividade. Ainda, outro fator que também é afetado pelo status genético do *ATM* é a individualidade do tratamento no câncer de próstata, comprovado por estudos os quais mostraram que pacientes com mutações germinativas no *ATM* são mais propensos a ter câncer de próstata letal e de alto grau, em comparação com aqueles com câncer de próstata indolente. Diante desses achados, o status do *ATM* emerge como um potencial marcador prognóstico na identificação de subgrupos de pacientes com maior risco de progressão desfavorável da doença.^{10,11}

Além do prognóstico, o status do *ATM* também é crucial para orientar as opções terapêuticas. Nessa conjuntura, pacientes com mutações no gene *ATM* e outras mutações relacionadas ao reparo do DNA podem se beneficiar de terapias direcionadas que visam essas vias específicas. Por exemplo, estudos iniciais com o inibidor de PARP - Poly (ADP-ribose) polymerases- olaparibe mostraram uma taxa de resposta significativa em pacientes com deficiência na via de reparo de recombinação homóloga, incluindo aqueles com mutações no *ATM*. No entanto, há evidências sugerindo que pacientes com mutações no *ATM* podem ter respostas menos robustas a esses inibidores em comparação com aqueles com mutações em *BRCA1/2*.¹¹

Portanto, a identificação e compreensão das mutações associadas ao gene *ATM* são essenciais para uma abordagem mais personalizada no manejo do câncer de próstata. Isso não apenas permite uma melhor seleção de tratamentos, mas também facilita a previsão do prognóstico individual e a avaliação do risco de desenvolvimento de outras neoplasias em pacientes afetados por essas mutações.^{3,10}

Uma vez entendida a relevância dos aspectos hereditários e genéticos, torna-se pertinente abordar os fatores que envolvem os testes genéticos. Nesse sentido, o teste

genético e o tratamento são etapas essenciais no acompanhamento de um paciente com câncer. Porém, é importante salientar que o câncer não se trata apenas de tratamento, pois é um desafio complexo e multifacetado, que afeta todas as dimensões da vida de um indivíduo, acarretando em problemas de autoestima, familiares, de convivência social, financeiros e muitos outros. Logo, a NCCN possui algumas diretrizes que orientam a equipe médica e o paciente sobre a forma como devem proceder nesse contexto de instabilidade física e emocional.¹³

Em primeiro lugar, o paciente deve ter à sua disposição uma rede de apoio composta não apenas por seus familiares, mas também por pessoas que passaram ou estão enfrentando situações semelhantes, situadas em diferentes estágios do tratamento. Nesse contexto, o compartilhamento de experiências e um ambiente de desabafo podem ser muito importantes na busca por atenuar a ansiedade e a angústia que esses indivíduos carregam. Dessa forma, os grupos de apoio, juntamente a psicoterapia, medicamentos, prática de exercícios físicos e ao auxílio de assistentes sociais e navegadores de pacientes, por exemplo, podem ajudar essas pessoas a lidarem com a depressão e com outros problemas psicológicos gerados pelas dificuldades proporcionadas por certos estágios do tratamento ou pela negação em seguir sua vida por um rumo diferente. Porém, esses portadores de mutação também estão sujeitos a sentimentos de culpa (pois, possivelmente, transmitiram esse gene aos seus filhos) e de solidão, devido à falta de diálogo com sua família, pois o “câncer” ainda é tratado como um tabu social. Outrossim, o medo e a insegurança que o diagnóstico de câncer de próstata pode trazer ao portador são elementos que auxiliam a elevar a angústia desse indivíduo frente a essa situação, que são gerados pelo risco de morte e pela mudança no comportamento sexual (medo da disfunção sexual transitória ou permanente), por exemplo, pode levar essas pessoas a sentimentos de negação, irritabilidade, angústia, depressão, entre outros.^{13,14}

Além disso, é essencial que o médico e sua equipe ofereçam ao paciente cuidados de suporte abrangentes e estratégias direcionadas à prevenção e tratamento dos sintomas da doença e dos efeitos adversos da terapia. Nesse contexto, destaca-se o papel dos navegadores de pacientes, responsáveis pela coordenação dos cuidados de suporte não clínicos, abordando sintomas físicos e emocionais, além de fornecer assistência financeira, promovendo uma abordagem integral ao manejo do paciente. Esses cuidados desempenham funções essenciais na preservação da saúde do indivíduo, considerando as questões sociais, psíquicas e espirituais que o envolvem. Dessa forma, são proporcionados em todas as fases da doença, abordando o indivíduo de maneira holística, além de tratar o câncer propriamente dito. Além disso, esses cuidados auxiliam na tomada de decisões referentes aos tratamentos e na coordenação do atendimento entre os profissionais de saúde.¹³

Outro tipo de problema que o paciente pode enfrentar é de ordem financeira, visto que os custos para a realização de testes genéticos e de alguns tratamentos são altos,

levando o indivíduo e sua família a passarem por mais situações de *stress*. Ademais, durante o tratamento, o indivíduo pode ser obrigado a faltar ao trabalho e, em alguns casos, eles ficam desempregados, e essas dificuldades podem se agravar ainda mais quando o portador é o principal provedor financeiro da família. Há também pessoas que não possuem seguro saúde ou que moram em localidades longínquas ou de difícil acesso. Logo, a equipe de tratamento desse paciente, bem como a equipe de serviços financeiros do hospital, podem auxiliar esse paciente a conseguir apoio financeiro, com o intuito de lidar com os custos de alimentação, moradia, transporte, tratamento, cuidados de acompanhamento e outras despesas urgentes.¹³

Assim, os testes genéticos envolvem, além do aspecto clínico do manejo do câncer de próstata, diversos aspectos sociais, econômicos, emocionais, psicológicos e físicos do paciente. Para muitas pessoas, o tratamento agressivo ao mesmo tempo que pode prolongar a sua vida, diminui consideravelmente sua qualidade de vida. Dessa forma, a tomada de decisões sobre o tratamento deve levar em consideração a manutenção ou melhora da qualidade de vida do indivíduo.¹³

Por isso, o médico deve estar atento tanto a aspectos de ordem fisiológica quanto a aspectos psicológicos, emocionais e sociais do paciente, tornando-se essencial a existência de uma equipe multidisciplinar nesse acompanhamento. Esses cuidados são muito importantes no convencimento e adesão do paciente e de sua família a determinadas medidas profiláticas (ex: cirurgia), a certos tipos de tratamento e em mudanças nos seus hábitos de vida.^{13,14}

Visto que os fatores psicossociais do indivíduo podem afetar a realização dos testes genéticos necessários para o diagnóstico, o manejo e o tratamento do câncer de próstata, deve-se entender em que consistem os exames de rastreio e a prevenção desse câncer. Primordialmente, eles devem sempre ser precedidos por um acompanhamento de qualidade que deve envolver a capacidade de elucidação médica e o pleno entendimento do paciente acerca da situação. Tal procedimento ocorre pelo fato de que técnicas de rastreio e prevenção do câncer envolvem forte receio e carga emocional do paciente, sobretudo se tratando de síndromes genéticas com casos conhecidos na família.¹⁵ Dessa forma, um protocolo seguro e ético envolve o pleno discernimento do médico e paciente a respeito dos prós e contras do processo.¹⁵

De maneira segura e referenciada, o rastreio do câncer de próstata, envolvendo múltiplos exames, deve sempre buscar o menos danoso ao paciente enquanto for cabível, de tal forma a evitar a exposição desnecessária do paciente. Assim, de forma mundialmente aceita e aplicável, o exame do toque retal deve ser a primeira escolha de rastreio do câncer de próstata devido ao seu caráter rápido e pouco lesivo. A prática desse exame envolve o contexto do paciente, variando com a idade, práticas de vida e história familiar, sendo mais utilizado em pacientes com mais de 50 anos e menos de 80 anos de forma não protocolar e em pacientes com forte histórico familiar e presença de mutações de genes chave no

desenvolvimento do câncer independentemente da idade. Esse exame visa avaliar o aspecto físico da próstata uma vez que sua parte posterior possui relação anterior com o reto e o toque permite a sensação. O procedimento é validado pois a majoritária parcela dos casos de câncer de próstata iniciam seus sinais na face posterior da estrutura que transforma-se em um aspecto enrijecido, aumentado e com protuberâncias. Ainda assim, deve-se esclarecer que um aspecto diferenciado palpado na próstata não é garantia da presença de um câncer, porém permite continuação da busca.¹⁵

Dessa forma, o probando analisado no relato de caso enquadra-se nesses aspectos, uma vez que ele possui 58 anos e sua irmã apresenta câncer de mama causado por mutação no gene *ATM*. Além disso, como consta no relato, esse paciente já realizou o exame de toque retal, que “revelou próstata aumentada de tamanho, nodular, com consistência endurecida e aderida”.¹⁵

Uma vez que, dentre todos os primeiros protocolos, o profissional encontra uma suspeita ele pode aguardar um tempo e realizar a medição do PSA novamente, fazer acompanhamento com exames de imagem de forma periódica e, por fim, fazer o pedido da biópsia transperineal de próstata, exame que entrega a maior fidelidade no diagnóstico desse câncer.¹⁵

Dentre as medidas profiláticas envolvendo o câncer de próstata, há uma discussão que envolve a realização de prostatectomia profilática, porém essa medida é extremamente rara e controversa, pois a retirada da próstata envolve alto risco de sequelas, sobretudo envolvendo a função erétil do homem, fato que altera de forma funcional e emocional a vida de um paciente.¹⁶

CONCLUSÃO

A identificação da mutação no gene *ATM* possui uma relevância crucial no manejo de diversas neoplasias, especialmente no câncer de próstata. A identificação precoce de mutações genéticas, como aquelas que podem ocorrer nesse gene, desempenha um papel fundamental no aconselhamento genético e na abordagem terapêutica personalizada para pacientes com predisposição genética a essa neoplasia.

A presença de mutações no gene *ATM* não está associada apenas à suscetibilidade ao câncer de próstata, mas também pode influenciar a progressão da doença e sua agressividade. Como foi visto anteriormente, pacientes com câncer de próstata metastático frequentemente apresentam mutações nesse gene, e pacientes com mutações germinativas no *ATM* têm maior propensão a desenvolver câncer de próstata letal e de alto grau, em comparação com aqueles com câncer de próstata indolente. Além disso, quando combinadas com outras mutações em genes de reparo de DNA, como *BRCA2*, as mutações no *ATM* podem aumentar ainda mais o risco de desenvolvimento do câncer de próstata e influenciar sua agressividade.

Nesse contexto, a abordagem multidisciplinar é essencial para o manejo adequado dessa condição. A integração de aspectos clínicos, genéticos, sociais, emocionais e psicológicos é fundamental para oferecer um cuidado abrangente e personalizado aos pacientes. Além disso, a conscientização sobre fatores de risco hereditários, a importância da prevenção e do diagnóstico precoce, juntamente com a disponibilidade de suporte financeiro e emocional, são aspectos cruciais no enfrentamento ao câncer de próstata. Essa pesquisa destaca a relevância do aconselhamento genético e da atuação proativa dos profissionais de saúde na promoção da saúde e qualidade de vida dos pacientes com predisposição genética a esse tipo de câncer.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/today>>. Acesso em: 30 jun. 2024.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Prostate Cancer | Prostate Cancer Facts. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/key-statistics.html>>. Acesso em: 30 jun. 2024.
3. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Version 1.2024. Fort Washington: NCCN, 2024. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Acesso em: 1 jul. 2024.
4. Invitae. Family History Tool. Disponível em: <<https://familyhistory.invitae.com/>>. Acesso em: 1 jul. 2024.
5. QCCancer. QCCancer Risk Prediction Tools. Disponível em: <<https://www.qccancer.org/>>. Acesso em: 1 jul. 2024.
6. ASK2ME. ASK2ME Calculator. Disponível em: <<https://ask2me.org/calculator.php>>. Acesso em: 1 jul. 2024.
7. ALVES, B. / O. / O.-M. Novembro Azul: mês mundial de combate ao câncer de próstata | Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsm.saude.gov.br/novembro-azul-mes-mundial-de-combate-ao-cancer-de-prostata/>>. Acesso em: 1 jul. 2024.
8. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de Próstata. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>>. Acesso em: 1 jul. 2024.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Câncer de próstata. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-prostata>. Acesso em: 1 jul. 2024.
10. ATM Gene | Center for BRCA Research. Disponível em: <https://brca.ucsf.edu/atm-gene>. Acesso em: 4 jul. 2024.
11. KAUR, H. et al. Genomic and Clinicopathologic Characterization of ATM-deficient Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 26, n. 18, p. 4869–4881, 21 jul. 2020. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/18/4869/9641/Genomic-and-Clinicopathologic-Characterization-of> . Acesso em: 1 jul. 2024.
12. Prostate Cancer Early Stage. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-early-patient.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2024.
13. Prostate Cancer Advanced Stage. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-advanced-patient.pdf>. Acesso em: 3 jul. 2024.
14. O impacto psicológico do diagnóstico do câncer de próstata - Clinonco. Disponível em: <https://clinonco.com.br/o-impacto-psicologico-do-diagnostico-do-cancer-de-prostata/>. Acesso em: 2 jul. 2024.
15. AMERICAN CANCER SOCIETY. Prostate Cancer Screening Tests. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/tests.html>. Acesso em: 4 jul. 2024.
16. AUA - Home - American Urological Association. Disponível em: <https://www.auanet.org/>. Acesso em: 4 jul. 2024.

GENÉTICA E ONCOLOGIA: ABORDAGENS PERSONALIZADAS NO MANEJO DO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO

Data de aceite: 01/10/2024

Ana Paula Stofel Fernandes

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

Yvana Patrícia Barbosa

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

Leonelys Isabel Rodríguez Jimenez

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A síndrome de Lynch está associada ao câncer colorretal, especialmente no cólon proximal, e ao câncer endometrial em mulheres, com predisposição a tumores extracolônicos. Os genes *MLH1* e *MSH2* são os mais frequentemente mutados, influenciando no diagnóstico e tratamento, que envolve avaliação clínica, histórico familiar, testes genéticos para mutações, e critérios como Amsterdã II e Bethesda Revisados.

RELATO DE CASO: Homem de 49 anos com adenocarcinoma de células em anel de sinete em sigmóide, e filha com variante patogênica para o gene *EPCAM*.

RESULTADOS: Paciente sem variante *EPCAM* conhecida, mas com risco de 42,79% de desenvolver câncer colorretal se for portador.

DISCUSSÃO: O caso sugere síndrome de Lynch, necessitando estadiamento preciso e tratamento personalizado, com testes genéticos e seguimento rigoroso.

CONCLUSÃO: O caso evidencia a complexidade do adenocarcinoma de células em anel de

sinete e a importância de uma abordagem multidisciplinar para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. Câncer 2. Gene 3. Genética 4. Mutações 5. Síndrome de Lynch 6.

GENETICS AND ONCOLOGY: PERSONALIZED APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF HEREDITARY COLORECTAL CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Lynch syndrome is associated with colorectal cancer, especially in the proximal colon, and endometrial cancer in women, with a predisposition to extracolonic tumors. The *MLH1* and *MSH2* genes are the most frequently mutated, influencing diagnosis and treatment, which involves clinical assessment, family history, genetic testing for mutations, and criteria such as Amsterdam II and Bethesda Revised. **CASE REPORT:** A 49-year-old man with sigmoid signet ring cell adenocarcinoma and a daughter with a pathogenic variant for the *EPCAM* gene. **RESULTS:** Patient with no known *EPCAM* variant, but with a 42.79% risk of developing colorectal cancer if a carrier. **DISCUSSION:** The case suggests Lynch syndrome, requiring precise staging and personalized treatment, with genetic testing and close follow-up. **CONCLUSION:** The case highlights the complexity of signet ring cell adenocarcinoma and the importance of a multidisciplinary approach to optimize clinical outcomes and quality of life.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Cancer 2. Gene 3. Genetics 4. Mutations 5. Lynch Syndrome 6.

INTRODUÇÃO

Em 1967, o médico norte-americano Henry Lynch, descreve pela primeira vez a relação entre câncer colorretal e genética familiar.¹ A síndrome de Lynch, assim nomeada em homenagem ao seu descritor, é uma condição clínica hereditária que predispõe o organismo afetado ao desenvolvimento de cânceres, em especial aos tipos colorretal e endometrial.² A síndrome de Lynch é causada por mutações em genes responsáveis pela reparação de erros de emparelhamento do DNA, conhecidos como genes *MMR* (do inglês *mismatch repair*).^{3,4}

Durante a fase de replicação do DNA, erros no emparelhamento de nucleotídeos ocorrem de forma natural, do mesmo modo, também estão presentes mecanismos de controle e reparo deste processo em indivíduos saudáveis. Os genes *MMR* participam deste processo através da inserção ou remoção de nucleotídeos quando identificado o emparelhamento errôneo das fitas.⁴ Quando estes genes falham, a expressão de proteínas que atuam na correção destes erros fica debilitada, os erros de emparelhamento se acumulam, o que eventualmente leva ao desenvolvimento de cânceres.^{3,4} Portadores da síndrome possuem ao menos um alelo inativado em um dos genes *MMR*. Este atributo tem origem hereditária autossômica dominante, na qual os filhos de um portador da mutação têm uma probabilidade de 50% de herdá-la.^{3,5}

Os genes associados a aproximadamente 70% dos casos da síndrome de Lynch são o *MLH1* e o *MSH2*. A ocorrência de mutações no gene *MSH2*, predispõe os indivíduos afetados ao desenvolvimento de tumores extra colônicos (por exemplo ovariano, endometrial, pancreático, entre outros) e em menor grau ao câncer colorretal quando comparado ao gene *MLH1*. Mutações nos genes reparadores *MSH6* e *PMS2* também podem ser encontradas em indivíduos com a síndrome. O gene *MSH6* está associado aos cânceres endometrial e gastrointestinal, bem como à manifestação tardia da doença. O *EPCAM* também é um gene associado com o aparecimento da síndrome, embora não esteja associado ao reparo de DNA, deleções em sua estrutura levam ao silenciamento do gene *MHS2*, envolvido diretamente no processo de reparo.^{3, 5}

RELATO DE CASO

U.V., homem negro de 49 anos, medindo 1,84 m e pesando 68 kg. Queixa-se de dor abdominal, constipação, hematoquesia e adinamia há 6 meses, associadas a alopecia androgênica e perda ponderal não intencional de 5 kg. Hemograma recente mostra anemia e plaquetopenia. Em colonoscopia realizada há 1 mês, foi encontrada uma lesão tumoral em sigmóide, sugestiva de adenocarcinoma em células de anel de sinete. Na história familiar, sua irmã de 35 anos foi diagnosticada com câncer de endométrio aos 32 anos, tendo realizado histerectomia. Sua filha mais nova, de 21 anos, tem hipotireoidismo de Hashimoto, enquanto a mais velha foi submetida à tireoidectomia aos 32 anos para tratamento de carcinoma de tireoide, com testagem genética positiva para *EPCAM*.

RESULTADOS

Com as informações contidas no relato de caso, foi possível desenhar um heredograma familiar do paciente U.V (Figura 1), e da mesma forma calcular com ajuda de diferentes plataformas, os possíveis riscos de desenvolver alguns tipos de câncer baseado nas informações do histórico familiar e hábitos de vida.⁸

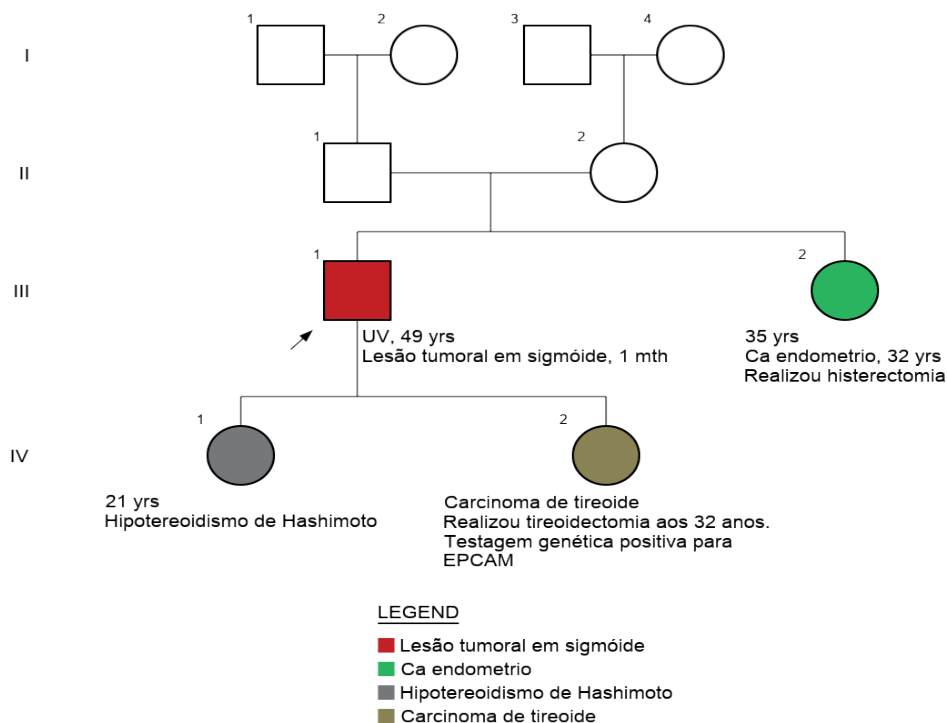


Figura 1: Heredograma familiar do paciente U.V. O paciente em cor vermelha é afetado por lesão tumoral em sigmóide descobertas há 1 mês; a irmã do paciente em cor verde, com 35 anos e câncer de endométrio diagnosticado aos 32 anos, realizou histerectomia. As filhas do paciente sendo a geração IV; a filha de 21 anos com hipotireoidismo de hashimoto e outra filha (idade não especificada) com carcinoma de tireoide e tireoidectomia aos 32 anos. Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE. ⁸

Baseado nos dados sintomatológicos apresentados pelo paciente; sendo eles, dor abdominal, constipação, perda ponderal de peso e hematoquesia, foi feita uma estimativa da probabilidade do paciente ter um câncer não diagnosticado através da plataforma QCâncer e os resultados estão descritos abaixo (Quadro 1). ⁹

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		57,21%
Qualquer câncer		42,79%
	colorretal	36,45%
	outro	2,65%
	sangue	1,79%
	pancreático	0,96%
	gastroesofágico	0,56%
	pulmão	0,2%
	próstata	0,12%
	trato renal	0,05%
	testicular	0,01%

Quadro 1: Probabilidade do paciente ter câncer baseado nos dados sintomatológicos. Segundo a plataforma QCancer. Devido aos poucos sintomas descritos no relato de caso, o paciente tem uma probabilidade de 57,21% de não ter câncer; por outra parte o 42,79% poderia indicar a presença de câncer, sendo o câncer colorretal quem teve uma porcentagem de 36,45%, e a probabilidade de apresentar outros cânceres como pancreático, gastroesofágicos, entre outros, não supera o 2,65%. Fonte Plataforma QCâncer.org ⁹

Considerando que a filha do paciente com tireoidectomia,apresentou testagem positivo para *EPCAM*, levamos a hipótese de que o paciente provavelmente tivesse também uma testagem positiva para o mesmo gene; foi feita uma estimativa de o paciente desenvolver câncer até os 85 anos (Figura 2), sendo os resultados apresentados abaixo (Quadro 2). ⁹

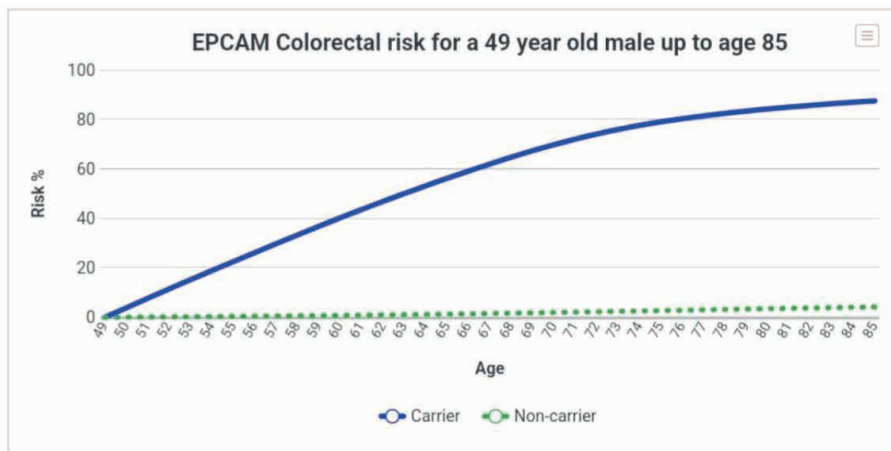


Figura 2: Risco de um paciente de 49 anos, com ou sem testagem positiva para o gene *EPCAM* de desenvolver câncer colorretal. Podemos observar na linha azul (Carrier, quer dizer portador) que um paciente com testagem positiva para o *EPCAM*, apresenta um risco de desenvolver câncer colorretal de mais de 40% depois dos 60 anos, e o risco aumenta com a idade (age no inglês), chegando a ter um risco de mais de 80% depois dos 75 anos. Por outra parte, um paciente sem mutação do gene *EPCAM* (Non-carrier, quer dizer não portador) até os 85 anos o risco não chega a 10%. Fonte: Plataforma ASK2ME.org ¹⁰

Age	Carrier %	Non-carrier %
54	18.84	0.29
59	36.77	0.66
64	53.16	1.15
69	67.36	1.79
74	77.59	2.54
79	83.39	3.31
84	86.97	4.02
85	87.54	4.14

Quadro 2. Risco de desenvolver câncer colorretal para um homem portador (Carrier) ou não portador (Non-carrier) de mutação para o gene *EPCAM*, desde os 49 anos até os 85 anos. Podemos ver que para um portador da mutação com idade de 54 anos, o risco de desenvolver a doença vai para 18,84%, no entanto que para uma pessoa da mesma idade, não portadora da mutação, o risco vai apenas para um 0,29%. Na medida que a idade (Age) aumenta, o risco aumenta; podendo ser evidenciado pelo fato de que para uma idade de 74 anos, o risco subiu para 77,59% e para uma pessoa não portadora da mutação é de 2,54%. Fonte: Plataforma ASK2ME.org ¹⁰

Pressupondo uma possível mutação do gene *EPCAM* pelo fato da filha do paciente ser positiva na testagem genética para tal gene, foram analisados os critérios para avaliação da síndrome de Lynch com base na história pessoal ou familiar de câncer nas diretrizes do NCCN, que são as seguintes:¹¹

1. Variante patogênica conhecida de LS na família;
2. Um indivíduo com um câncer relacionado à LS e qualquer um dos seguintes itens:
 - 2.1. Diagnosticado <50 anos;
 - 2.2. Um câncer relacionado à LS síncrono ou metacrônico, independentemente da idade;
 - 2.3. 1 parente de primeiro ou segundo grau com um câncer relacionado à LS diagnosticado <50 anos.
 - 2.4. ≥ 2 parentes de primeiro ou segundo grau com um câncer relacionado a LS, independentemente da idade.
3. Histórico familiar de qualquer um dos itens a seguir:
 - 3.1. ≥ 1 parente de primeiro grau com câncer colorretal ou endometrial diagnosticado <50 anos; ≥ 1 parente de primeiro grau com câncer colorretal ou endometrial e um câncer síncrono ou metacrônico relacionado ao LS independentemente da idade;
 - 3.2. ≥ 2 parentes de primeiro grau ou de segundo grau com cânceres relacionados à LS, e incluindo ≥ 1 diagnosticado <50 anos;
 - 3.3. ≥ 3 parentes de primeiro grau ou de segundo grau com cânceres relacionados à LS independentemente da idade;

4. Aumento do risco previsto pelo modelo para LS

4.1. Um indivíduo com um risco $\geq 5\%$ de ter uma variante patogênica do gene *MMR* com base em modelos preditivos (ou seja, *PREMM5*, *MMRpro*, *MMRpredict*);

4.1.1. Indivíduos com histórico pessoal de CCR e/ou câncer endometrial com uma pontuação *PREMM5* de $\geq 2,5\%$ devem ser considerados para o MGPT.

4.1.2. Para indivíduos sem histórico pessoal de CCR e/ou câncer endometrial, alguns dados sugerem o uso de um *PREMM5* de $\geq 2,5\%$ em vez de $\geq 5\%$ para selecionar indivíduos para o teste genético de *MMR*. Com base nesses dados, é razoável que o teste seja feito com base no resultado da pontuação $\geq 2,5\%$ e no julgamento clínico. É importante observar que, com o limite mais baixo, há um aumento na sensibilidade, mas uma diminuição na especificidade.

5. Histórico pessoal de um tumor com deficiência de *MMR* determinado por PCR, NGS ou IHC diagnosticado em qualquer idade.¹¹

Havendo analisado os critérios podemos dizer que o paciente atende a vários critérios da LS, sendo eles:¹¹

1. Variante patogênica conhecida de LS na família.

Isto é, porque a filha (parente de primeiro grau) é positiva para a testagem do gene *EPCAM*.

2. Um indivíduo com um câncer relacionado à LS e qualquer um dos seguintes itens:

2.1. Diagnosticado <50 anos;

2.2. 1 parente de primeiro ou segundo grau com um câncer relacionado à LS diagnosticado <50 anos.

O paciente tem <50 anos e possui um parente de primeiro grau, com câncer relacionado a LS (câncer de endométrio) diagnosticado com 32 anos.

3. Histórico familiar de qualquer um dos itens a seguir:

3.1. ≥ 1 parente de primeiro grau com câncer colorretal ou endometrial diagnosticado <50 anos;¹¹

DISCUSSÃO

A análise do caso clínico do paciente U.V. revela uma complexidade intrínseca relacionada aos aspectos da doença, hereditariedade/genética, testes genéticos, heredograma, seguimento e opções terapêuticas.^{11,12}

No que tange aos aspectos da doença, o quadro clínico apresentado sugere um adenocarcinoma em células de anel de sinete, uma forma agressiva de câncer colorretal. Este tipo de neoplasia é resultado de alterações genéticas e epigenéticas que culminam na transformação maligna das células do cólon ou reto.¹⁴

A síndrome de Lynch, é uma síndrome causada por mutações em genes que afetam proteínas de reparo de incompatibilidade *MHL1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*; levando como consequência suscetibilidade a vários tipos de câncer sendo o câncer colorretal um dos mais característicos. Em um subconjunto de pacientes com síndrome de Lynch, descobriu-se que *MSH2* era especificamente inativado em linhagens celulares que exibiam expressão de *EPCAM*, carregando deleções da extremidade 3', incluindo também o sinal de poliadenilação.¹³

O *EPCAM*, descoberto há quatro décadas como antígeno tumoral em carcinoma colorretal, serve como marcador prognóstico, antígeno em células tumorais circulantes e disseminadas (principal fonte de células cancerígenas metastáticas) assim também como alvo terapêutico. É uma proteína transmembrana multifuncional envolvida na regulação da adesão celular, proliferação, migração e transição epitelial mesenquimal de células de carcinoma.¹²

A presença de deleções de diferentes tamanhos e localizações na extremidade 3' de *EPCAM* são muito comuns, e isso carrega grande importância; devido a que o risco de desenvolver câncer colorretal em pessoas que apresentam estas deleções é comparado a aquele que tem as pessoas portadoras da mutação *MSH2*.¹³

Os indivíduos afetados ainda possuem maior predisposição para cânceres extra colônicos como câncer de estômago, de ovário, de vias urinárias, de intestino delgado, pancreático, cerebral (gliomas) e câncer de pele (carcinoma sebáceo e queratoacantoma). De modo geral, pacientes com a síndrome de Lynch apresentam estas doenças precocemente em relação ao restante da população, por volta dos 44 aos 60 anos. Não existe até o momento consenso sobre o diagnóstico da síndrome de Lynch, embora existam diretrizes internacionais, estas não utilizam necessariamente os mesmo critérios de avaliação. De modo geral, entende-se que o diagnóstico envolve uma combinação entre avaliação clínica do paciente, análise de seu histórico familiar e testes laboratoriais para identificar mutações nos genes *MMR*.^{3,7}

O estadiamento preciso é crucial para determinar a extensão da doença e direcionar a abordagem terapêutica mais adequada. No caso do câncer colorretal é baseado no sistema TNM, que considera a extensão do tumor primário (T), a presença de metástases em linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). Ademais, o monitoramento dos indivíduos acometidos pela síndrome de Lynch deve ser constante, com aconselhamento e acompanhamento psicológico dos pacientes e seus familiares. Recomenda-se a triagem regular, com colonoscopia, a partir dos 20 a 25 anos ou 2 a 5 anos antes da idade mais baixa na qual um familiar tenha sido diagnosticado com câncer colorretal, além de exames ginecológicos para as mulheres. Os familiares diretos devem ser investigados quanto à presença de mutações nos genes *MMR*, para que caso identificada a síndrome, possam realizar acompanhamento de sua saúde com identificação precoce de cânceres. Os indivíduos afetados devem ainda precaver-se, evitando o consumo de

tabaco, controlando sua alimentação e realizando exercícios a fim de evitar ganho de peso, desenvolvimento de diabetes, colesterol alto, entre outras condições que predispõem ao surgimento de cânceres.⁶

No contexto da hereditariedade e aspectos genéticos, a presença de um histórico familiar significativo, incluindo câncer de endométrio e tireoide, juntamente com a testagem genética positiva para *EPCAM* em um parente direto, sugere fortemente a possibilidade de uma síndrome de Lynch. A condição de adenocarcinoma em células de anel de sinete está associada a mutações nos genes de reparo de *mismatch (MMR)*, o que aumenta a suscetibilidade a vários tipos de câncer, incluindo o colorretal e o endometrial. A individualização do tratamento é crucial, levando em consideração a predisposição genética do paciente e a importância de um acompanhamento personalizado.¹⁵

Em síntese, a abordagem multidisciplinar e personalizada no manejo de pacientes com predisposição genética ao câncer colorretal, como exemplificado no caso do paciente U.V., destaca a importância da integração de conhecimentos científicos, aconselhamento genético adequado e estratégias de prevenção e tratamento individualizadas para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.¹³⁻¹⁵

CONCLUSÃO

Após aprofundar no caso clínico do paciente U.V, ficou exposto a importância de realizar uma abordagem médica detalhada considerando diversos aspectos da doença, testes genéticos, opções terapêuticas; assim também hereditariedade e acompanhamento.

O adenocarcinoma em células de anel de sinete é uma forma agressiva de câncer colorretal, cujo estadiamento preciso é essencial para guiar a abordagem terapêutica adequada. A história familiar significativa e a testagem genética positiva para *EPCAM* indicam fortemente a possibilidade de síndrome de Lynch, exigindo uma individualização do tratamento e um acompanhamento rigoroso.

A realização do heredograma familiar, testes genéticos, acompanhado de aconselhamento genético, e seguimento rigoroso do paciente com exames regulares de rastreamento, são importantes ferramentas da oncogenética, e fundamentais para determinar a susceptibilidade do paciente e orientar decisões informadas. Por outra parte, também são essenciais e de grande utilidade para monitorar a evolução da doença e implementar intervenções precoces. No caso do paciente U.V, estas ferramentas são importantes para direcionar a conduta uma vez apontada a forte possibilidade da síndrome de Lynch, conduta não só para o paciente se não também para seus familiares.

Uma abordagem multidisciplinar e personalizada, integrando conhecimentos científicos, estratégias preventivas e tratamentos individualizados, é crucial para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com predisposição genética ao câncer colorretal. O caso de U.V. ilustra a importância dessa integração para o manejo

eficaz de condições complexas, destacando a necessidade de uma medicina centrada no paciente e baseada em evidências.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Wolf AI, Buchanan AH, Farkas LM. Revisão histórica da síndrome de Lynch. *J Coloproctol* (Rio J). 2013;33:95–110.
2. Costa LF, Caixeta LVV, Carvalho LOR de, Barbosa CO, Ferreira IB, Reis VHS, et al. Síndrome de Lynch: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(5):21402–9.
3. Bhattacharya P, Leslie SW, McHugh TW. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2024 Ago 12]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/>
4. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008;18(1):85–98.
5. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch Syndrome: An Updated Review. *Genes*. 2014;5(3):497–507.
6. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. Em: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., organizadores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 2024 Ago 12]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
7. Valadão M, Castro L dos S. Câncer colo-retal hereditário. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34:193–200.
8. Invitae Family History Tool [Internet]. [familyhistory.invitae.com](http://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/). Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/> [citado 2024 Ago 12].
9. QCCancer(male) [Internet]. www.qccancer.org. Disponível em: <https://www.qccancer.org/male/index.php> [citado 2024 Ago 12].
10. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php> [citado 2024 Ago 12].
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. 30 de outubro de 2023. Versão 2.2023. Página 23.
12. Gires O, Min P, Schinke H, Canis M, Baeuerle PA. Expressão e função da molécula de adesão de células epiteliais EpCAM: onde estamos depois de 40 anos? *Cancer Res*. 2020;39:969–987.

13. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, van Kessel AG, Hoogerbrugge N. Os portadores da deleção EPCAM constituem um subgrupo único de pacientes com síndrome de Lynch. *Cancer Cell*. 2013;12:169–174.
14. Smith J, Silva A, Santos B. Adenocarcinoma em células de anel de sinete: uma revisão abrangente. *Rev Bras Cancer*. 2021;10(2):87-94.
15. Silva C, Oliveira D, Pereira E. Mutations in mismatch repair genes and their association with aggressive colorectal cancer: a systematic review. *J Genet Oncol*. 2020;5(3):112-120.

- LUÍZA MARIA EING BEZERRA** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4754073610932858>
- ELOÁ BONOMO NEGRIS** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-
Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7740454325575888>
- ANA BEATRIZ HOFFMANN PAGUNG BARROS** - Universidade Federal do Espírito
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2106246719104906>
- GABRIELLA FRANÇA DA SILVA** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6723481110798746>
- LAYS DA SILVA VIEIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-
Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/8114635186627383>
- MARIA MAIA M. CORDEIRO** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/9108726587645260>
- NICOLE ALBERTO PEREIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/1856095702436835>
- ISABELA DE SOUSA BIANCHINI MARINS** - Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/7990936467551454>
- ANITA VARGAS DE CASTRO** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/1195734424763688>
- GABRIEL CORDEIRO LOPES** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/5907889491997773>
- LUCAS LADISLAU DOS SANTOS** - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5346706020903614>
- LÍVIA BARROCA VIEIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-
Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/8085425456795176>
- RAFAELA FALCÃO FABRES** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/2968243238837188>
- PEDRO BARBOSA** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-
Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3813739828414719>
- FILIPE TEIXEIRA HAGE FIRME** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/1712371988259519>
- LORENZO RIBEIRO DIAS VIEIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória - Espírito Santo. <https://search.app/B94za7okKakJ6VLY8>

- LIZANDRA ZANETTI MIRANDA** - Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/0220454395692449>
- LUANNA MOREIRA ALMEIDA DE SOUZA** - Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/102764771210484419>.
- ANA PAULA STOFEL FERNANDES** - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5932673696083807>
- YVANA PATRICIA BARBOSA VILELA CID DAMASCENO** - Universidade
Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9051667633262358>
- LEONELYS ISABEL RODRIGUEZ JIMENEZ** - Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/5816456815837030>
- ALICE VIÇOSI DA SILVA** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/0918750300433458>
- ESTHER VESCOVI MARTINS** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – <http://lattes.cnpq.br/1638217881939747>
- LETÍCIA GOMES FERREIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9144489035158195>
- BEATRIZ GOMES FURTADO** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/8406003105585737>
- DAVI GUEDES CARDOSO BARCELLOS** - Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/2832236644825418>
- GUILHERME KLEIN** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória –
Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9088122573759084>
- GUSTAVO BROMONSCHENKEL BRANDÃO** - Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/8491897675509419>
- JOÃO PEDRO DELLA VALENTINA** - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4766793518094940>
- LUCAS TONON VENTURA** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/9318697585688847>
- JOÃO VITOR SERAFIM DA ROCHA** - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6385779116237524>

GERMANO LEVANDOVSKI FUMIAN - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6623627367773834>

GUILHERME SCHWAN JUSTO DE CARVALHO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/1181750535991212>

LETÍCIA SAÚDE SILVA FLORENTINO SANTOS - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3854974570971586>

KARINA D'AVILA DEMUNER - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6295356850147166>

EDUARDO COTA GUIMARÃES - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <https://lattes.cnpq.br/2233766328934730>

LAIZA SCHMIDT MANTOVANELI - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/1006800979273242>

DÉBORA DUMMER MEIRA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO - Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ/Rio de Janeiro <http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>

IÚRI DRUMOND LOURO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo <http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

TAISSA DOS SANTOS UCHIYA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória - Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

VINICIUS EDUARDO DALEPRANE - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>

LUDMILA COELHO MENDONÇA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/8926253286602009>

MATHEUS CORREIA CASOTTI - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

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

TAISSA DOS SANTOS UCHIYA - Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), monitora bolsista da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Diretora científica da Liga de Endocrinologia e Metabologia (LAEM) e secretária-chefe da Liga de Medicina e Comunidade (LAMFAC). Recentemente publicou o artigo **Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges**, participou como coautora em seis publicações para o Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia - CBAEM de 2023 e seu resumo: "Bioinformática Aplicada à Oncogenética: Predição do Risco de Desenvolvimento de Câncer" foi premiado com o primeiro lugar no I Simpósio de Genética Aplicada do Espírito Santo de 2024.

LUDMILA COELHO MENDONÇA - Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e monitora voluntária da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Membro da Liga Acadêmica de Clínica Médica da UFES.

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO - Bacharel em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da UERJ (1977). Mestre em Ciências Biológicas (1981) e Doutor em Ciências (1989) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Pesquisador Associado/Pós-Doutoramento na Washington University in Saint Louis, USA (1990). Bolsista do Programa TDR para Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (1990). Professor Titular do Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes (IBRAG) da UERJ (1981-Atual). Pesquisador do CNPq (1991 a 1996). Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia, área de concentração em Biociências Nucleares, do Instituto de Biologia da UERJ (1991 a 1996), atualmente Programa de Pós-Graduação em Biociências - nível 6 da CAPES. Coordenador da Implantação do Programa de Doutorado (Aprovação pelo Conselho Superior de Pesquisa e Extensão da UERJ em 1993 e pela CAPES em 1995) e Reestruturação do Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Biologia-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 pós-doutorado em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. 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 Biotecnologia 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, 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. Além disso, 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 dos colegiados de Farmácia, Enfermagem e Ciências Biológicas EAD da UFES. Coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parceira do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com mais de 120 pareceres técnicos-científicos realizados em diversas áreas. Atua como revisora de periódicos como *Genes, International Journal of Molecular Sciences, Diagnostics, Genetics and Molecular Research, British Journal of Cancer Research, International Journal of Cancer, Industrial Crops and Products*, entre outros, e é membro do “Editorial Board” do *Journal of Research in Pharmacy* e do *Journal of Translational Biotechnology* na área de Bioquímica e Oncologia.

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. Iúri Drumond Louro

e a Profa. Dra. Débora Dummer Meira, em pesquisas com múltiplas temáticas tais como: Biologia Computacional, Biologia de Sistemas, Bioinformática, Saúde Mental (Relação Depressão e Eixo Intestino-cérebro), Biologia Regenerativa (Tecido Nervoso e a via PIWI/piRNA), Epigenética, Biologia Celular e Citologia em Poliploides (Sincícios, Células Poliploides Cancerígenas Gigantes - PGCCs e etc.), Oncologia (Glioblastoma Multiforme, Gliomas Pediátricos de Alto Grau, Microambiente Tumoral, Resistência Tumoral, Recidiva Tumoral, Dormência Tumoral, Evolução Tumoral e PGCCs), assim como desenvolve o projeto de pesquisa intitulado: Câncer Holístico e Variações de Ploidia frente às potenciais inovações biotecnológicas bioprospectivas e bioeconômicas.



Bioinformática aplicada à
Oncogenética: uma nova
ferramenta para casos
complexos
Volume V

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



Bioinformática aplicada à
Oncogenética: uma nova
ferramenta para casos
complexos
Volume V

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